

NUEVA RUTA SINTÉTICA PARA LA PREPARACIÓN DE AGENTES HIPOCOLESTEROLEMIANTES POTENCIALES ANÁLOGOS DE α -ASARONA. DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO ISOMÉRICO E/Z EN MUESTRAS SINTÉTICAS Y NATURALES DE α -ASARONA Y DE SUS ANÁLOGOS

ACTA MEXICANA DE CIENCIA Y TECNOLOGIA
Vol. XI, Núm. 41, marzo 1993
pp. 51-62

HÉBER MUÑOZ,† FRANCISCO DÍAZ, ADRIÁN SÁNCHEZ, MARCELINO BARAJAS,
FERNANDO LABARRIOS y JOAQUÍN TAMARIZ*

Departamento de Química Orgánica
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB)
Prol. Carpio y Plan de Ayala 11340,
Instituto Politécnico Nacional
México, D.F.

Resumen: Se describe una síntesis nueva y más eficiente de los agentes hipocolesterolemiantes potenciales nitro- y amino-(1-propenil)dimetoxibencenos **3a** y **3b**, respectivamente, a partir de eugenol (**10**). Esta ruta sintética sirvió de base para la preparación de los derivados (2-propenil)dimetoxibencenos sustituidos **12-14**, de probable actividad farmacológica. De igual forma, el indol **15** ha sido preparado por esta novedosa metodología, y con una eficiencia comparable a la síntesis reportada. La preparación y caracterización de β -asarona (**2**) y del compuesto nitro **18**, así como su cuantificación mediante CG/EM en mezclas naturales y sintéticas de α -asarona (**1**) y de **3a**, son también objeto del presente trabajo.

NEW SYNTHETIC ROUTE FOR THE PREPARATION OF POTENTIAL HIPOCHOLESTEROLEMIC AGENTS ANALOGS OF α -ASARONE. DETERMINATION OF E/Z ISOMERS FROM NATURAL AND SYNTHETIC MIXTURES OF α -ASARONE AND SOME ANALOGS

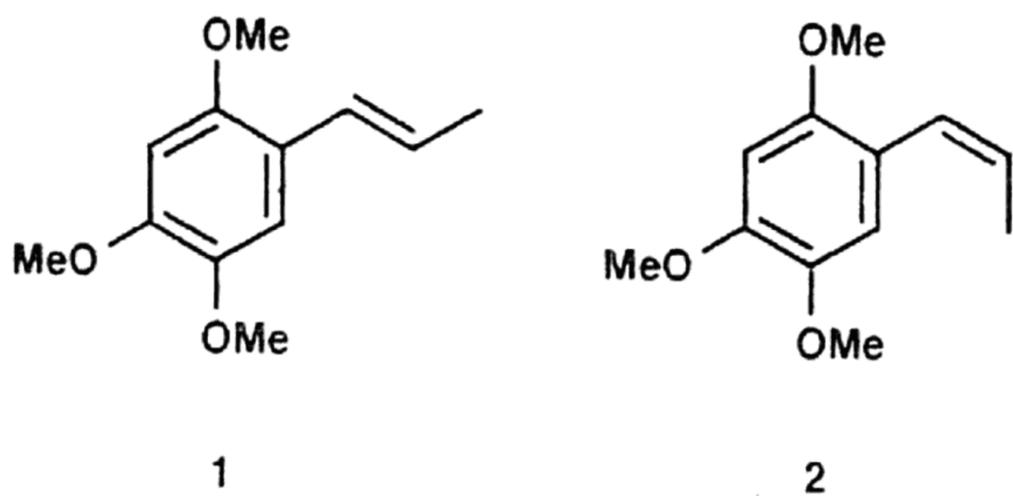
Abstract: A new and improved synthesis of potential hypocholesterolemic agents **3a** and **3b** from eugenol (**10**) is described. This pathway allows the preparation of substituted (2-propenyl)dimethoxybenzene derivatives **12-14**. A pharmacological activity of these compounds could be expected according to α -asarone (**1**) and compounds **3a-3d** structural analogy. Moreover, indol **15** was also prepared through this novel methodology, showing a comparable efficiency with that known. This work also describes the preparation of β -asarone (**2**) and nitro compound **18**, and their detection by GC/MS in natural and synthetic samples of **1** and **3a**.

1. INTRODUCCIÓN

Entre las primeras causas de deceso en los países industrializados se encuentra la arteroesclerosis. Cerca de dos terceras partes se debe a trombosis coronarias y el resto a causa de trombosis o hemorragias en otras partes del cuerpo, en especial a daños cerebrales, vasculares, renales y en tubo digestivo.¹ La arteroesclerosis es una enfermedad que se caracteriza por la formación de depósitos de lípidos y, en especial, del colesterol en las arterias.² En las etapas avanzadas de la lesión, las áreas degenerativas provocan coriosis progresiva de las arterias. Además, es frecuente la precipitación simultánea de calcio. Estos fenómenos producen rigidez en las arterias y el trastorno se denomina arteroesclerosis. Los vasos sanguíneos pierden su elasticidad, con lo cual se rompen fácilmente y se forman coágulos sanguíneos con el resultado inminente de una trombosis.²

Numerosos son los fármacos que contrarrestan el efecto hiperlipidémico en el organismo, entre ellos el β -sitosterol, la neomicina, el ácido nicotínico, el clofibrato, la probastina y la colestiramina.³ Sin embargo, todos ellos presentan efectos secundarios adversos.

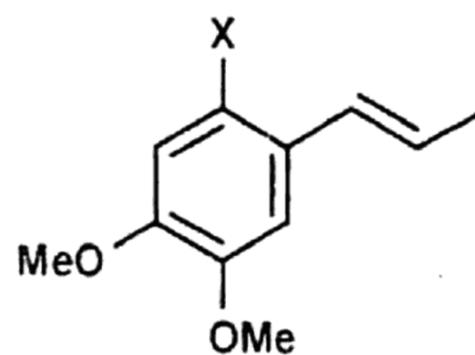
En la búsqueda de nuevos hipocolesterolemiantes eficaces y que no presenten trastornos secundarios, se ha estudiado recientemente el extracto alcohólico de la *Guatteria gaumeri*, que muestra un efecto considerable en la reducción del colesterol en suero humano.⁴ Utilizado con frecuencia en medicina tradicional también como coleliático, este árbol, conocido comúnmente con el nombre de yumel, está ampliamente extendido en la península de Yucatán.⁵ Del extracto polar se aisló la α -asarona (**1**) como componente principal, la cual ha mostrado ser responsable de esta actividad hipocolesterolemiantes y coleliática.⁶



Estudios teratogénicos efectuados con embriones de pollo y rata demostraron que α -asarona (**1**) no produce malformaciones;⁷ sin embargo, afectó en la disminución auditiva, visual y olfativa, y en la aparición retardada de incisivos.⁸ Adicionalmente, la exposición prolongada de

1 en cultivos de hepatocitos de rata produjo alteraciones morfológicas, acumulación de triacilglicerol e inhibición de la síntesis y de la secreción de proteínas.⁹ Por otra parte, estudios realizados en ratas a las cuales se les administró en sus alimentos aceite esencial de *Acarus Calamus L.*, establecieron la formación significativa de tumores malignos, atribuyéndose a la presencia de β -asarona (**2**),¹⁰ la cual es isómero geométrico de **1**.

Con el fin de llevar a cabo un estudio farmacológico detallado de **1** y debido también a su escasez en la naturaleza, hemos desarrollado una síntesis eficiente de la misma.¹¹ Más recientemente, hemos diseñado la ruta sintética para la preparación de análogos de **1**, como el derivado nitro **3a**, el amino **3b** y los halogenuros **3c** y **3d**, los cuales fueron evaluados farmacológicamente, encontrándose una actividad hipocolesterolemiantes semejante a **1**, destacando el caso de **3b**, el cual también mostró un efecto en la disminución del nivel de triglicéridos.¹²



- 3a**, X = NO₂
3b, X = NH₂
3c, X = Cl
3d, X = I

El presente trabajo muestra una vía alternativa de síntesis para la obtención eficiente de estos agentes hipocolesterolemiantes potenciales, la cual permitió también acceder a los compuestos análogos **12-15**, que son igualmente promisorios en su actividad farmacológica. También se describe la preparación de **2** y del derivado nitro **18**, isómero *Z* de **3a**, con el objeto de cuantificar su contenido en muestras sintéticas y naturales de **1** y **3a**. Además, este análisis permitió establecer la contribución de estos isómeros en la hepatotoxicidad encontrada, particularmente, en α -asarona (**1**).

2. RESULTADOS

2.1. Nueva ruta sintética de los derivados nitro- y amino-(1-propenil)dimetoxibencenos **3a-3b**

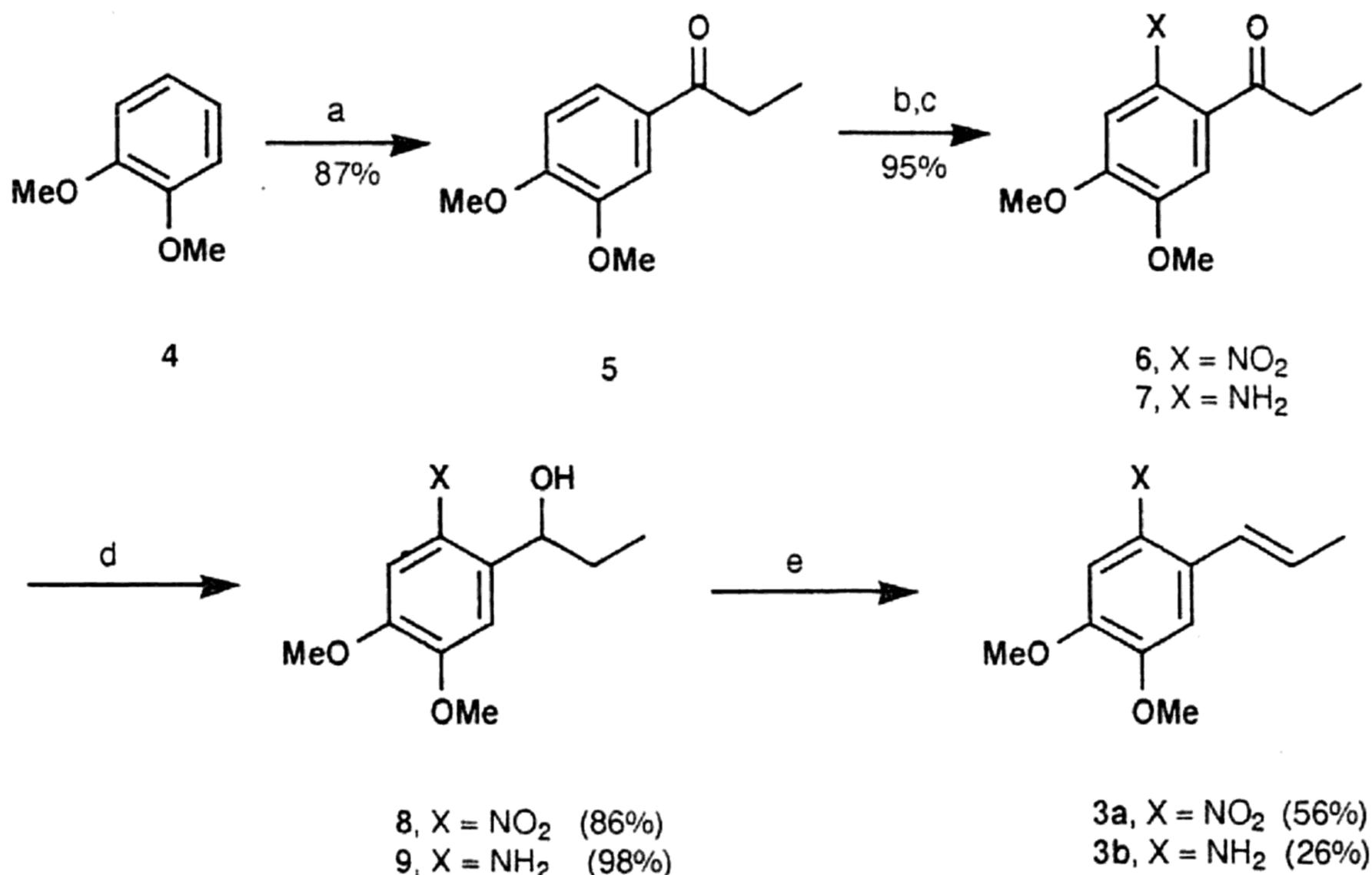
La síntesis de estos compuestos fue realizada, originalmente, a través de una secuencia que involucró la propionilación del veratrol (**4**) y la formación de la*propio-

fenona **5**. Esta fue sucesivamente nitrada y reducida a las propiofenonas **6** y **7**, respectivamente (esquema 1). La reducción de estos últimos con borohidruro de sodio proporcionó en buenos rendimientos los alcoholes correspondientes **8** y **9**, los cuales mediante tratamiento con anhídrido acético y acetato de sodio dieron los productos deseados **3a-3b**. Los rendimientos globales para la obtención de los alcoholes **8** y **9** fueron muy elevados (<70%); sin embargo, la eficiencia del procedimiento de eliminación a **3a** y **3b** disminuyó considerablemente (-40%).

El nuevo esquema sintético propuesto en el presente trabajo contempló el uso de eugenol (**10**) como materia prima, el cual es un reactivo comercial y posee ya la cadena propenilica de los compuestos deseados, lo cual podría también redituar en un incremento del rendimiento, al evitar así la etapa de eliminación que es ineficaz. El esquema 2 resume la secuencia de reacciones realizadas. La metilación de **10** con sulfato de dimétilo e hidróxido de

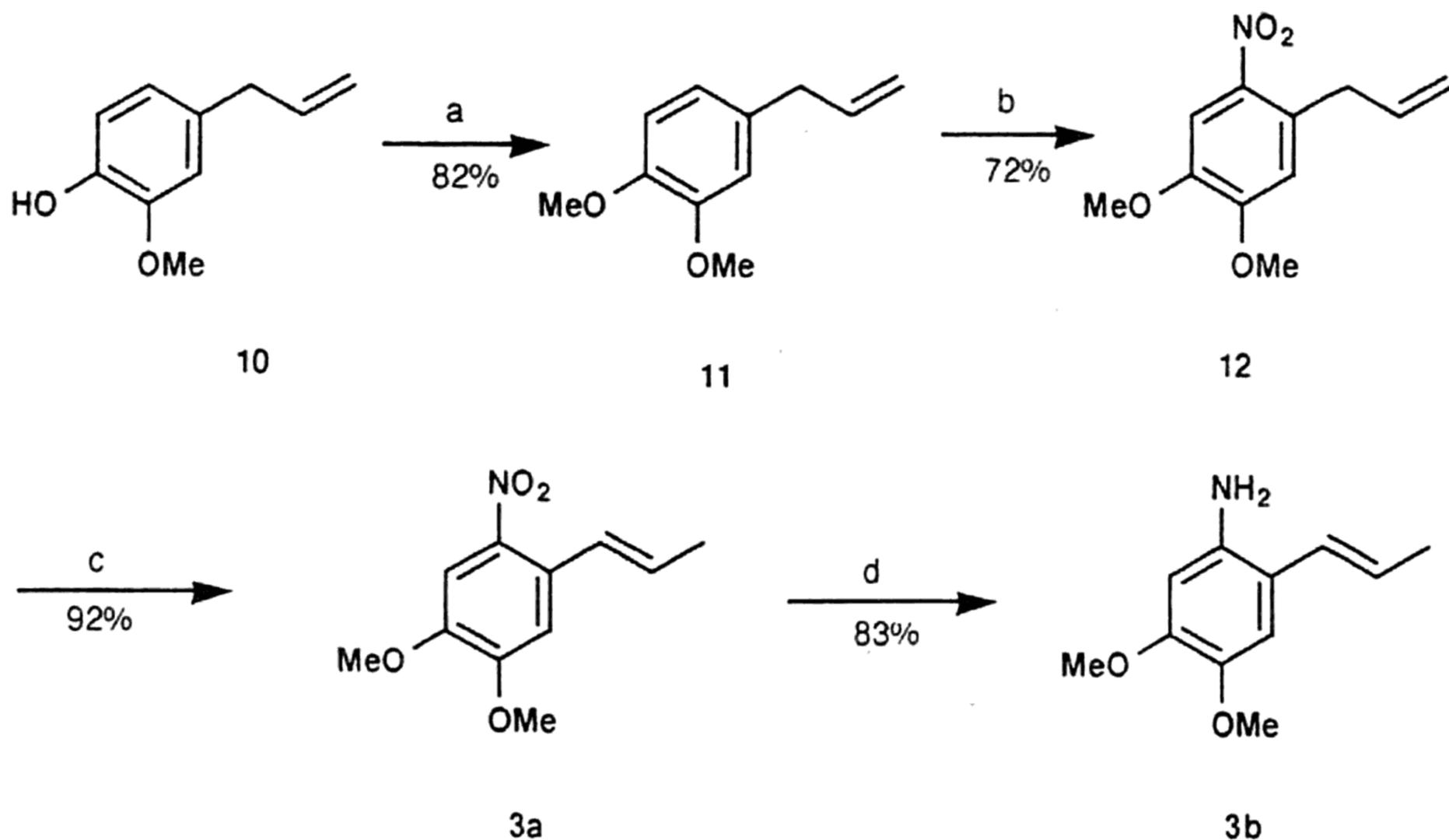
sodio dio el compuesto metoxilado **11** en 88% de rendimiento. Nitración de este último en una mezcla de ácido nítrico y ácido acético proporcionó el derivado nitrado **12**, en forma de agujas cristalinas de color amarillo (p.f. 41-42°C). El rendimiento fue bueno (72%), considerando que en el proceso se podrían dar reacciones secundarias de dinitración en el anillo aromático y/o de isomerización al doble enlace conjugado.

No obstante que la siguiente etapa consistió en la isomerización del doble enlace, fue muy importante poder aislar **12**, con el fin de preparar los derivados no conjugados **13** y **14** (ver sección 2.2), como productos con actividad farmacológica potencial. Dicha isomerización se logró eficientemente (92%) al tratar **12** con metóxido de sodio por espacio de 8 hrs. a temperatura ambiente, aislándose y recristalizándose el producto **3a**, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con el compuesto reportado.¹² El amino compuesto **3b** se obtuvo en 83% de rendimiento al tratar **3a** con hidrosulfito de so-



a) Anhídrido propiónico, I₂; b) HNO₃, 5° a 25°C; c) Na₂S₂O₄, EtOH, H₂O, 25°C, 1 h; d) NaBH₄, MeOH, 25°C, 1 h; e) Ac₂O, AcONa, reflujo.

Esquema 1. Esquema de síntesis para la preparación de **3a** y **3b**.



a) Me_2SO_4 , NaOH, 60°C , 1 h; b) HNO_3 , AcOH, 5°C , 20 min; c) MeONa, MeOH, 25°C , 8 h; d) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_2O , MeOH, reflujo, 4 h.

Esquema 2. Nueva síntesis de los agentes hipocolesterolemiantes potenciales 3a y 3b.

dio. Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopía de infrarrojo (IR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y espectrometría de masas (EM).

Esta ruta sintética permite entonces preparar los compuestos deseados 3a y 3b en elevados rendimientos globales, 54% y 45% respectivamente, a partir de 10. Asimismo, el número de etapas se acorta en una menos con respecto al esquema original, siendo tan sólo de tres etapas para 3a y cuatro para 3b.

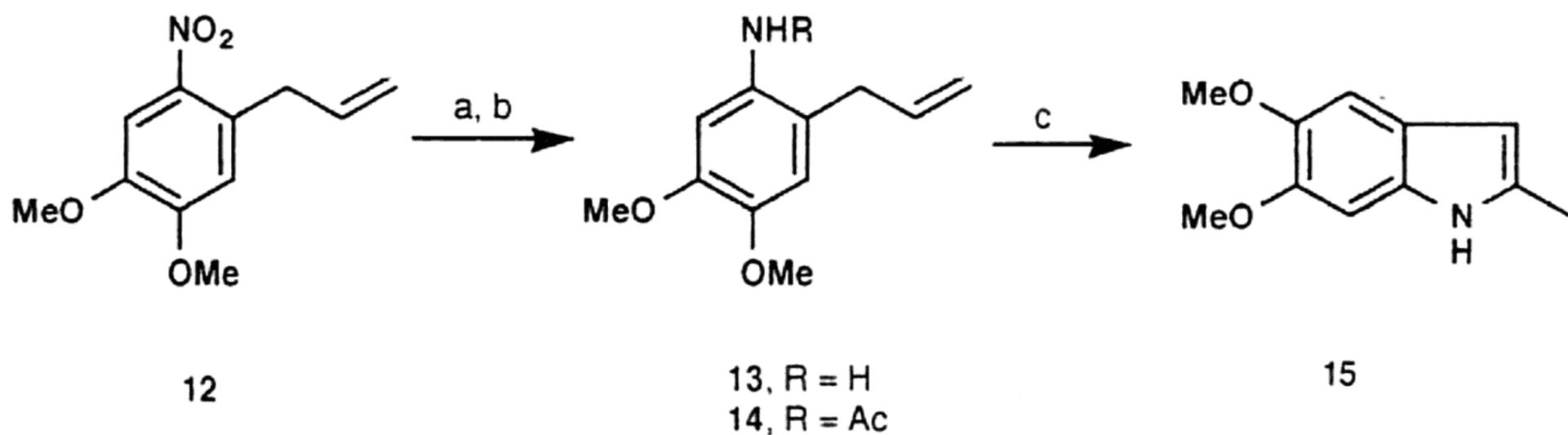
2.2. Preparación de los derivados arilpropenilos no-conjugados 12-14 y del indol 15, análogos de α -asarona (1) con actividad farmacológica potencial

El interés por establecer una relación estructura-actividad de análogos de α -asarona (1) con su actividad hipocolesterolemiantes, nos llevó a diseñar la preparación de los derivados 12-14, cuyo grupo propenilo no está conjugado al anillo, y de esta forma, poder evaluar el aporte de esta característica estructural a la actividad farmacológica.

La obtención del compuesto nitro 12 en dos pasos sin-

téticos a partir de 10 (esquema 2), permitió ensayar la reducción directa del grupo nitro bajo condiciones suaves con hidrosulfito de sodio. Así, el amino 13 fue obtenido como un líquido viscoso en 66% de rendimiento (cfr. parte experimental). La acetilación de 13 se llevó a cabo por tratamiento con anhídrido acético a temperatura ambiente durante 5 horas, dando cristales de color café (p.f. $122\text{-}123^\circ\text{C}$) y que correspondieron a la acetanilida 14, obteniéndose en buen rendimiento (90%) (esquema 3). Ensayos previos de acetilación fracasaron al utilizar mezclas de anhídrido acético, ya sea con ácido acético o con piridina y a temperatura de reflujo, al recuperarse la materia prima.

El espectro de ^1H RMN de los compuestos 12-14 mostró el conjunto de señales característico del grupo propenilo terminal no conjugado: señal del metileno bencílico arriba de 3.0 ppm en forma de doblete de tripletes ancho, y el protón vinílico no terminal con un desplazamiento químico cercano a 6.0 ppm y una multiplicidad que puede distinguirse como un doblete de doblete de tripletes, que corresponden a acoplamiento con los protones vinílicos, los dos primeros, y el triplete, con el metileno bencílico. Los protones vinílicos del metileno terminal for-



a) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_2O , MeOH , 25°C , 8 h; b) Ac_2O , 25°C , 5 h; c) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, Et_3N , THF , 25°C , h.

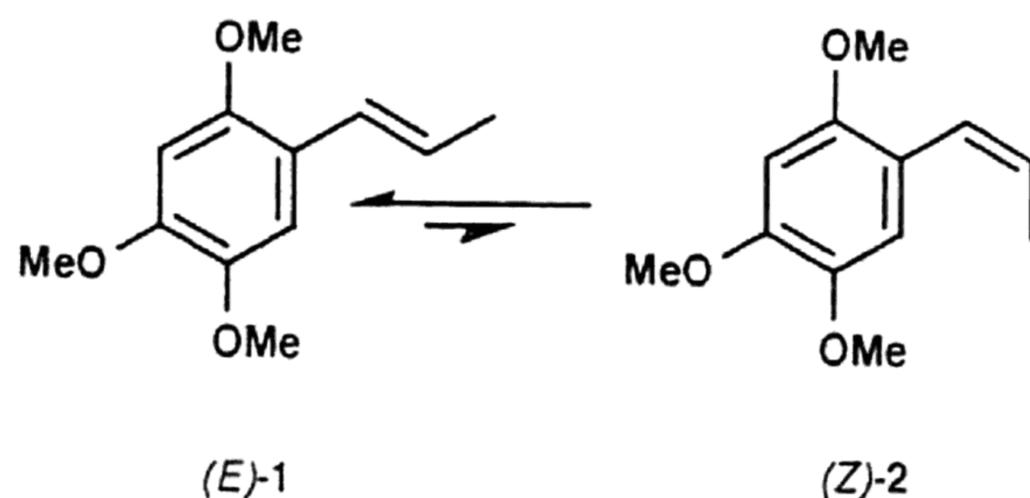
Esquema 3. Síntesis de los (2-propenil)bencenos **13** y **14** y del indol **15**.

man una señal múltiple entre 5.0-5.2 ppm, que en el caso de la acetanilida **14**, la asignación y multiplicidad pueden atribuirse de la siguiente forma: el protón *E*, con respecto al metileno, que aparece en 5.17 ppm como un doblete ($J=11.1$ Hz) de de multiplétes, y el protón *Z* en 5.08 ppm como un doblete ($J=17.3$ Hz) de multiplétes. La mayor constante de acoplamiento en este último protón se atribuye al acoplamiento *trans* con el protón vinílico no terminal.

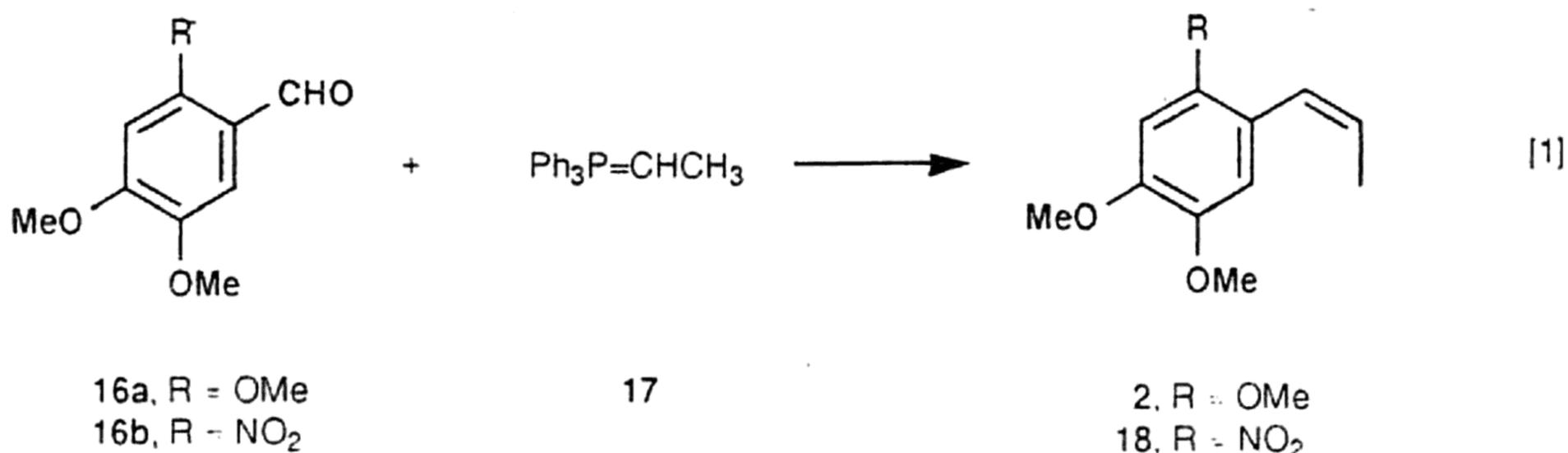
La posibilidad de evaluar la actividad de un sistema heterocíclico por semejanza a las furocromonas khellina y visnaguina que han mostrado elevada actividad hipolípídica,¹³ nos llevó a intentar la ciclización de **13** al indol **15**. Para esto, se ensayaron las condiciones de reacción descritas por Hegedus y colaboradores,¹⁴ quienes utilizaron complejos de Pd (II). Adicionalmente a los complejos reportados por los autores, es decir $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ y $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, hemos empleado el complejo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, el cual fue ineficaz para transformar la materia prima. En el caso de los dos primeros catalizadores, los rendimientos obtenidos fueron poco satisfactorios, siendo el más alto de 35% y que correspondió al uso de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (esquema 3). Las características espectroscópicas de **15** concordaron con las ya reportadas. La aportación más significativa de esta metodología es que permite obtener el indol **15** en un rendimiento global de 14%, que es comparable al conocido (16%),¹⁴ y a través del precursor **13**, que es común a ambas rutas de síntesis, y que se obtuvo en mejor rendimiento global (39%), en condiciones sencillas y en un menor número de etapas (3 en lugar de 4), que aquéllas descritas anteriormente.¹⁴

2.3 Síntesis de los isómeros (*Z*)-(1-propenil)dimetoxibencenos **2** y **18**

El mayor problema que presenta la preparación de isómeros (*Z*)-(1-propenil)dimetoxibencenos es la introducción estereoselectiva de doble enlace. En la mayoría de los métodos conocidos para tal fin, es el isómero *E* que se forma preferentemente, debido a su mayor estabilidad termodinámica, como es el caso de equilibrio entre α -asarona (**1**) y β -asarona (**2**):



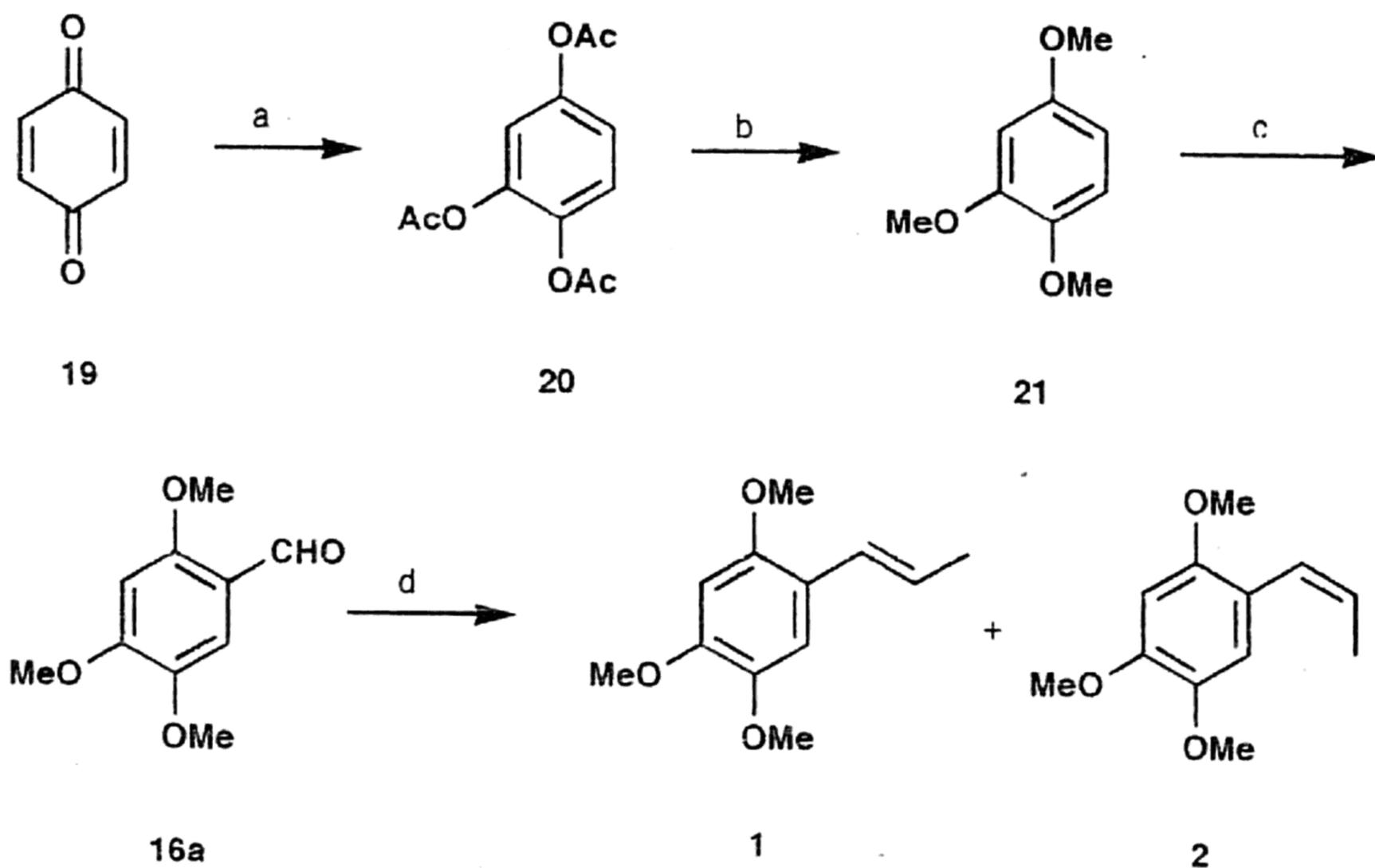
La isomerización térmica de la olefina *Z* se produce a temperaturas relativamente bajas (-100°C), lo que restringe el uso de métodos que utilizan condiciones térmicas durante o después de la introducción del grupo propenilo. Hemos propuesto entonces la síntesis de los isómeros *Z* mediante la reacción de Wittig,¹⁵ a partir de los veratraldehidos 2-sustituídos **16** y el etilidientrifilfosforano (**17**) (ecuación 1).



El asaraldehido (**16a**) se preparó siguiendo el procedimiento descrito por Sánchez-Viesca¹⁶ (esquema 4), en el cual se aprovecha la distribución y el carácter fuertemente activador de los tres grupos metoxilo sobre el anillo aromático de **21**, que permite formular selectivamente la posición C-5. La benzoquinona (**19**) se trató con un exceso de anhídrido acético y ácido sulfúrico, dando el 1,2,4-triacetoxibenceno (**20**) en rendimiento comparable (84%) al reportado (87%).¹⁷ Su caracterización se hizo sobre el 1,2,4-trimetoxibenceno (**21**) que es más estable

y que se obtuvo por saponificación de **20** con hidróxido de sodio en presencia de sulfato de dimetilo, controlando que la temperatura no exceda de 20°C. Finalmente, el asaraldehido (**16a**) fue obtenido en 51% de rendimiento al tratar **21** con oxiclorigo de fósforo en DMF a 90°C.

La reacción de Wittig sobre **16a** se realizó a temperatura ambiente con hidruro de sodio y el bromuro de etil-trifenilfosfonio en DMSO como disolvente; sin embargo, la tasa de conversión fue muy baja (<5%). Gracias a un exceso de NaH (9.0 eq. mol) y del reactivo de Wittig (6.7



a) Ac_2O , H_2SO_4 ; b) Me_2SO_4 , NaOH , 20°C; c) POCl_3 , DMF, 90°C; d) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Me Br}$, NaH , DMSO, 25°C

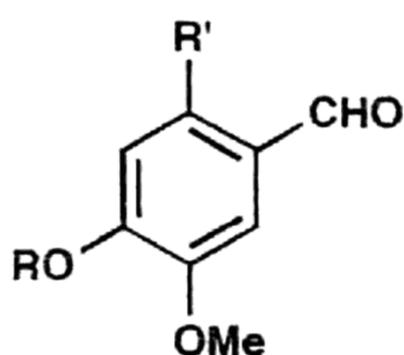
Esquema 4. Preparación del asaraldehido (**16a**) y obtención de la β -asarona (**2**).

eq. mol) pudo obtenerse una mezcla de 1/2 en una proporción de 52:48 en 14% de rendimiento, recuperándose gran cantidad de materia prima. Esta baja reactividad de **16a** se debió, probablemente, a la elevada sensibilidad de los reactivos de Wittig al efecto estérico del sustrato¹⁸ y a la reducida electrofilia del grupo carbonilo, debido al carácter fuertemente electrodonador de los grupos metoxilo.

La formación estereoselectiva del doble enlace con geometría *Z* fue mucho menor a la esperada de acuerdo a la literatura,¹⁵ donde se informa una selectividad *Z/E* de 90:10. Quizá la proporción *Z/E* obtenida se vio alterada también por el bajo rendimiento de la reacción, donde la descomposición que la acompaña afecta en mayor proporción al isómero menos estable *Z*.

Resultados semejantes se obtuvieron en la reacción de Wittig del fosforano **17** con el nitroveratraldehído **16b** (ecuación 1), en la cual, al cabo de dos días de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo 15% de una mezcla de **3a/18** en una proporción de 55:45. Nuevamente, el isómero deseado *Z* se formó en menor cantidad. En este caso se requirió de tan sólo 3.0 eq. molar de **17** para llevar a cabo la reacción, ya que el incremento en la concentración de este último no modificó significativamente ni el rendimiento ni los tiempos de reacción.

La preparación de **16b** se realizó por metilación (Me_2SO_4 , $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$, reflujo)¹⁹ de la vainilla (**22**) al compuesto **23** (91%), y nitración de este último por tratamiento con ácido nítrico a temperatura ambiente por 3 horas, dando 64% del compuesto deseado **16b**.



22, R = R' = H

23, R = Me, R' = H

2.4. Determinación del contenido isomérico *E/Z* de propenilbencenos en muestras sintéticas y naturales de α -asarona (**1**) y sus análogos

La estereoquímica del grupo propenilo conjugado al anillo aromático en α -asarona (**1**), y probablemente en el caso de los análogos **3a-3d**, juega un papel importante en la elevada actividad hipocolesterolemiantes mostrada por es-

tos compuestos. Esto lo sugiere el hecho de que la β -asarona (**2**) no ha sido reportada como agente hipocolesterolemiantes, no obstante los múltiples y diversos estudios farmacológicos y toxicológicos a los que ha sido sometida.^{10,20} Sin embargo, de estos estudios se concluye, que la isomería del doble enlace es, probablemente, responsable de los diversos efectos tóxicos encontrados en **2**.^{10,20}

La hepatotoxicidad recientemente observada *in vitro*, pero no *in vivo*, en muestras sintéticas y de extractos naturales de **1**,⁹ podría estar relacionada con la presencia de **2** como contaminante. La determinación de pureza de estas muestras de **1**, tanto la sintetizada por nosotros, como la natural, fue realizada por ¹H RMN y por cromatografía en capa fina (*ccf*), garantizando cuando menos una pureza de 90-95%. Esto hace imposible detectar pequeñas cantidades y, menos aún, trazas de **2**. Por lo tanto, se requirió mejorar el método de cuantificación de **1** hasta valores de pureza superiores al 99%. Con esta finalidad elegimos la técnica del sistema acoplado de cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM), ya que tiene un poder de detección del orden de nanogramos (10^{-9} g). Se utilizaron como estándares las muestras obtenidas de **1** y **2** y de los derivados nitro **3a** y **18**. Estos últimos pudieron separarse por *ccf* preparativa, empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (9.5:0.5) y eluida seis veces. De esta forma, el isómero *Z*, **18**, fue caracterizado también por IR y ¹H RMN (cfr. parte experimental).

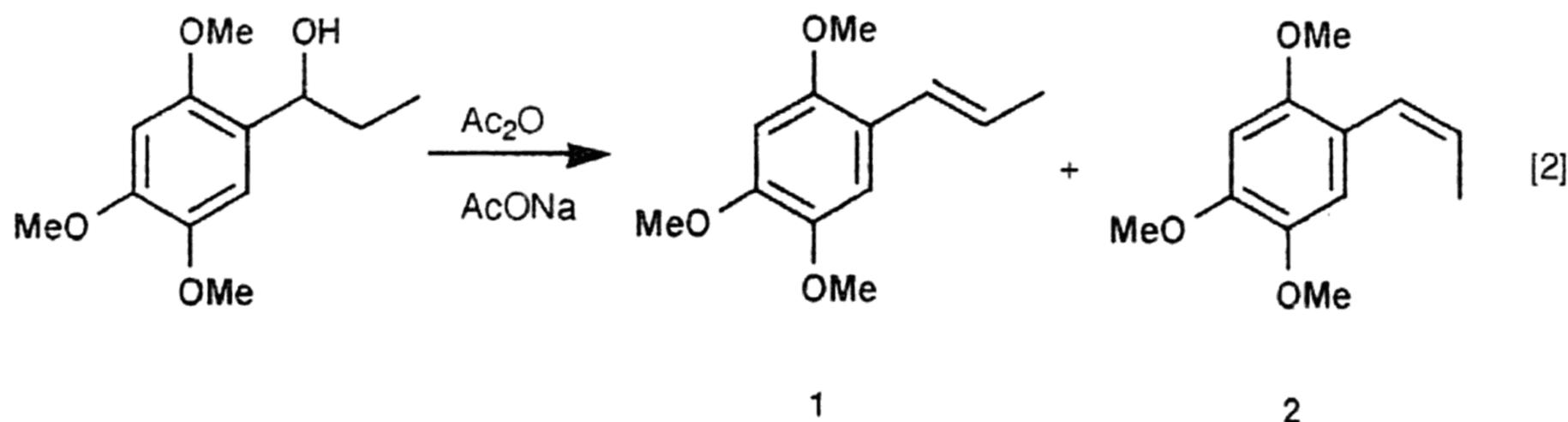
La tabla I muestra las proporciones relativas de los isómeros *Z*, **2** y **18**, encontrados en muestras natural y sintética de **1** y del compuesto sintetizado **3a**, respectivamente, las cuales correspondieron también a aquellas estudiadas farmacológicamente.¹²

Tabla I: Proporciones relativas de isómeros *Z*, **2** y **18**, en muestras de α -asarona (**1**) y de su análogo nitro **3a**, determinadas por CG/EM y tiempos de retención (t_r).

Muestra	1/2 (%)	3a/18 (%)			
		1	2	3a	18
		8.61	8.21	9.77	9.43
1 (natural) ^b	99.73:0.27				
2 (sintética) ^b	99.76:0.24				
3 (sintética) ^c	96.18:3.82				
3a ^b	100:0				

^a Columna capilar: fenilmetil silicón 5%; programa CG: temp. inicial: 70°C (2.0 min), incremento temp. = 20°C/min, temp. final 210°C (1.0 min).^b Muestras recristalizadas y utilizadas en estudios farmacológicos. ^c Muestra no recristalizada.

Como se aprecia en la tabla I, en todas las muestras de **1** hay presencia del isómero *Z* y, como era de esperarse, la mayor proporción se encontró en la muestra de **1** que no ha sido recristalizada. Esto último refleja, ade-



La muestra de α -asarona (**1**) obtenida de fuentes naturales presentó una proporción de **2** prácticamente igual a aquella de la muestra sintética. Estos contenidos de **2** no deben, en principio, contribuir significativamente al efecto toxicológico encontrado en las muestras de **1**. Esto se apoya en el hecho de que en pruebas de toxicidad de **2**, se requirieron de cantidades muy superiores a aquellas detectadas en este trabajo como contaminante de **1**, para observar algún efecto.¹⁰ Más aún, en estudios del óleo de cálamó, que ha sido utilizado en medicina tradicional y como aditivo en alimentos y bebidas, no revelan efectos hepatotóxicos de consideración, a pesar del contenido relativamente mayor de **2**,²¹ con respecto a nuestras muestras evaluadas de **1**.

La ausencia del isómero *Z* **18** en muestras de **3a**, sugiere una muy elevada estereoselectividad en la etapa de formación del doble enlace de este último. Además, este análisis de pureza de **3a** es una evidencia adicional que apoya los resultados farmacológicos realizados con este compuesto.¹² Asimismo, sugiere que las muestras utilizadas en los estudios farmacológicos de los análogos **3b-3d** fueron también de una elevada pureza isomérica *E*, ya que fueron preparados de manera similar al compuesto nitro **3a**.

3. CONCLUSIONES

La transformación de eugenol (**10**) en los agentes hipocolesterolemiantes potenciales **3a** y **3b**, a través de una secuencia consecutiva de tres y cuatro etapas de reacción, respectivamente, demostró ser una ruta sintética más corta y eficiente que aquella previamente descrita.¹²

La utilización de esta metodología y de (2-propenil) nitrobenzeno **12** como precursor en la preparación de los derivados **13**, **14** y **15**, constituyó una ruta sintética eficiente para la obtención de estos compuestos con proba-

bles, la proporción de isómeros obtenida directamente de la reacción de acetilación y pirólisis del alcohol correspondiente **24** (ecuación 2),¹¹ confirmando también que el proceso fue altamente estereoselectivo.

ble actividad farmacológica.

El método de etenilación de Wittig del asaraldehído (**16a**) para proporcionar mayoritariamente la β -asarona (**2**),¹⁵ mostró ser, en nuestras manos, mucho menos estereoselectivo que lo reportado, ya que se obtuvo una mezcla de α -asarona (**1**) y β -asarona (**2**) en una proporción prácticamente equimolecular (52:48). Resultados semejantes se observaron al llevar a cabo la reacción del fosforano **17** sobre el nitrobenzaldehído **16b**, obteniéndose **3a/18**, 55:45. Este último, sin embargo, pudo ser separado y caracterizado por primera vez.

La preparación de los compuestos **2** y **18**, permitió cuantificarlos en muestras natural y sintéticas de α -asarona (**1**) y de **3a**, respectivamente. Con el fin de detectar pequeñas cantidades y aun trazas de estos isómeros se utilizó la técnica de alta sensibilidad de CG/EM. Los análisis mostraron solamente la presencia de **2** en proporciones muy bajas y por tanto no significativas en bio-ensayos. Esto resolvió la duda que persistía en atribuir la hepatotoxicidad mostrada por la α -asarona (**1**) en ensayos *in vitro*⁹ a la presencia probable de β -asarona (**2**), cuya elevada toxicidad es conocida.^{10,20}

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato *Thomas-Hoover* y no están corregidos. Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer* 599B. Los espectros de ¹H RMN fueron obtenidos en los espectrómetros *Varian* EM-390 (90 MHz) y *Varian Gemini* (300 MHz), utilizando TMS como estándar interno. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro acoplado CG/EM *Hewlett-Packard* 5971A. La *ccf* fue realizada en placas de sílica gel soportada en hoja de aluminio (*Merk*) con indicador para detección en lámpara de UV. Las materias primas y reactivos se ad-

quirieron de *Aldrich Chemical Co.*, y se utilizaron sin purificación adicional. Abreviaturas: s = singulete, sa = singulete ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto, q = quintuplete, m = multiplete, a = ancho.

El análisis de isómeros por CG/EM se realizó en una columna capilar de fenilmetil silicón al 5%, con un programa de calentamiento del horno de: temp. inicial: 70°C (2.0 min), incremento de temp. = 20°C/min y temp. final 210°C (1.0 min).

1,2-Dimetoxi-4-(2-propenil)benceno (11). Se calentó a 60°C una muestra de eugenol (**10**) (10 g, 0.061 mol), a la cual se adicionaron lentamente y de manera simultánea sulfato de dimetilo (7.7 g, 0.061 mol) hidróxido de sodio (2.44 g, 0.061 mol) disuelto en agua (10 ml), procurando que la temperatura no rebase los 60°C. La mezcla se mantuvo en agitación por 1 hr. La fase oleosa se separó y se destiló obteniéndose 9.55 g (88%) de **11**; p. eb. 151-153°C/37 mmHg [lit.²² p. eb. 125-125°C/14 mmHg]. IR (película) 3090, 3020, 1640, 1595, 1520, 1475, 1285, 1260, 1170, 1065 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.32 (dm, J = 6.6 Hz, 2H, ArCH₂C=), 3.84 (s, 3H, MeO), 3.86 (s, 3H, MeO), 5.03-5.11 (m, 2H, CH₂=), 5.95 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.6 Hz, 1H, ArCH₂CH=), 6.70-6.80 (m, 3H, ArH); EM (70 eV) 178 (M⁺, 100), 163 (36), 147 (38), 135 (13), 107 (68), 103 (43), 91 (53), 77 (26), 51 (22).

4,5-Dimetoxi-2-(2-propenil)nitrobenceno (12). Una mezcla de 6.05 g (0.034 mol) de **11** y 25.4 g (0.423 mol) de ácido acético glacial se enfrió a 5°C, y se adicionaron gota a gota 4 ml (0.1 mol) de ácido nítrico concentrado. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 min., y se vertió en hielo, precipitando un producto amarillo. Este se filtró y se lavó con agua (3 × 5 ml), se secó al vacío y se recristalizó de hexano, obteniéndose 5.46 g (72%) de **12** como agujas cristalinas de color amarillo: p.f. 41-42°C [lit.²³ 44°C]. IR (KBr) 3080, 3020, 1580, 1520, 1350, 1290, 1250, 1090 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.73 (dta, J = 6.45, 1.50 Hz, 2H, ArCH₂C=), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.97 (s, 3H, CH₃O), 5.09 (dc, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H, CH₂=), 5.12 (dc, J = 10.3, 1.4 Hz, 1H, CH₂=), 6.0 (ddt, J = 16.9, 10.3, 6.45 Hz, 1H, ArCH₂CH=), 6.75 (s, 1H, Ar-H₃), 7.62 (s, 1H, Ar-H₆); EM (70 eV) 223 (M⁺, 20), 206 (100), 189 (73), 176 (29), 162 (44), 146 (29), 133 (33), 131 (21), 118 (22), 103 (20), 91 (27), 77 (26), 65 (20), 51 (9).

(E)-4,5-Dimetoxi-2-(1-propenil)nitrobenceno (3a). En 100 ml de metanol anhidro se disolvieron 1.5 g (0.065 mol) de sodio metálico, y se agregaron 10 g (0.045 mol) de **12**, agitando a 25°C durante 8 hrs. El producto precipitado se filtró al vacío y se recristalizó de hexano, obteniendo 9.2 g (92%) de **3a**, como cristales amarillos: p.f. 116-117°C [lit.¹² 117-118°C]. IR (KBr) 3020, 1585,

1550, 1500, 1320, 1260, 1215, 1070 cm⁻¹; ¹H RMN (90 MHz, CCl₄) δ 1.93 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 3H, MeC=), 3.97 (s, 3H, MeO), 4.02 (s, 3H, MeO), 6.20 (dc, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H, CH=CHMe), 7.02 (s, 1H, ArH), 7.10 (dc, J = 15.5, 2.5 Hz, 1H, CH=CHMe), 7.60 (s, 1H, ArH); EM (70 eV) 223 (M⁺, 21), 180 (49), 134 (10), 119 (24), 91 (55), 65 (71), 43 (100), 39 (75).

(E)-1-Amino-4,5-dimetoxi-2-(1-propenil)benceno (3b). Se disolvieron 3.0 g (13.4 mmol) de **3a** en metanol a temperatura de ebullición y se le adicionó una solución de 10 g (0.057 mol) de hidrosulfito de sodio en 50 ml de agua, la mezcla se calentó a reflujo por 4 hrs. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en metanol (100 ml) y se calentó a ebullición por 5 min. La solución se filtró para eliminar las sales insolubles y el filtrado se concentró al vacío y se recristalizó de AcOEt, obteniéndose 2.15 g (83%) de **3b** como cristales color naranja que oscurecen en presencia de luz: p.f. 93-94°C [lit.¹² 94-96°C]. IR (KBr) 3390, 3320, 1600, 1510, 1450, 1270, 1230, 1150 cm⁻¹; ¹H RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 3H, MeC=), 3.5 (m, 2H, NH₂), 3.93 (s, 6H, 2 MeO), 6.01 (dc, J = 16.0, 7.0 Hz, 1H, MeCH=), 6.28 (s, 1H, ArH), 6.44 (dc, J = 16.0, 2.5 Hz, 1H, ArCH=), 6.86 (s, 1H, ArH); EM (70 eV) 193 (M⁺, 100), 178 (77), 150 (28), 134 (9), 119 (5), 91 (9).

1-Amino-4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)benceno (13). A una solución de 1.0 g (4.48 mmol) de **12** en 13 ml de metanol y a temperatura ambiente, se adicionó lentamente una solución de 14.0 g (0.08 mol) de hidrosulfito de sodio en 50 ml de agua. La mezcla se mantuvo en agitación a 25°C por 8 hrs. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con 150 ml de metanol. Los filtrados se mezclaron y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por columna cromatográfica (20 g sílica gel, hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose 0.57 g (66%) de **13** como un líquido viscoso de color café. IR (película) 3410, 3340, 3080, 1620, 1520, 1460, 1255, 1230, 1160, 1030, cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.23 (ddd, J = 6.1, 1.6, 1.5 Hz, 2H, ArCH₂C=), 3.80 (s, 6H, 2 MeO), 5.17-5.04 (m, 2H, CH₂=), 5.93 (ddt, J = 16.3, 10.5, 6.1 Hz, 1H, CH₂=), 6.30 (s, 1H, ArH), 6.60 (s, 1H, ArH); EM (70 eV) 193 (M⁺, 100), 178 (97), 150 (26), 134 (9), 109 (14), 91 (6), 77 (7).

1-Acetamido-4,5-dimetoxi-2-(2-propenil)benceno (14). Se mezclaron 0.1 g (0.52 mmol) de **13** con 0.5 ml (5.3 mmol) de anhídrido acético y mantener en agitación a temperatura ambiente durante 5 hrs. Agregar 10 ml de agua y extraer con CH₂Cl₂ (3 × 20 ml). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla H₂O/MeOH, 3:2 (25 ml) y se agregó carbón activado para decolorar; este último se filtró y el filtrado se extrajo

en CH_2Cl_2 (3×30 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, obteniéndose 0.109 g (90%) de **14** como cristales café claro: p.f. 122-123°C [lit.²³ 126-127°C]. IR (KBr) 3340, 1640, 1540, 1520, 1410, 1280, 1250, 1140 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 3H, CH_3CON), 3.32 (dm, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{C}=\text{}$), 3.86 (s, 3H, MeO), 3.87 (s, 3H, MeO), 5.08 (dm, $J = 17.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.17 (dm, $J = 11.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 5.96 (ddd, $J = 17.3, 11.1, 6.0$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}=\text{}$), 6.66 (s, 1H, Ar-H_3), 7.08 (a, 1H, NH), 7.36 (s, 1H, Ar-H_6). EM (70 eV) 235 (M^+ , 62), 220 (6), 192 (63), 178 (100), 161 (32), 150 (19), 135 (9), 91 (8), 77 (10).

5.6-Dimetoxi-2-metilindol (15). Bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una suspensión de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.26 g, 0.1 mmol) en THF anhidro (14 ml), a la cual se adicionó **13** (0.19 g, 0.1 mmol) en THF anhidro (3.5 ml). La mezcla se agitó a 25°C por 2 hrs, y se adicionó trietilamina seca (0.1 g, 0.99 mmol), agitando por 1.5 hrs, y luego dos adiciones sucesivas de trietilamina (0.1 g, 0.99 mmol, c/u), seguidas en cada caso por agitación a 25°C por 1.5 hrs. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por columna cromatográfica (30 g, sílica gel, hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose 0.067 g (35%) de **15**, como cristales amarillos: p.f. 86-87°C [lit.¹⁴ 88-89°C]. IR (KBr) 3160, 2900, 1450, 1370, 1060 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (sa, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, MeO), 3.90 (s, 3H, MeO), 6.10 (sa, 1H, indol- H_3), 6.80 (s, 1H, Ar-H_7), 6.99 (s, 1H, Ar-H_4), 7.74 (a, 1H, NH). EM (70 eV) 191 (M^+ , 100), 176 (52), 148 (19), 133 (68).

1,2,4-Triacetoxibenceno (20). A una mezcla de H_2SO_4 conc. (12 g, 0.12 moles) y anhídrido acético (180 g, 1.76 moles), se agregó en pequeñas porciones **19** (60 g, 0.55 moles) con agitación vigorosa. La temperatura se elevó y debe ser mantenida entre 40-50°C aun después de terminada la adición. Dejar la mezcla en reposo hasta que alcance temperatura ambiente, y verter sobre agua fría (750 ml). Enfriar a 10°C y filtrar el precipitado blanco. Recristalizar de EtOH y secar al vacío, obteniéndose 117.6 g (84%) de **20** como cristales blancos: p.f. 96-97°C [lit.²⁴ 96-97°C]; $R_f = 0.26$ (hexano/AcOEt, 7:3).

1,2,4-Trimetoxibenceno (21). Se disolvieron 25.2 g (0.1 mol) de **20** en una mezcla de 28.5 ml (38 g, 0.3 moles) de sulfato de dimetilo y MeOH (40 ml). A la mezcla se le aplicó un vacío de aproximadamente 30 mmHg, y a 5°C se le adicionó una solución de NaOH (24 g, 5.6 moles) en agua (50 ml), manteniendo la temperatura abajo de 20°C. Al término de la adición, se suspendió el vacío y se calentó la mezcla a 60°C por 1 hr., y se mantuvo en reposo por 12 hrs. Se adicionó agua (50 ml), formándose dos fases, y la mezcla se extrajo con éter (3×50

ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente. El residuo se destiló a presión reducida: p.cb. 115-120°C/5 mmHg, obteniéndose 10.51 g (62%) de **21**. $R_f = 0.46$ (hexano/AcOEt, 7:3). IR (película) 3000, 1600, 1520, 1470, 1250, 1235, 1190, 1060 cm^{-1} ; ^1H RMN (90 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (s, 3H, MeO), 3.84 (s, 3H, MeO), 3.85 (s, 3H, MeO), 6.39 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, Ar-H_5), 6.20 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, Ar-H_3), 6.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, Ar-H_6); EM (70 eV) 168 (M^+ , 76), 153 (100), 137 (3), 125 (88), 110 (26), 95 (14), 79 (16), 69 (19), 51 (10).

Asaraldehido (16a). Se adicionó lentamente y bajo agitación una mezcla preenfriada en hielo de cloruro de fosforilo (12 ml, 18.39 g, 0.12 moles) en DMF seco (11 ml) a una solución de **21** (20 g, 0.12 moles) en DMF (4 ml) enfriada en un baño de hielo. Se calentó a 95°C durante 4.5 hrs. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y se adicionó una mezcla de AcONa/ H_2O , (100 ml), formándose un precipitado color crema, el cual se filtró y se recristalizó de EtOH, obteniéndose 11.9 g (51%) de **16a** como cristales blancos: p.f. 112-113°C [lit.²⁵ 114°C]; $R_f = 0.19$ (hexano/AcOEt, 7:3). IR (KBr) 1640, 1590, 1510, 1480, 1290, 1260, 1220, 1040 cm^{-1} ; ^1H RMN (90 MHz, CDCl_3) δ 3.93 (s, 3H, MeO), 4.00 (s, 3H, MeO), 4.03 (s, 3H, MeO), 6.50 (s, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 10.52 (s, 1H, CHO). EM (70 eV) 196 (M^+ , 100), 181 (46), 165 (4), 153 (17), 150 (29), 136 (8), 125 (26), 110 (14), 95 (11), 79 (9), 69 (13).

(Z)-1,2,4-Trimetoxi-5-(1-propenil)benceno (2). En un matraz de 25 ml provisto de septum se colocaron 0.177 g (5.5 mmoles) de NaH (75% en aceite), el cual se lavó con hexano (2×2 ml). En atmósfera de N_2 se agregaron 2.7 ml de DMSO y la suspensión se calentó a 80°C por 45 min. con agitación vigorosa. A 0°C se agregaron 1.52 g (4.15 mmoles) de bromuro de etiltrifenilfosfonio en 4.2 ml de DMSO, y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. 0.12 g (0.61 mmoles) de **16a** en DMSO (1 ml) se agregaron a 25°C y se agitó por 2 días. La solución se lavó con solución saturada de NaCl (25 ml) y se extrajo con AcOEt (3×15 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Florisil, 30 g, hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose 0.018 g (14%) de una mezcla **1/2** (52:48) en forma de aceite café. $R_f = 0.63$ (hexano/AcOEt, 8:2); CG: t_r (**1**): 8.61; t_r (**2**): 8.21. IR (película) 2900, 1590, 1500, 1460, 1220, 1050 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) señales atribuidas a **2**: δ 1.85 (dd, $J = 6.9, 1.85$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{}$), 3.82 (s, 3H, MeO), 3.85 (s, 3H, MeO), 3.91 (s, 3H, MeO), 5.8 (dc, $J = 11.6, 6.9$ Hz, 1H, $\text{MeCH}=\text{}$), 6.5 (dm, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{ArCH}=\text{}$), 6.55 (s, 1H, Ar-H_3), 6.86 (s, 1H, Ar-H_6). Señales atribuidas a **1**: δ 1.89 (dd,

$J = 6.6, 1.77 \text{ Hz}$, 3H, MeC=), 3.82 (s, 3H, MeO), 3.86 (s, 3H, MeO), 3.89 (s, 3H, MeO), 6.1 (dc, $J = 15.9, 6.6 \text{ Hz}$, 1H, MeCH=), 6.50 (s, 1H, Ar-H₃), 6.66 (dc, $J = 15.9, 17.7 \text{ Hz}$, 1H, ArCH=), 6.95 (s, 1H, Ar-H₆). EM (70 eV) (2) 208 (M⁺, 100), 193 (40), 165 (29), 162 (14), 137 (11), 91 (9), 77 (9), 69 (16). EM (70 eV) (1) 208 (M⁺, 100), 193 (53), 177 (4), 165 (33), 162 (14), 150 (10), 137 (14), 107 (7), 91 (10), 77 (9), 69 (16).

Veratraldehido (23). A una solución en ebullición de 182 g (1.2 moles) de **22** en agua (450 ml), se adicionó una solución previamente calentada a ebullición de 72 g (1.8 moles) de NaOH en agua (360 ml). Se continuó el calentamiento y se agregaron gota a gota 189 g (1.5 moles) de sulfato de dimetilo. La mezcla se calentó por 45 min. y 39 g (30 ml, 0.31 moles) de sulfato de dimetilo fueron agregados. Al cabo de 10 min. en agitación y reflujo se adicionaron sucesivamente 12 g (0.3 moles) de NaOH en 60 ml de agua y 30 ml de sulfato de dimetilo. Esta operación fue repetida dos veces más y, finalmente, se agregaron 75 g (1.875 moles) de NaOH en agua (150 ml). Después de calentar la mezcla por 20 min. adicionales, se enfrió a 25°C y se extrajo con éter (3 × 50 ml). Los extractos etéreos se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío, obteniéndose un aceite denso el cual se purificó por destilación al vacío: p.eb. 153°C/8 mmHg, obteniéndose 181.49 g (91%) [lit.¹⁹ 82-87%] de **23**, como un sólido blanco: p.f. 45-46°C [lit.¹⁹ 45-46°C]; $R_f = 0.36$ (hexano/AcOEt, 7:3). IR (película) 3100, 2950, 2860, 1670, 1585, 1510, 1460, 1430, 1400, 1350, 1280, 1160, 1050, 820, 750 cm⁻¹; ¹H RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 3.94 (s, 3H, MeO), 3.98 (s, 3H, MeO), 6.97 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, ArH), 7.30-7.50 (m, 2H, ArH), 9.90 (s, 1H, CHO). EM (70 eV) 166 (M⁺, 100), 165 (66), 151 (14), 137 (5), 119 (6), 95 (36), 79 (20), 77 (21), 65 (10), 51 (13).

6-Nitroveratraldehido (16b). En un matraz de 1 L cubierto de papel aluminio (¡cuidado! **16b** es fotosensible) con 350 ml (7.77 moles) de HNO₃ y a una temperatura de 15°C (baño de agua), se agregaron lentamente 70 g (0.42 moles) de **23** finamente triturado, cuidando que la temperatura se mantenga entre 18-22°C. La mezcla se agitó por 10 min. y se vertió en un matraz cubierto conteniendo agua (4 L) y en agitación vigorosa. Al cabo de 15 min. la masa formada se filtró en ausencia de luz y se lavó con agua fría (2 L); se secó a temperatura ambiente protegido de la luz por 15 días. El producto sólido se recrystalizó dos veces de EtOH, obteniéndose 56.94 g (64%) de **16b**: p.f. 129-131°C [lit.²⁶ 129-131°C]; $R_f = 0.41$ (hexano/AcOEt, 7:3). IR (KBr) 1660, 1560, 1510, 1300, 1240, 1080 cm⁻¹; ¹H RMN (90 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (s, 6H, 2 MeO), 7.42 (s, 1H, Ar-H₂), 7.62 (s, 1H, Ar-H₅), 10.0 (s, 1H, CHO). EM (70 eV)

211 (M⁺, 28), 181 (100), 166 (50), 138 (58), 136 (58), 125 (33), 123 (17), 110 (36), 95 (29), 79 (30), 51 (28).

(Z)-4,5-Dimetoxi-2-(1-propenil)nitrobencono (18). En un matraz de 25 ml provisto de septum se colocaron 0.147 g (4.6 mmoles) de NaH (75% en aceite), el cual se lavó con hexano (2 × 2 ml). En atmósfera de N₂ se agregaron 2.3 ml de DMSO y la suspensión se calentó a 80°C por 45 min. A 0°C se agregaron 1.63 g (4.39 mmoles) de bromuro de etiltrifenilfosfonio en 4.4 ml de DMSO, y se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. 0.31 g (1.47 mmoles) de **16b** en DMSO (1 ml) se agregaron a 25°C y se agitó por 2 días. La solución se lavó con solución saturada de NaCl (25 ml) y se extrajo con AcOEt (3 × 15 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (florisil, 30 g, hexano/AcOEt, 9:1), obteniéndose 0.049 g (15%) de una mezcla **3a/18** (55:45) en forma de un sólido oleoso. El compuesto **18** se separó por ccf (hexano/AcOEt, 9.5:0.5, 6 veces) como un sólido de color amarillo: $R_f = 0.52$ (hexano/AcOEt, 7:3). IR (película) 2940, 1570, 1520, 1470, 1350, 1300, 1240, 1090 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (dm, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, CH₃C=), 3.97 (s, 6H, 2 MeO), 5.90 (dc, $J = 11.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, MeCH=), 6.76 (s, 1H, Ar-H₃), 6.79 (dm, $J = 11.5 \text{ Hz}$, ArCH=), 7.69 (s, 1H, Ar-H₆). EM (70 eV) 191 (M⁺, 100), 176 (57), 148 (23), 133 (59), 118 (11), 77 (14). Datos espectroscópicos de **3a**: IR (KBr) 1590, 1550, 1500, 1320, 1260, 1220, 1070, 980, 890, 810 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (dm, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H, CH₃C=), 3.95 (s, 3H, MeO), 4.00 (s, 3H, MeO), 6.12 (dc, $J = 14.0, 7.0 \text{ Hz}$, 1H, MeCH=), 6.91 (s, 1H, Ar-H₃), 7.05 (dm, $J = 14.0 \text{ Hz}$, 1H, ArCH=), 7.57 (s, 1H, Ar-H₆). EM (70 eV) 191 (M⁺, 100), 176 (56), 148 (26), 133 (52), 120 (9), 118 (9), 104 (9), 77 (8).

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Germán Chamorro (Departamento de Toxicología de la ENCB, IPN) por habernos proporcionado una muestra de α -asarona natural. Adrián Sánchez agradece a SETECOMFIA, S.C., por otorgarle una beca. El presente trabajo fue realizado gracias al financiamiento de DEPI, IPN (Apoyo No. 921751).

BIBLIOGRAFÍA

1. Esfahani, M. y Swaney, J. B.: *Advances in Cholesterol Research*. Telford Press: New York, 1990; pp 385-412.
2. Cagnon, W.: *Fisiología médica*. Manual Moderno: México, 1990; pp 204-212.
3. Korolkovas, A.: *Compendio esencial de química farmacéutica*. Reverté: Barcelona, 1978; pp 409-418. *Dicciona-*

- rio de Especialidades Farmacéuticas. Ediciones PLM: México, 1984; p 1098. Craig, C.: *Farmacología Médica*. Interamericana: México, 1984; pp 309-321.
4. Enríquez, R. G.; Chávez, M. A. y Jáuregui, F.: *Phytochemistry*, 1980, **19**, 2024-2025; y referencias citadas.
 5. Sánchez, R.; Lerdo de Tejada, J.; González, A.; Guzmán, J.; Tinoco, R. y Karchamer, S.: *Med. Trad.* 1980, **9**, 20.
 6. Gómez, C.; Chamorro, G.; Chávez, M. A.; Martínez, G.; Salazar, M. y Pages, N.: *Plantas Med. Phytother.* 1987, **21**, 279-284. Hernández, A.; López, M. L.; Chamorro, G. y Mendoza-Figueroa, T.: *Planta Med.*, en prensa.
 7. Jiménez, L.; Chamorro, G.; Salazar, M. y Pages, N.: *Ann. Pharm. Fr.* 1988, **46**, 179-183.
 8. Araiza, V.: Tesis licenciatura. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México, 1991; p 37.
 9. López, M. L.; Hernández, A.; Chamorro, G. y Mendoza-Figueroa, T.: *Planta Med.*, en prensa.
 10. Taylor, J. M.; Jones, W. I.; Hogan, E. C.; Gross, M. A.; David, D. A. y Cook, E. L.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1967, **10**, 405.
 11. Díaz, F.; Contreras, L.; Flores, R.; Tamariz, J.; Labarrios, F.; Chamorro, G. y Muñoz, H.: *Org. Prep. Proc. Int.* 1991, **23**, 133-138.
 12. Díaz, F.; Muñoz, H.; Labarrios, F.; Chamorro, G.; Salazar, M.; Morelos, M. E. y Tamariz, J.: *Med. Chem. Res.*, 1993, **3**, 101-109.
 13. Gammill, R. B.; Day, C. E. y Schurr, P. E.: *J. Med. Chem.* 1983, **26**, 1672-1674.
 14. Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J. y Waterman, E. L.: *J. Am. Chem. Soc.* 1978, **100**, 5800-5807.
 15. Spencer, N. y Sutherland, I. O.: *Chem. Eng. News*, 1960, **16**, 24.
 16. Sánchez-Viesca, F.: *Ciencia*. (Méx.) 1966, **26**, 113.
 17. Domínguez, X. A. y Domínguez, S.: *Química Orgánica Experimental*. Limusa: México, 1982; p. 365.
 18. Sowerby, R. L. y Coates, R. M.: *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4758-4759; y referencias citadas.
 19. Buck, J. S.: *Organic Syntheses*. Vol. col. II, John Wiley: New York, 1943; pp 619-621.
 20. Göggelmann, W. y Schimmer, O.: *Mutation Res.* 1983, **121**, 191-194. Abel, G.: *Planta Med.* 1987, **53**, 251-253.
 21. Yuco, Y. H.: Tesis maestría, Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil, 1980.
 22. Freudenberg, K.; Carrara, G. y Cohn, E.: *Liebigs Ann. Chem.* 1926, **446**, 87-97.
 23. Lions, F.; Perkin, W. H. y Robinson, R.: *J. Chem. Soc.* 1925, **127**, 1158-1169.
 24. Vliet, E. B.: *Organic Syntheses*. Vol. col. I, John Wiley: New York, 1941; pp 317-318.
 25. Sánchez-Viesca, F.: *Ciencia* (Méx.) 1966, **25**, 27.
 26. Fetscher, C. A.: *Organic Syntheses*. Vol. col. IV, John Wiley: New York, 1963; pp 735-737.