

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE TRIETILAMINAS SUSTITUIDAS Y SU
ACTIVIDAD EN PHYCOMYCES BLAKESLEEANUS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A:

MA. LETICIA GONZALEZ MUÑOZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I.- I N T R O D U C C I O N

II.- A N T E C E D E N T E S

III.- D I S C U S I O N Y R E S U L T A D O S

IV.- P A R T E E X P E R I M E N T A L

V.- C O N C L U S I O N E S

VI.- B I B L I O G R A F I A

VII.- A P E N D I C E

I.- INTRODUCCION.

A partir de 1966 el uso de compuestos químicos que producen un efecto biológico deseado ha permitido obtener grandes avances en la resolución de algunos problemas en la comercialización de frutas. Un ejemplo considerado es el uso de algunos compuestos que inhiben la degradación de clorofila en limón (ácido giberélico).

Es de especial interés en el caso de México el problema de comercialización de la naranja (valencia principalmente), ya que aún en estado de madurez comestible su color externo es verde amarillo pálido.

El color de la fruta puede ser cambiado por la adición de colorantes, pero estos han sido cuestionados y prohibidos en muchos casos por su toxicidad.

Aún cuando se han probado una gran cantidad de compuestos para producir los efectos deseados, es un hecho que hasta hoy las respuestas biológicas son muy variadas y difícilmente predecibles, siendo la prueba in vivo la respuesta a las inquietudes de las investigaciones.

La idea de estudiar una serie de compuestos análogos -- del clorhidrato de 2-(4-cloro feniltio)-trietilamina que in-

ducen la biosíntesis de carotenos tiene como objetivo una --
aportación más a los estudios de estructura-actividad, y en-
lo posible, el tener un compuesto de obtención sencilla que-
pueda ayudar a la comercialización de cítricos.

II.- ANTECEDENTES.

Se ha informado que el clorhidrato de 2-(4-clorofenil--tio)-triethylamina (CPTA) estimula la biosíntesis de carotenos en un gran número de sistemas carotenogénicos. Los sistemas estudiados incluyen frutos, hongos y bacterias¹.

En 1971, H. Yokoyama et. al²., estudiaron el efecto del CPTA en tangerina Sinton, ésta fruta produce normalmente metil cetonas no cíclicas en grandes cantidades principalmente reticulaxantina, citranaxantina, sintaxantina y 3-hidroxisintaxantina que son las responsables del color rojo-naranja de la fruta. Los frutos que se trataron con CPTA presentaron su color rojo-naranja característico antes del tratamiento, pero cuando se mantuvieron a 30°C por dos semanas desarrollaron un color rojo intenso debido a la acumulación de licopeno. El exámen de los carotenos constituyentes del flavedo -- (cáscara) de los frutos tratados indicaron la formación de licopeno y otros carotenos tales como: fitoeno, fitoflueno, ξ -caroteno, neurosporeno y γ -caroteno, así como también, la inhibición en la formación de metil cetonas normalmente presentes en el fruto (Tabla 1).

Se puede observar de los resultados informados que la biosíntesis del licopeno y precursores es estimulada por el CPTA.

Posteriormente se investigó el efecto del CPTA en frutos de toronja Marsh y naranja Navel en tres estados de madurez: verde inmaduro, maduro verde y madurez completa³.

TABLA 1
Efecto del CPTA (5000 ppm) sobre el contenido de carotenos en el flavedo de tangerina Sinton.

| | $\mu\text{g/g}$ peso seco | |
|-----------------------|---------------------------|-------------------|
| | CONTROL | TRATADAS CON CPTA |
| Fitoeno | trazas | 62.80 |
| Fitoflueno | 10.20 | 24.60 |
| ξ -caroteno | 7.50 | 52.10 |
| Neurosporeno | 5.80 | 36.20 |
| Licopeno | ---- | 210.00 |
| γ -caroteno | 4.20 | 20.20 |
| α -caroteno | 2.10 | 1.20 |
| β -caroteno | 26.10 | 20.10 |
| Sintaxantina | 2.20 | 2.90 |
| 3-hidroxisintaxantina | 10.10 | 8.60 |
| Reticulaxantina | 325.00 | 331.00 |

Las frutas no tratadas conservaron su color normal, enquanto que los frutos tratados con CPTA desarrollaron un color rojo intenso. El exámen de los carotenos presentes en el flavedo indicaron también la acumulación de licopeno y de otros carotenos y poca o nula acumulación de metil cetona.

(Tabla 2 y 3).

En tangerina Sinton se obtuvieron resultados similares-- cuando se trataron los frutos en los tres estados de madurez indicados.

Se encontró que la respuesta de las frutas cítricas tratadas con CPTA está condicionada por la capacidad de penetración del compuesto en los tejidos. En la tangerina Sinton la piel es delgada y la respuesta (acumulación de licopeno) se observó no solo en el flavedo sino que también en el endocarpio; mientras que en la toronja Marsh y naranja Navel la respuesta se observó únicamente en el flavedo de los frutos tratados. Para corroborar el hecho anterior se inyectó una solución de CPTA en el interior de los frutos observándose el cambio-de color en el endocarpio debido a la acumulación de licopeno en los tejidos.

Una vez conocido el efecto del CPTA sobre la inducción de licopeno en sistemas carotenogénicos, se realizaron varias investigaciones con compuestos de estructura química similar al CPTA con el fin de determinar la estructura química necesaria para estimular la biosíntesis de carotenoides en los tejidos tratados.

Los primeros compuestos estudiados fueron los oxi-análo-

TABLA 2

Efecto del CPTA sobre el contenido de carotenos en el flavedo de toronja Marsh ($\mu\text{g/g}$ peso seco).

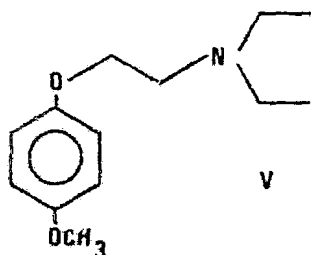
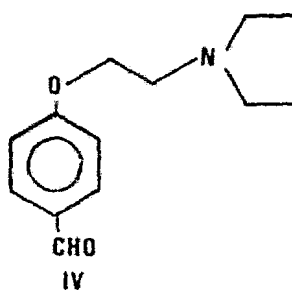
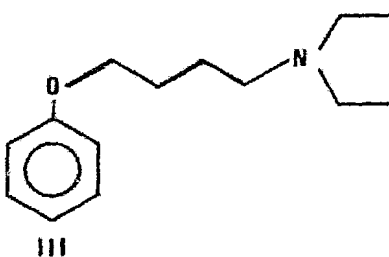
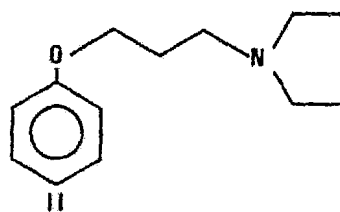
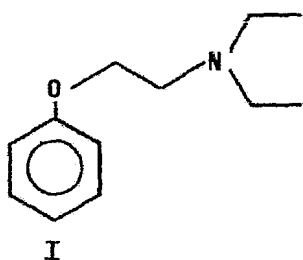
| | CONTROL | TRATADAS CON CPTA (5000 ppm) | | |
|----------------------|---------|------------------------------|--------------|------------------|
| | | VERDE INMADURO | VERDE MADURO | MADUREZ COMPLETA |
| Fitoeno | 6.2 | 72.6 | 85.2 | 81.2 |
| Fitoflueno | 2.9 | 20.2 | 24.6 | 22.6 |
| ξ -caroteno | 0.2 | 67.7 | 72.6 | 75.5 |
| Neurosporeno | trazas | 51.7 | 52.8 | 54.9 |
| Licopeno | --- | 249.0 | 272.0 | 266.0 |
| β -Zeacaroteno | trazas | trazas | trazas | trazas |
| γ -caroteno | --- | 19.8 | 24.2 | 22.8 |
| ρ -caroteno | trazas | --- | --- | trazas |

TABLA 3

Efecto del CPTA sobre el contenido de carotenos en el flavedo de naranja Navel ($\mu\text{g/g}$ peso seco).

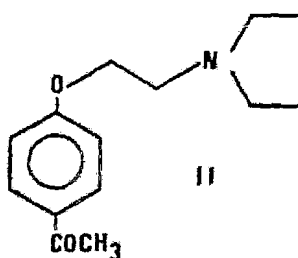
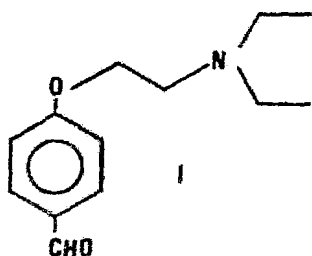
| | CONTROL | TRATADAS CON CPTA (5000 ppm) | |
|----------------------|---------|------------------------------|------------------|
| | | VERDE INMADURO | MADUREZ COMPLETA |
| Fitoeno | 37.2 | 78.2 | 82.1 |
| Fitoflueno | 22.6 | 24.1 | 26.2 |
| ξ -caroteno | 25.4 | 70.1 | 68.2 |
| Neurosporeno | ---- | 41.2 | 42.3 |
| Licopeno | ---- | 264.0 | 240.0 |
| β -Zeacaroteno | ---- | ---- | ---- |
| γ -caroteno | ---- | 22.3 | 17.8 |
| ρ -caroteno | 0.6 | trazas | trazas |

gos del CPTA⁴ entre los cuales se hayan los siguientes:



Estos compuestos se aplicaron en toronja Marsh disueltos en isopropanol, dando como resultado el desarrollo de color rojo intenso en el flavedo de los frutos tratados. Los resultados demostraron que estos compuestos actúan de manera similar a la mostrada por el CPTA y que la efectividad depende de la capacidad de penetración del compuesto en cuestión en los tejidos (Tabla 4).

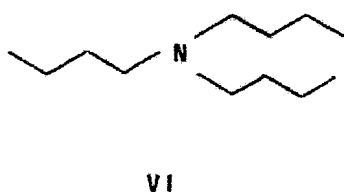
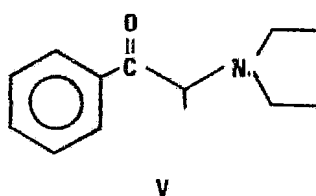
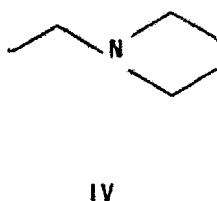
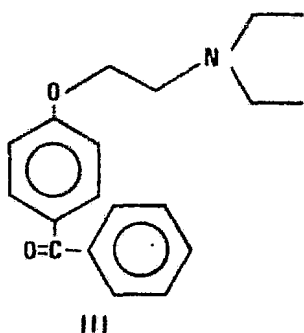
En 1974, se estudió el efecto de otras seis aminas⁵:



T A B L A 4

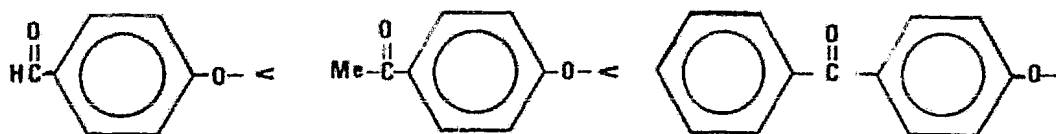
Efecto de los oxi-compuestos sobre el contenido de carotenos en el flavedo de to -
ronja Marsh ($\mu\text{g/g}$ peso seco).

| | CONTROL | I | 5% (p/v) II | III | CONTROL | 10% (p/v) IV | V |
|--------------------|---------|-------|----------------|-------|---------|-----------------|-------|
| Fitoflueno | 24.8 | 26.0 | 47.3 | 49.8 | 23.8 | 16.1 | 27.2 |
| ζ -caroteno | 1.2 | 11.2 | 46.0 | 61.7 | 0.8 | 2.0 | 7.3 |
| Neurosporeno | 3.6 | 5.1 | 19.4 | 17.7 | 0.9 | 0.6 | 0.4 |
| Licopeno | ---- | 208.0 | 275.0 | 199.0 | ---- | 121.0 | 149.0 |
| γ -caroteno | ---- | 1.1 | 2.7 | 2.3 | 0.8 | 0.6 | 0.9 |
| α -caroteno | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.9 | 0.3 | 0.7 | 0.6 |
| β -caroteno | 1.0 | ---- | ---- | ---- | ---- | 0.3 | 0.5 |



Estas aminas se probaron en *Blakeslea trispora*. La Tabla 5 muestra los resultados obtenidos al aplicar los compuestos I-III y V-VI en éste microorganismo.

Estos resultados indicaron que el efecto de los compuestos I-III sobre la biosíntesis de carotenos en los tejidos -- son similares al CPTA. Ellos estimulan la síntesis de licopeno e inhiben la producción de β -caroteno. La actividad biológica se incrementó como sigue:



Para investigar el efecto inhibitor de la ciclasa en la-

Efecto de los compuestos I - III y V - VI sobre el contenido de carotenos en *Blakeslea Trispora* ($\mu\text{g} / \text{g}$ peso seco).

| CAROTENO | I | | II | | III | V | VI |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| | CONTROL | 500 ppm | CONTROL | 500 ppm | 500 ppm | 500 ppm | 1000 ppm |
| Fitoeno | 417 | 520 | 228 | 38 | 56 | 159 | 133 |
| Fitoflueno | 32 | 36 | 30 | 15 | 2 | 29 | 9 |
| ϵ -caroteno | 16 | 17 | 17 | 4 | 5 | 11 | 12 |
| Neurosporeno | 8 | 12 | trazas | 5 | 10 | 20 | 10 |
| Licopeno | 17 | 73 | 8 | 215 | 560 | 2060 | 313 |
| γ -caroteno | 23 | 102 | 5 | 23 | 4 | 61 | 15 |
| β -caroteno | 134 | 132 | 173 | 47 | 4 | 67 | 18 |
| β -Zeacaroteno | 16 | 9 | 15 | 10 | trazas | trazas | trazas |

Las cantidades están expresadas en $\mu\text{g} / \text{g}$ peso seco de micelio.

formación de β -caroteno que presentan estos compuestos, el clorhidrato de trietilamina (IV), grupo común en la molécula de CPTA y de los compuestos I-III, se aplicó en cultivos de *Blakeslea trispora*. La Tabla 6 muestra los efectos de este compuesto a diferentes concentraciones. A 35 ppm no hay alteración en la biosíntesis de caroteno respecto a un cultivo testigo, sin embargo a concentraciones de 70-350 ppm el nivel de β -caroteno disminuyó un 60%, aumentando el nivel de licopeno y el nivel de γ -caroteno permaneció constante.

TABLA 6
Efecto del compuesto IV sobre el contenido de caroteno en *Blakeslea Trispora*.

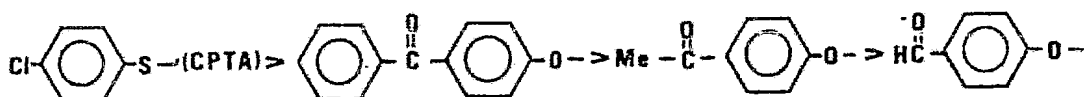
| | CONTROL | 35 ppm | 70 ppm | 140 ppm | 280 ppm | 350 ppm |
|----------------------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|
| Fitoeno | 462 | 464 | 436 | 181 | 232 | 345 * |
| Fitoflueno | 33 | 29 | 20 | 11 | 8 | 20 |
| ζ -caroteno | 13 | --- | 8 | 3 | 6 | 6 |
| Neurosporeno | 8 | --- | 5 | 8 | 11 | 30 |
| Licopeno | 28 | 26 | 63 | 136 | 375 | 359 |
| γ -caroteno | 15 | 16 | 15 | 10 | 19 | 17 |
| β -caroteno | 199 | 174 | 102 | 60 | 97 | 59 |
| β -Zeacaroteno | 60 | 46 | 20 | 4 | 6 | 3 |

*Los datos son expresados en μ g/g peso seco del flavedo.

Estos resultados indicaron que probablemente la porción -

de trietilamina es responsable del efecto inhibitor en la bi síntesis de β -caroteno.

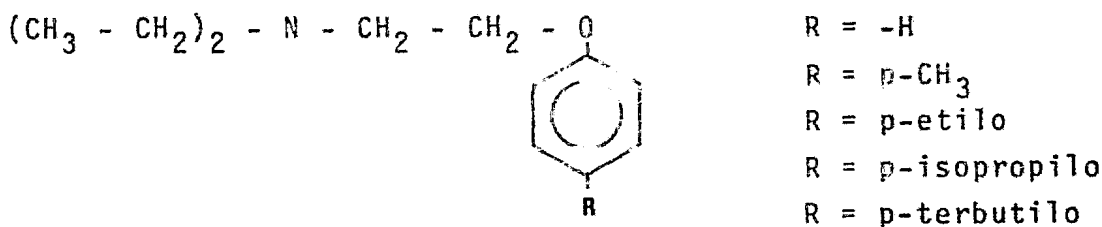
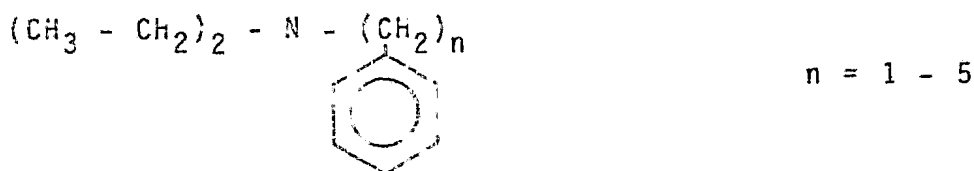
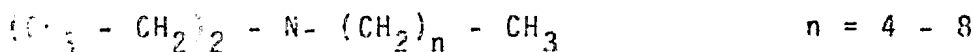
La actividad biológica de estos compuestos aparentemente dependen del grupo sustituyente en posición β sobre uno de los grupos etilo de la amina, el orden encontrado fué:



Los resultados mencionados anteriormente indican que ni la β sustitución sobre uno de los grupos etilo de la trietilamina en los derivados fenoxi ni el grupo etilo de la parte amínica es necesario para la actividad biológica.

Las aminas con otros grupos alquilo pueden tener el mismo efecto pero pueden diferir en su efectividad. En el caso del compuesto VI, altas concentraciones (1000 ppm) fueron requeridas para la acumulación de licopeno, esto puede ser debido a lo voluminoso del grupo butilo sobre el átomo de nitrógeno.

Con el fin de estudiar el efecto de la cadena intermedia se probaron compuestos del tipo⁶:



De acuerdo con los resultados obtenidos con estos compuestos y los estudios señalados anteriormente muestran que los compuestos que inducen la biosíntesis de carotenos presentan la fórmula general $\text{R-CH}_2\text{-N-(CH}_2\text{-CH}_3)_2$. La magnitud de la actividad biológica depende de R, la naturaleza de éste puede modificar el modelo de respuesta; los compuestos que presentan un anillo aromático parecen causar menos inhibición de la ciclase(s) mientras que aquellos compuestos que tienen de 4 a 5 átomos de carbono en la cadena que conecta el grupo amino con el anillo aromático estimulan un mayor incremento de los precursores de licopeno.

Posteriormente se estudió otra serie de derivados para analizar el efecto electrónico de los sustituyentes del anillo, así como también, el efecto estérico de los mismos⁷. Estos derivados se muestran en la Tabla 7.

TABLA 7

| INDUCTOR QUIMICO | EFECTI-VIDAD | TOTAL PO LIENOS | EFECTI-VIDAD* | TOTAL PO LIENOS* |
|---|--------------|-----------------|---------------|------------------|
| Control | | 53.7 | | 21.3 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ COPh(p) | 227.0 | 318.3 | | |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ SC ₆ H ₄ Cl(p) | 605.0 | 689.8 | 256.7 | 297.4 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ Cl(m) | | | 0.6 | 37.7 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ Cl(p) | | | 130.4 | 176.4 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ Cl(o) | | | | 35.0 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ SPh | 7.2 | 49.2 | | |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ NO ₂ (p) | | | 9.0 | 28.2 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OPh | 6.2 | 52.8 | 0.8 | 36.1 |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ COCH ₃ (p) | 107.8 | 188.0 | | |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ CHO(p) | 2.1 | 67.2 | | |
| Me ₂ N(CH ₂) ₃ OPh | 0.9 | 36.0 | | |
| Et ₂ N(CH ₂) ₂ SEt | 0.4 | 45.8 | | |

La efectividad está expresada como μ g de licopeno inducido/g peso seco de flayedo. El total de polienos está expresado como μ g de carotenos / g peso seco de flayedo. Los compuestos fueron aplicados a una concentración de 0.5%. *Fueron aplicados a una concentración de 0.2 M.

Los resultados obtenidos (Tabla 7) demuestran que los ---oxi-análogos del CPTA, presentan el mismo modelo de respuesta, pero a concentraciones de 0.2 M la actividad de estos compuestos fué casi la mitad. Quedando como conclusión que hasta el momento la estructura más activa es el CPTA.

MECANISMO DE ACCION

En 1972, se informó el posible mecanismo de acción del CPTA en *Blakeslea Trispora*⁸. Los pigmentos presentes en el micelio de éste hongo, son esencialmente hidrocarburos, y tienen un color amarillo debido a la acumulación de carotenos tales como: Fitoeno (36.39%), β -caroteno (26.28%), γ -caroteno (13.43%), licopeno (7.6%), fitoflueno, β -Zeacaroteno y neurosporeno constituyen el resto. Cuando los cultivos se trataron con CPTA (35 ppm) la composición de carotenos en el micelio fué alterada de la siguiente manera:

TABLA 8
Efecto del CPTA (35 ppm) sobre carotenogénesis en *Blakeslea T.*

| PIGMENTO | CONTROL % DEL TOTAL | CPTA % DEL TOTAL |
|----------------------|------------------------|---------------------|
| Fitoeno | 36.39 | 9.32 |
| Fitoflueno | 7.02 | 1.17 |
| β -caroteno | 26.28 | 6.74 |
| β -Zeacaroteno | 6.27 | 1.26 |
| ζ -caroteno | ---- | ---- |
| γ -caroteno | 13.43 | 25.37 |
| Licopeno | 7.60 | 53.36 |
| Neurosporeno | 1.83 | 1.87 |

Como puede observarse en la Tabla 8 hubo un incremento -

en el nivel de γ -caroteno y licopeno, y una disminución en β -caroteno y fitoeno.

El licopeno y el neurosporeno han sido propuestos como precursores inmediatos de carotenos cíclicos⁹ (Fig. 1).

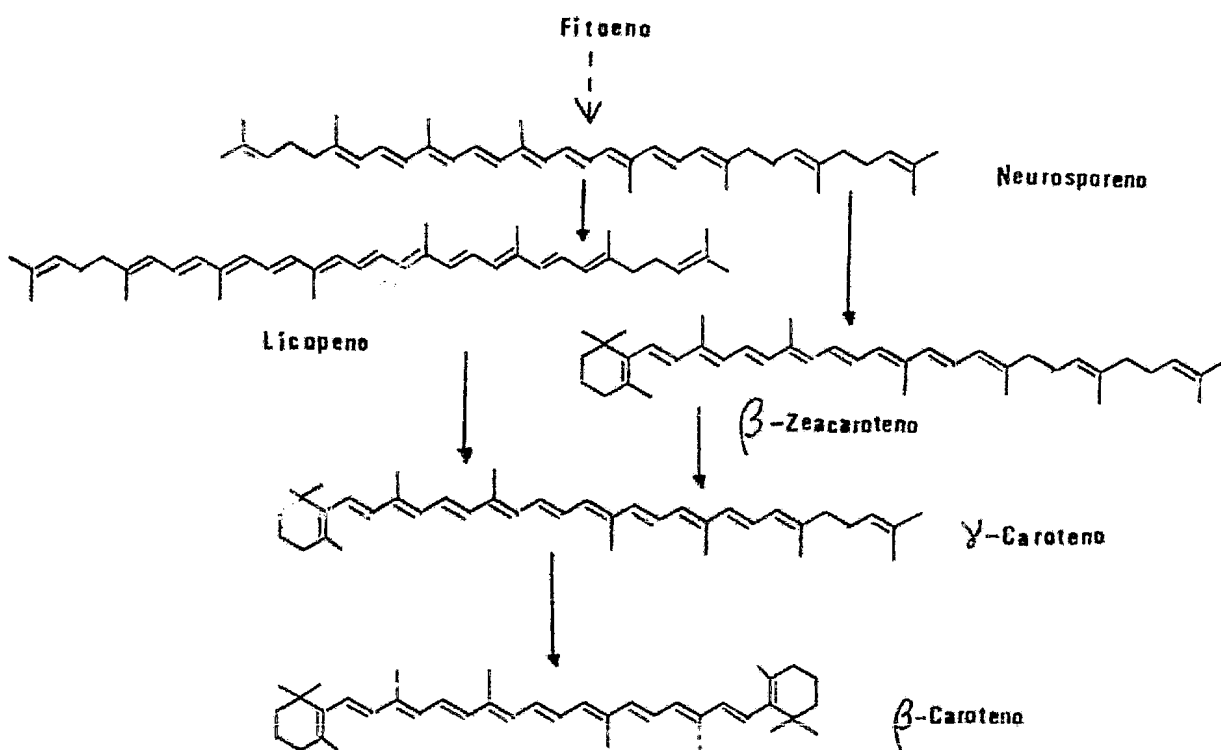


FIG. 1

Posibles mecanismos de ciclización para la formación de β -caroteno.

Decker y Uehleke¹⁰ informaron la conversión de licope -- no¹⁴C a β -caroteno por cloroplastos de espinacas y la conversión de β -caroteno a licopeno. Batra y Gleason¹¹ demostraron que la nicotina es un potente inhibidor de la reacción de ciclización en la síntesis de carotenos cíclicos en cultivos de

Mycobacterium Marinum y que la adición de ésta a la bacteria-
daba como resultado la acumulación de licopeno, y cuando la -
nicotina era removida por lavado de las células, la concentra-
ción de licopeno disminuía, aumentando la de β -caroteno. Du-
rante ésta conversión el γ -caroteno se detectó como un inter-
mediario.

Manzoor et. al.¹²., demostraron que cuando el micelio de
Phycomyces Blakesleeanus tratado con CPTA era lavado y resus-
pendido en solución buffer de fosfatos conteniendo 2.5% de --
glucosa (pH 5 - 6) el β -caroteno era formado a expensas del
licopeno y γ -caroteno. Todos estos datos proporcionaron evi-
dencias de la participación de licopeno en la síntesis de ---
 β -caroteno. La acumulación de licopeno y γ -caroteno en los -
cultivos tratados con CPTA sugieren que estos dos pigmentos -
pueden ser los sustratos para la síntesis de β -caroteno y que
el CPTA actúa como un inhibidor de las enzimas ciclasa(s) res-
ponsables de la biosíntesis de carotenos cíclicos.

Para investigar el efecto inhibidor del CPTA en la bio--
síntesis de β -caroteno, los cultivos de *Blakeslea Trispora* se
trataron con diferentes concentraciones de CPTA. Los resulta-
dos (Fig. 2) mostraron que a bajas concentraciones (50 ppm) -
de CPTA el γ -caroteno fué el pigmento predominante constitu-
yendo el 38% del total, el licopeno unicamente constituyó el
12%. mientras que el β -caroteno decrece de 56 a 12%. A altas-

concentraciones de CPTA (100 a 300 ppm), el licopeno fué el pigmento principal, acompañado por un incremento en la concentración de γ -caroteno. Arriba de 300 ppm la síntesis total de carotenos mostró ligera inhibición, sin embargo, la concentración relativa de licopeno, γ -caroteno y β -caroteno permanece casi constante. Estos datos indicaron, que si el CPTA actúa como inhibidor de la ciclasa(s), no inhibe únicamente la primera reacción de ciclización entre el licopeno y el γ -caroteno sino también la segunda entre el γ -caroteno y el β -caroteno (Fig. 3).

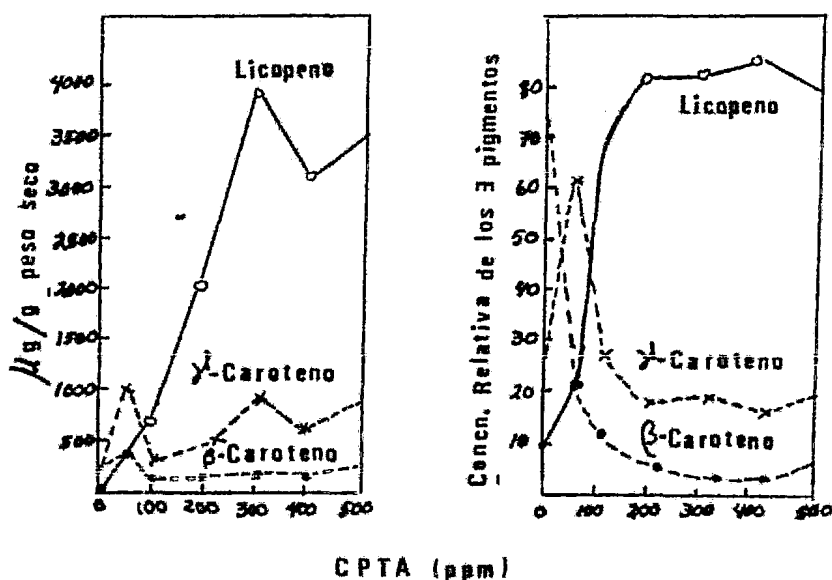


Fig. 2. Efecto de la concentración de CPTA en la síntesis de varios carotenos en *Blakeslea Trispora*.

Otros de los experimentos realizados para demostrar el posible mecanismo de acción del CPTA fué el efecto de la dife

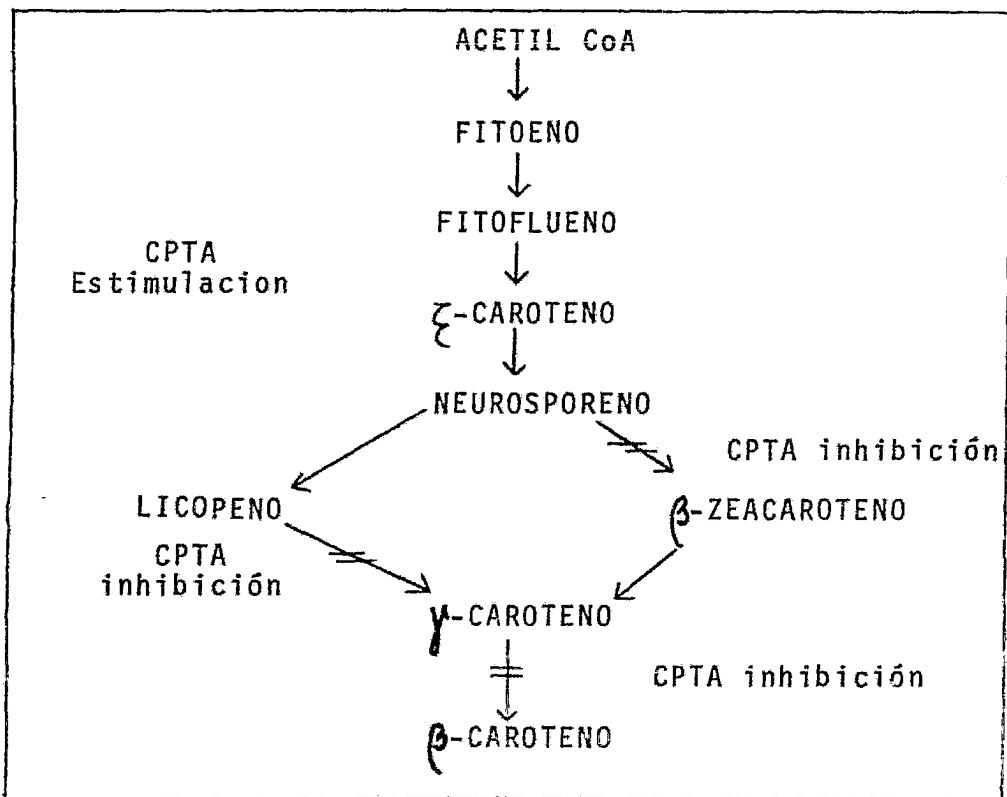
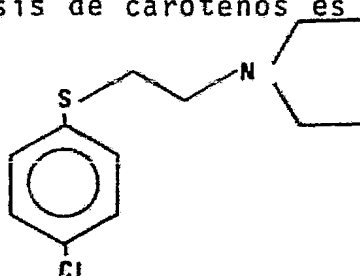


Fig. 3 Posibles sitios de acción del CPTA en biosíntesis de carotenos en cultivos de Blakeslea T.

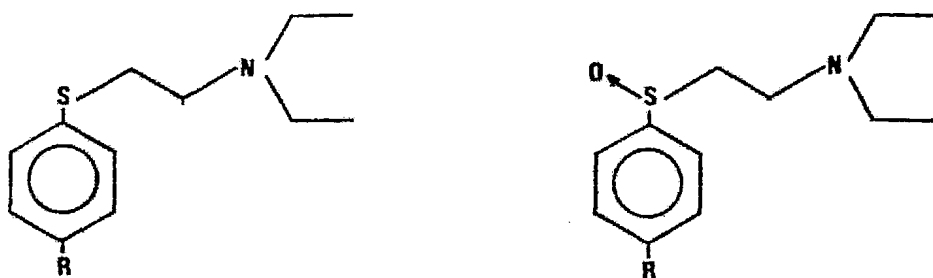
nilamina que tiene dos funciones en carotenogénesis: inhibición de la deshidrogenasa y estimulación de la síntesis de fitoeno. También se realizaron estudios con cicloheximida que es un inhibidor de la síntesis de proteínas. Con los resultados obtenidos de estos estudios se llegó a la conclusión de que el CPTA actúa como depresor de un gene regulante en la síntesis de una enzima(s) específica e inhibe a la ciclase(s) en la ruta biosintética de carotenoides.

III.- DISCUSION Y RESULTADOS.

De acuerdo a los antecedentes señalados anteriormente, es posible señalar hasta el momento que la estructura más activa en la biosíntesis de carotenos es la del CPTA:



Considerando que la actividad biológica depende de varios factores como son: la característica lipo-hidrofílica de la molécula, el efecto electrónico y estérico de la misma se pensó en sintetizar compuestos similares al CPTA modificando el grupo sustituyente en la posición "para" del anillo aromático y la característica lipo-hidrofílica de la molécula a través del sulfóxido correspondiente:



en donde R = -H, -Cl, -Br, -OCH₃, -NO₂.

La elección de los grupos sustituyentes del anillo se hizo en base a la posibilidad de una diferenciación de respuesta considerando los efectos resonantes e inductivos de cada -

grupo relacionados con la σ de Hammett¹³ (Tabla 9).

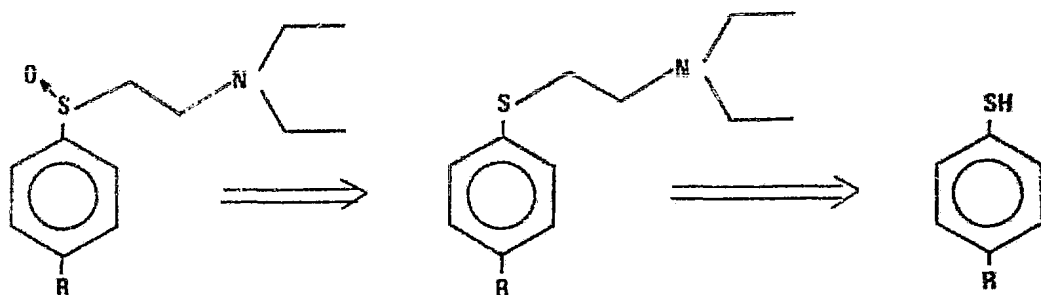
Cabe señalar que la σ indicada se consideró como un parámetro para seleccionar los compuestos a ensayar, sin olvidar que es conocido que la σ puede tener variaciones dependiendo de cada caso en particular. Un ejemplo¹³ es la acidez de p-nitrofenol que según la ecuación de Hammett sería 36 veces más ácido que el fenol y considerando $\rho = 2$ y datos experimentales indican que la acidez es 600 veces mayor.

TABLA 9
Valores de σ

| GRUPO | σ |
|-------------------|----------|
| -Cl | +0.23 |
| -BR | +0.23 |
| -OCH ₃ | -0.27 |
| -NO ₂ | +0.78 |

En relación a la síntesis de los sulfóxidos fué analizada considerando que hay un marcado aumento de la hidrofiliidad al pasar de un tioéter a un sulfóxido. El ejemplo más simple es el del dimetil sulfóxido y dimetil sulfuro.

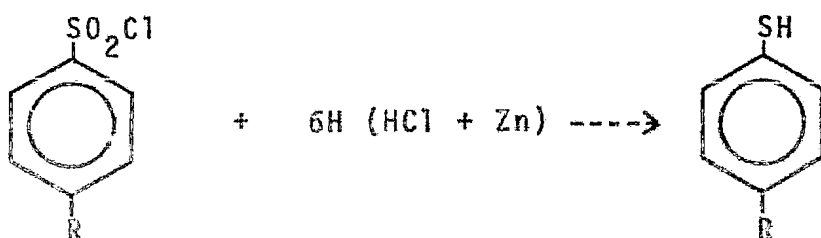
El esquema retrosintético fué el siguiente:



Para llevar a cabo la síntesis fué necesario sintetizar los tiofenoles correspondientes. Aparecen en la literatura -- una gran cantidad de rutas de síntesis de las cuales se realizaron las siguientes:

a) Reducción de cloruros de sulfonilo.

La reducción de cloruros de sulfonilo es ampliamente utilizada para preparar tioles aromáticos¹⁴. Uno de los agentes-reductores puede ser zinc y ácido clorhídrico:



La reacción se efectúa mezclando el cloruro de sulfonilo correspondiente con HCl y Zn a una temperatura de -5 - 0°C y posteriormente se calienta a ebullición y finalmente se desti

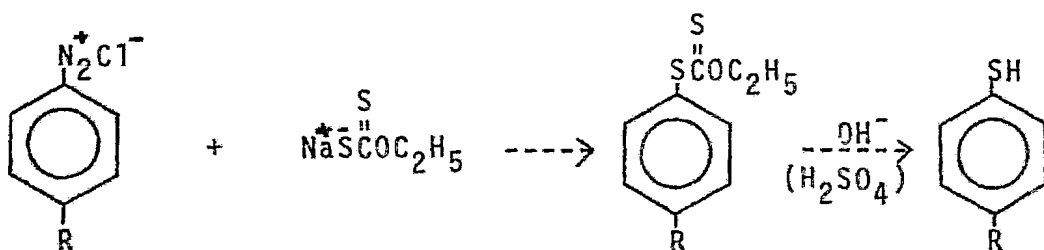
la el tiol por arrastre de vapor.

Las desventajas que presentó este método fueron: la obtención de los cloruros de ácido correspondientes, la destilación por arrastre de vapor para gran escala (50 - 100 g.) y - el caso especial de la reducción del $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ya que en las condiciones señaladas el grupo -NO_2 también es reducido.

El rendimiento obtenido por este método fué muy bajo.

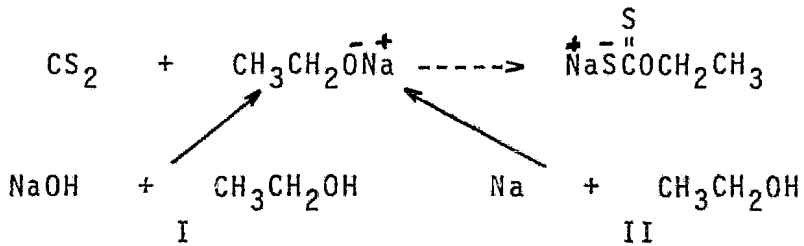
b) Síntesis de tiofenoles con cloruro de aril diazonio.

Esta reacción es utilizada para preparar una gran variedad de tiofenoles¹⁵. Consiste en el tratamiento de cloruro de aril diazonio con etil xantato de sodio y calentando posteriormente con un alcalí:



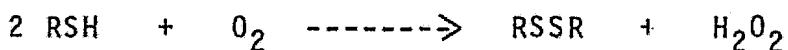
.Este método fué el que se empleó debido a la facilidad de obtención y disposición de la materia prima así como también por el rendimiento obtenido.

La obtención del etil xantato de sodio se llevó a cabo - por el siguiente método variando la obtención del etóxido de sodio:

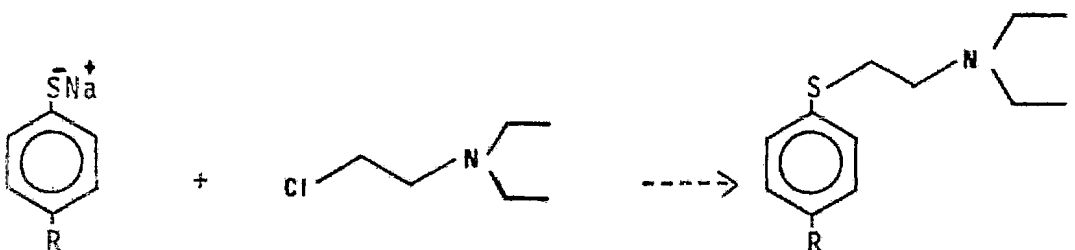


obteniéndose mejores rendimientos tanto del etil xantato de sodio como el del aril xantato por la ruta II.

Los mejores rendimientos obtenidos en la hidrólisis básica del aril xantato fueron cuando la reacción se efectuó en atmósfera de nitrógeno, ya que la presencia de oxígeno y el prolongado calentamiento oxidaba el tiofenol respectivo al disulfuro correspondiente¹⁶:

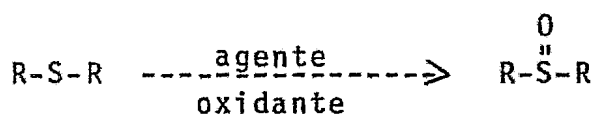


El método más común para la preparación de sulfuros es - la alquilación del tiofenol correspondiente¹⁷:

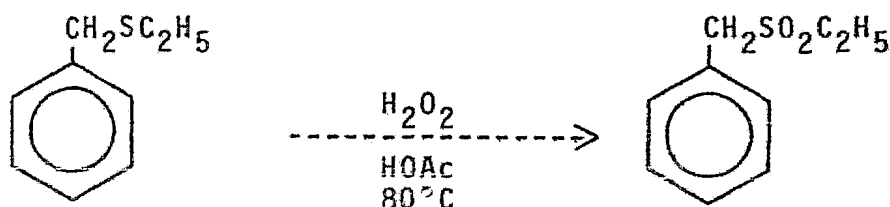


La síntesis de los sulfuros se llevó a cabo por este método obteniéndose muy buenos rendimientos.

Los métodos de preparación de sulfóxidos involucran la oxidación de los sulfuros por varios agentes oxidantes. Los agentes oxidantes más comunes son los perácidos, ácido nítrico, meta-peryodato de sodio, peróxidos y permanganato de potasio¹⁶:



Como los sulfóxidos son difíciles de obtener puesto que muchos de los reactivos que oxidan a los sulfuros son capaces de oxidar también a los sulfóxidos a sulfonas, fué necesario controlar las condiciones de trabajo¹⁶:

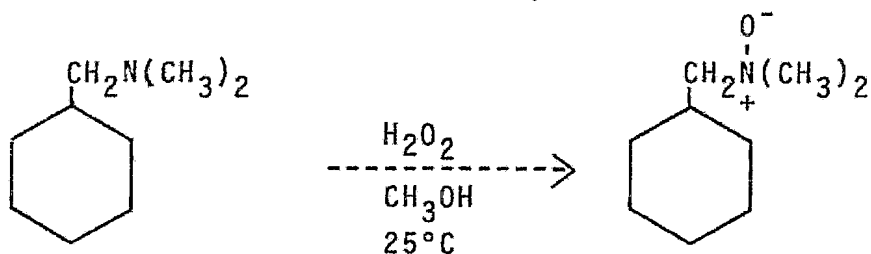


Los agentes oxidantes que se emplearon fueron el m-peryodato de sodio y H_2O_2 en ácido acético, obteniéndose mejores rendimientos por este último.

Para evitar la formación de la sulfona se utilizó una relación molar de 1 : 0.95 (sulfuro / H_2O_2) y bajas temperatu-

ras (5 - 10°C), obteniéndose únicamente el sulfóxido el cual se comprobó por el espectro de infrarrojo.

Otro de los problemas que se podía presentar en la formación de sulfóxidos, era que las aminas terciarias son también oxidadas por perácidos o por H_2O_2 para producir N-óxidos¹⁸:



para evitar lo anterior, la reacción se efectuó con el clorhidrato correspondiente.

Los compuestos fueron caracterizados por espectroscopia - Infrarroja y Resonancia Magnética Protónica, siendo la primera de importancia para la confirmación del grupo sulfóxido y la segunda para confirmar la ausencia del N-óxido.

La Tabla 10 muestra los desplazamientos químicos (δ) de los compuestos como aminas libres.

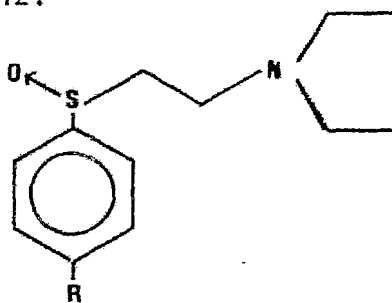
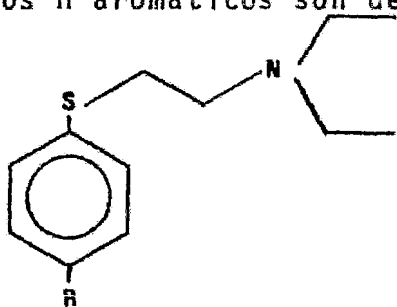
De esta tabla puede observarse lo siguiente:

a) los protones del anillo aromático se encuentran más desplazados a campo bajo con la presencia del grupo sulfóxido en re

TABLA 10
Resonancia Magnética Protónica como aminas libres.

| COMPUESTO | H aromáticos | | -SCH ₂ CH ₂ N- | -N(CH ₂ CH ₃) ₂ |
|-----------|--------------|--------|--------------------------------------|---|
| | 2,6 | 3,5 | | |
| 1 | d 7.43 | d 7.3 | AA'BB' 2.5 - 3.1 | c 2.5 6Hz |
| 2 | d 7.45 | d 7.3 | AA'BB' 2.5 - 3.1 | c 2.5 6Hz |
| 3 | d 7.42 | d 6.9 | AA'BB' 2.4 - 3.0 | c 2.5 6Hz |
| 4 | d 7.5 | d 8.17 | AA'BB' 2.5 - 3.2 | c 2.56 6Hz |
| 5 | m 7.2 - 7.5 | | AA'BB' 2.5 - 3.1 | c 2.5 6Hz |
| 6 | d 7.6 | d 7.46 | m 2.8 - 3.0 | c 2.53 6Hz |
| 7 | d 7.67 | d 7.5 | m 2.7 - 3.0 | c 2.53 6Hz |
| 8 | d 7.6 | d 7.0 | m 2.8 - 2.96 | c 2.53 6Hz |
| 9 | d 7.8 | d 8.3 | m 2.8 - 3.1 | c 2.53 6Hz |
| 10 | m 7.4 - 7.7 | | m 2.65- 2.9 | c 2.5 6Hz |

d = doblete, m = multiplete, c = cuarteto; AA'BB' interacción de 4 hidrógenos. Las constantes de acoplamiento de los H aromáticos son de 8 - 9 Hz.



1.- R = -Cl; 2.- R = -Br;

6.- R = -Cl; 7.- R = -Br

3.- R = -OCH₃; 4.- R = -NO₂

8.- R = -OCH₃; 9.- R = -NO₂

5.- R = -H

10.- R = -H

lación al tioéter.

- b) Los desplazamientos químicos del cuarteto que corresponden a los metilenos unidos al nitrógeno, permanecen constantes.
- c) El sistema AA'BB' que presentan los sulfuros cambia a un multiplete al pasar al sulfóxido correspondiente. (Apéndice I)

Debido a la complejidad de la prueba biológica en fruta, regularmente se recurre a una prueba preeliminar de laboratorio en cepas de *Phycomyces Blakesleeanus* de donde se obtiene información que puede o no ser confirmada en frutos. Se hicieron ensayos por duplicado con blanco (CPTA) y testigo obteniéndose los siguientes resultados:

Cuando R = -Br, -OCH₃, -NO₂, -H en sulfuros, se desarrolló una pigmentación similar a la del control en el tejido tratado; y cuando R = -H, -Cl, -Br en sulfóxidos se desarrolló la misma pigmentación pero en menor grado.

Estos resultados sugieren que en el caso de los sulfuros la respuesta es similar al CPTA, no habiendo una diferencia en relación a los grupos sustituyentes. En el caso de los sulfóxidos se puede observar que solo fueron activos los compuestos 6, 7 y 10 de la tabla anterior, observándose una respuesta dudosa en los compuestos 8 y 9. Lo que sugiere que la interacción con el sitio receptor es diferente debido principalmente al efecto electrónico y estérico de ambos grupos.

Los resultados anteriores serán confirmados posteriormente.

te por el estudio cuantitativo in vivo para poder emitir un juicio.

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de Infrarrojo (I.R.) se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 599-B utilizando película para los líquidos y pastilla de bromuro de potasio para los sólidos. Las absorciones se expresan en cm^{-1} .

Los espectros de Resonancia Magnética Protónica (R.M.P) se obtuvieron en un aparato Varian EM - 390 usando tetrametilsilano como referencia interna y deuterocloroformo como disolvente. Para la descripción de los espectros se emplearon las siguientes abreviaturas: s = singulete, d = doblete, t = triplete, c = cuarteto y m = multiplete, expresando los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando sílica gel Merck 60 de 30 a 70 mallas.

Se emplearon vapores de Iodo como revelador de cromatografía. La observación de las cromatoplasmas que presentan absorción en el Ultravioleta, se obtuvo mediante una lámpara U. V. S.L. - 25.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fis-

cher-Johns y se reportan los valores sin corrección.

I.- SINTESIS DE TIOFENOLES.

La síntesis de los diferentes tiofenoles se llevó a cabo mediante la técnica que se describe a continuación:

a) Preparación de 4-metoxitiofenol.

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml., se colocaron 45.6 g. (1.249 moles) de ácido clorhídrico concentrado ($d = 1.18$), 50 g. de hielo, 28.87 g. (0.234 moles) de 4-anisidina. La mezcla se agitó y se enfrió en un baño de hielo entre 0-5°C y se agregaron lentamente 16.17 g. (0.234 moles) de nitrito de sodio disueltos en 40 ml. de agua, manteniéndose la temperatura anterior durante la adición.

En un matraz redondo de dos bocas y de 250 ml., provisto de una canastilla de calentamiento, agitación, refrigerante y un embudo de adición, se colocaron 33.75 g. (0.234 moles) de etil xantato de sodio disueltos en 45 ml. de agua. La mezcla se calentó entre 40-45°C y se adicionó lentamente la solución de la sal de diazonio (preparada anteriormente). Terminada la adición se calentó a reflujo durante 3 horas, al término de los cuales se formó un aceite color rojo-naranja, el cual se extrajo, después de enfriar, con tres porcio-

nes de 100 ml. de éter. Los extractos se juntaron y se lavaron con 100 ml. de hidróxido de sodio al 5% y finalmente con porciones de 100 ml. de agua hasta obtener un pH neutro. Posteriormente, los extractos se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el éter a presión reducida.

El aceite obtenido se disolvió en 350 ml. de hidróxido de sodio al 40% en solución etanol / agua 50 : 50 y se calentó a reflujo durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo el etanol se evaporó a la mitad de su volumen a presión reducida, el residuo se vertió en 100 ml. de agua y se aciduló con ácido sulfúrico 6 N hasta pH = 4, obteniéndose 19 g. de 4-metoxitiofenol con un rendimiento de -- 57.82%.

R.M.P. : 3.13 (s, 1H, -SH, D_2O) ; 3.56 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$);
6.58 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 3 y 5) ; --
7.05 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6).

I. R. : 2580 (v. -SH) ; 1500 (v. $-\text{C}=\text{C}-$ aromático) ; --
820 (v. p-sust. AR.).

b) Preparación de 4-bromotiofenol (II).

Se partió de 15.67 g. (0.09 moles) de 4-bromoanilina, obteniéndose 14.82 g. de cristales blancos con punto de fu-

si3n de 63 - 64°C. El rendimiento obtenido fu3 de 86.11%.

R.M.P. : 3.36 (s, 1H, -SH, D_2O) ; 7.18 (d, J=9, 2H, Ar-H en posici3n 3 y 5) ; 7.31 (d, J=9, 2H, Ar-H en posici3n 2 y 6).

I. R . : 2580 (v. -SH) ; 1480 (v. -C=C- arom3tico) ; 810 (v. p-sust. Ar.).

c) Preparaci3n de 4-nitrotiofenol (III).

Se parti3 de 7.44 g. (0.539 moles) de 4-nitroanilina, obteni3ndose 7.5 g. (89.03%) de cristales amarillos con punto de fusi3n de 58 - 60°C.

Este tiofenol tambi3n se prepar3 por el siguiente m3todo: a una soluci3n de 25 g. (0.138 moles) de 4-nitroclorobenceno en 40 ml. de etanol hirviendo, se agreg3 gota a gota una soluci3n alcoh3lica preparada con 28 g. (0.358 moles) de sulfuro de sodio y 4 g. de azufre. Posteriormente, se a3adi3 lentamente una soluci3n alcoh3lica de 6.5 g. (0.162 moles) de hidr3xido de sodio durante un per3odo de 20 minutos. La mezcla se calent3 a reflujo por 2 hrs . Se enfri3 y se verti3 sobre 240 ml, de agua fr3a (10°C). El precipitado formado se elimin3 por filtraci3n y el filtrado se acidul3 con 3cido clorh3drico concentrado, el 4-nitrotiofenol obtenido -

se filtró y se lavó con agua. Por este método se obtuvo un rendimiento de 63.0%.

R.M.P. : 3.76 (s, 1H, -SH, D_2O) ; 7.33 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6) ; 8.05 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 3 y 5).

I. R. : 2560 (v. -SH) ; 1580 (v. -C=C- aromático) ; 1510 y 1350 (v. -C-NO₂) ; 840 (v. p-sust. Ar.).

II.- SINTESIS DE TRIETILAMINAS SUSTITUIDAS.

La síntesis de todas las trietilaminas se llevó a cabo mediante la técnica descrita a continuación:

a) Preparación de clorhidrato de 2-(4-clorofeniltio)-trietilamina (IV).

En un matraz de dos bocas y de 250 ml. provisto de una canastilla de calentamiento, agitación, refrigerante y un embudo de adición, se colocaron 22 g. (0.15 moles) de 4-clorotiofenol disueltos en una solución de 20 g. (0.5 moles) de hidróxido de sodio en 80 ml. de agua. La mezcla se calentó a reflujo hasta la completa formación de la sal (disolución del precipitado). Entonces se adicionó lentamente una solu--

ción de 18 g. (0.1 moles) de clorhidrato de 2-cloro etil --- dietilamina en 100 ml. de agua. Al finalizar la adición, se continuó el calentamiento durante 2 horas, al término de los cuales se separó un aceite amarillo, el cual se extrajo (después de enfriar) con 3 porciones de 100 ml. de éter. Los extractos se juntaron, se lavaron con 100 ml. de hidróxido de sodio al 5% y después con agua hasta obtener un pH neutro y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El éter se evaporó a presión reducida, obteniéndose 23 g. (60.43%) de 2-(4-clorofeniltio)-trietilamina.

Los 23 g. obtenidos de amina libre se disolvieron en 50-ml. de benceno y se extrajeron con 3 porciones de 20 ml. de ácido clorhídrico al 10%, una vez separadas las fases, el -- clorhidrato formado se extrajo con cloroformo. Los extractos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Finalmente el clorhidrato se precipitó con éter, se filtró y se lavó con éter, secando al vacío. Se obtuvieron 20.5 g. de -- cristales blancos con punto de fusión 129 - 130°C, El rendimiento obtenido fué de 75.42%.

R.M.P. : 1.37 (t, J=6, 6H, $-N(\underline{CH_2CH_3})_2$) ; 2.5 - 3.1 (sistema AA'BB', 4H, $-S\underline{CH_2CH_2}N-$) ; 2.5 (c, J=6, 4H, $-N(\underline{CH_2} - CH_3)_2$) ; 7.3 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 3 ; 5) ; 7.43 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6).

I. R. : 2940 - 2980 (v. -CH alifático) ; 1480 (v. -C=C- aromático) ; 1380 (v. -CH₃) ; 800 (v. p-sust. Ar.).

b) Preparación de clorhidrato de 2-(4-bromofeniltio)-triethylamina (V).

Se partió de 7 g. (0.037 moles) de 4-bromotiofenol, 4.93 g. (0.123 moles) de hidróxido de sodio y 4.24 g. (0.0246 moles) de clorhidrato de 2-cloro etil dietilamina, obteniéndose 5.5 g. (51.56%) de aceite amarillo. Estos 5.5 g. se emplearon para la formación del clorhidrato, obteniéndose 4 g. de cristales blancos con punto de fusión de 118 - 119°C. El rendimiento fué de 64.69%.

R.M.P. : 1.37 (t, J=6, 6H, -N(CH₂CH₃)₂) ; 2.5 - 3.1 (sistema AA'BB', 4H, -SCH₂CH₂N-) ; 2.5 (c, J=6, 4H, -N(CH₂-CH₃)₂) ; 7.3 (d, J=8, 2H, Ar-H en posición 3 y 5) ; 7.45 (d, J=8, 2H, Ar-H en posición 2 y 6).

I. R. : 2980 - 2925 (v. -CH alifático) ; 1460 (v. -C=C- aromático) ; 800 (v. p-sust. Ar.).

c) Preparación de clorhidrato de 2-(4-metoxifeniltio)-triethylamina (VI).

Se partió de 17 g. (0.121 moles) de 4-metoxitiofenol, -

16.16 g. (0.404 moles) de hidróxido de sodio y 13.9 g. (0.080 moles) de clorhidrato de 2-cloro etil dietilamina, obteniéndose 21.5 g. (87.87%) de aceite amarillo-naranja, el cual se -- destiló a presión reducida (4 mm de Hg), recolectándose la -- fracción entre 146 - 148°C.

Se tomaron 5 g. de la amina libre destilada para formar el clorhidrato, obteniéndose 4.5 g. de producto con punto de fusión 129 - 130°C. El rendimiento obtenido fué de 77.9%.

R.M.P. ; 1.31 (t, J=6, 6H, $-N(\underline{CH_2CH_3})_2$); 2.4 - 3.0 (sistema AA'BB', 4H, $-S\underline{CH_2CH_2}N-$) ; 2.5 (c, J=6, 4H, $-N(\underline{CH_2} -- \underline{CH_3})_2$) ; 6.9 (d, J=9, 2H, Ar- H en posición 3 y 5) ; 7.42 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6).

I. R . : 2980 - 2925 (v. -CH alifático) ; 1500 (v. -C=C- aromático) ; 1245 (v. =C-O-C-) ; 820 (v. p-sust. Ar.).

d) Preparación de clorhidrato de 2-(4-nitrofeniltio)-triethylamina (VII).

Se partió de 5 g. (0.032 moles) de 4-nitrotiofenol, 4.3-g. (0.1075 moles) de hidróxido de sodio y 3.7 g. (0.0215 moles) de clorhidrato de 2-cloro etil dietilamina, obteniéndose 5 g. de amina libre (61.02%). El producto crudo se utilizó para la formación del clorhidrato dando 3 g. de cristales amari

llos con punto de fusión 169 - 170°C y un rendimiento de ---
52.46%.

R.M.P. : 1.43 (t, J=6, 6H, $-N(\underline{CH}_2\underline{CH}_3)_2$); 2.5 - 3.2 (sistema-
AA'BB', 4H, $-S\underline{CH}_2\underline{CH}_2N-$) ; 2.56 (c, J=6, 4H, $-N(\underline{CH}_2-$
 $\underline{CH}_3)_2$) ; 7.5 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6) ;
8.17 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 3 y 5).

I. R . : 2920 - 2980 (v. -CH alifático) ; 1525 y 1345 (v. --
C-NO₂) ; 840 (v. p-sust. Ar.).

e) Preparación de clorhidrato de feniltiotrietilamina (VIII).

Se partió de 33 g, (0.3 moles) de tiofenol, 40 g. (1.0 -
moles) de hidróxido de sodio y 34.4 g. (0.2 moles) de clorhi-
drato de 2-cloro etil dietilamina, obteniéndose un aceite --
amarillo, el cual se destiló a presión reducida (2 mm de Hg)
recolectándose la fracción entre 98 - 100°C dando 30 g. de -
producto con un rendimiento del 47.87%. El clorhidrato se --
formó con 10 g. de producto destilado, obteniéndose 7.9 g. -
(67.29%) de cristales blancos con punto de fusión 89 - 90°C.

R.M.P. : 1.34 (t, J=6, 6H, $-N(\underline{CH}_2\underline{CH}_3)_2$) ; 2.5 - 3.1 (sistema
AA'BB', 4H, $-S\underline{CH}_2\underline{CH}_2N-$) ; 2.5 (c, J=6, 4H, $-N(\underline{CH}_2 -$
 $\underline{CH}_3)_2$) ; 7.2 - 7.5 (m, 5H, Ar-H).

I. R. : 2920 - 2975 (v. -CH alifático) ; 1500 (v. -C=C- aromático) ; 690 - 740 (v. mono sustitución de Ar.).

III.- SINTESIS DE CLORHIDRATOS DE TRIETILAMINAS ARIL SULFOXIDOS.

Todos los sulfóxidos sintetizados se prepararon por el siguiente método:

a) Preparación de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)-trietilamina sulfóxido (IX).

En un matraz Erlenmeyer de 50 ml. provisto de agitación-magnética y un baño de agua fría, se colocaron 2.0 g. (0.007 moles) de clorhidrato de 2-(4-clorofeniltio)-trietilamina disueltos en 10 ml. de ácido acético glacial. Se enfrió entre 10 - 15°C y se agregaron lentamente 0.8873 g. de peróxido de hidrógeno al 26%. Esta mezcla se dejó agitando por 24 horas (Nota 1). Después de este tiempo, la mezcla se vertió sobre 20 ml. de agua y se agregó una solución de bicarbonato de sodio al 10% hasta obtener un pH = 7-8. La amina libre se extrajó con 4 porciones de 50 ml. de cloroformo. Los extractos se juntaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se --

NOTA 1.- El tiempo de agitación varió de acuerdo con el sustituyente presente.

evaporó el disolvente a presión reducida (sin calentamiento), obteniéndose 1.39 g. (74.99%) de aceite amarillo.

Este aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente acetato de etilo / etanol --- 40 : 60.

El producto puro se disolvió en 10 ml de cloroformo y se le burbujó ácido clorhídrico gas, precipitándose el clorhidrato con éter, obteniéndose 0.6347 g. de producto con un rendimiento de 88.84%.

R.M.P. : 1.033 (t. J=6. 6H. $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 2.8 - 3.0 (m. 4H. $-SCH_2CH_2N-$) ; 2.53 (c. J=6. 4H. $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 7.96 (d. J=9. 2H. Ar-H en posición 3 y 5) ; 7.6 (c. 2H. 2H. Ar-H en posición 2 y 6).

I. R. : 2900 - 2920 (v. -CH alifático) ; 1480 (v. -C=C- orgánico) ; 1050 (v. -S=O) ; 820 (v. p-sust. Ar)

b) Preparación de clorhidrato de 2-(4-bromofenil)-triethylamina sulfóxido (X).

Se partió de 4 g. (0.0123 moles) de clorhidrato de 2-(4-bromofenil)-triethylamina y 1.53 g. de peróxido de hidrógeno

no al 26%. Se agitó por 24 horas y se obtuvieron 5 g. de amina libre la cual se purificó por columna obteniéndose 3 g. de producto y el resto de materia prima. Estos 3 g. se emplearon para la formación del clorhidrato respectivo obteniéndose 3 g. (89.28%) de producto.

R.M.P. : 1.0 (t, J=6, 6H, $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 2.7 - 3.0 (m, 4H, $-SCH_2CH_2N-$) ; 2.53 (c, J=6, 4H, $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 7.5 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 3 y 5) ; 7.67 (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6).

I. R. : 2980 - 2920 (v. $-CH$ alifático) ; 1480 (v. $-C=C-$ aromático) ; 1050 (v. $-S=O$) ; 820 (v. p-sust. Ar.).

c) Preparación de clorhidrato de 2-(4-metoxifenil)-triethylamina sulfóxido (XI).

Se partió de 4 g. (0.0145 moles) de clorhidrato de 2-(4-metoxifeniltio)-triethylamina y 1.8 g. de peróxido de hidrógeno al 26%. Esta mezcla se agitó por 8 horas, obteniéndose 3.05 g. de producto con un rendimiento de 83.26%. Estos g. se emplearon para la formación del clorhidrato obteniéndose 2.86 g.

R.M.P. : 1.33 (t, J=6, 6H, $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 2.8 - 2.96 (m. 4H. $-SCH_2CH_2N-$) ; 2.53 (c, J=6, 4H, $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 7.0

(d, J=8, 2H, Ar H en posición 3 y 5) ; 7.6 (d, J=8, 2H, Ar-H en posición 2 y 6).

I..R.: 2925 - 2980 (v. -CH alifático) ; 1500 (v. -C=C- aromático) ; 1255 (v. =C-O-C-) ; 1045 (v. -S=O) ; 830 (v. -p-sust. Ar.).

d) Preparación de clorhidrato de 2-(4-nitrofenil)-triethylamina sulfóxido (XII).

Se partió de 4 g. (0.0137 moles) de clorhidrato de 2-(4-nitrofeniltio)-triethylamina y 1.71 g. de peróxido de hidrógeno al 26%. Esta mezcla se agitó por 24 horas, obteniéndose -- 4 g. de amina libre, la cual se purificó por columna dando -- 2,295 g. de producto puro y el resto de materia prima. Estos-gramos obtenidos se emplearon para la formación del clorhidrato dando 2.505 g. (82.12%).

R.M.P. : 1.0 (t, J=6, 6H, -N(CH₂CH₃)₂) ; 2.8 - 3.1 (m, 4H, --S-CH₂CH₂N-) ; 2.53 (c, J=6, 4H, -N(CH₂CH₃)₂) ; 7.8 - (d, J=9, 2H, Ar-H en posición 2 y 6) ; 8.3 (d, J=9,-2H, Ar-H en posición 3 y 5).

I. R. : 2980 - 2920 (v. -CH alifático) ; 1600 (v. -C=C-aromático) ; 1525 - 1350 (v. -C-NO₂) ; 1050 (v. -S=O) ; -850 (v. p-sust. Ar.).

e) Preparación de clorhidrato de feniltriethylamina sulfóxido (XIII).

Se partió de 2 g. (0.0081 moles) de clorhidrato de fenil triethylamina y 1.01 g. de peróxido de hidrógeno al 26%. Esta mezcla se agitó por 8 horas, obteniéndose 1.965 g. de amina libre, la cual se purificó por columna obteniéndose 1.568 g. del producto puro. El rendimiento del clorhidrato fué de - 88.07%.

R.M.P. : 1.0 (t, J=6, 6H, $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 2.65 - 2.9 (m, 4H, $-SCH_2CH_2N-$) ; 2.5 (c, J=6, 4H, $-N(CH_2CH_3)_2$) ; 7.4 - 7.7 (m, 5H, Ar-H).

I. R. : 2920 - 2980 (v. -CH alifático) ; 1500 (v. -C=C- aromático) ; 1040 (v. -S=O) ; 690 y 750 (v. mono sust.-Ar.).

IV.- PRUEBAS BIOLÓGICAS.

Se preparó un litro de medio de cultivo agar - glucosa - de la manera siguiente:

- a) se suspendieron 10 g. de agar en 400 ml. de agua destilada,
- b) se disolvieron 30 g. de glucosa en 100 ml. de agua destilada,
- c) se disolvieron en 500 ml. de agua destilada:
 - 2 g. de L-asparagina
 - 0.5 g. de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$
 - 1.5 g. de KH_2PO_4
 - 0.5 ml. de tiamina al 0.5%
 - y 1.0 g. de extracto de levadura.

Se esterilizó separadamente por 15 min. a $121^{\circ}C$. Se mezclaron las soluciones anteriores y en caliente se procedió a llenar 20 cajas Petri de vidrio, de 11 cm. de diámetro previamente esterilizadas con 50 ml. de medio de cultivo por caja, dejando 4 horas en reposo. Coagulado ya el medio, se procedió a sembrar las esporas de *Phycomyces Blakesleeanus* en cada caja. Se almacenaron las cajas de Petri por 4 días al abrigo de la luz a temperatura de $20 - 22^{\circ}C$. Transcurrido ese tiempo se seleccionaron las cajas cuyo tejido presentaron mejor aspecto y no hubiese contaminación por otros microorganismos.

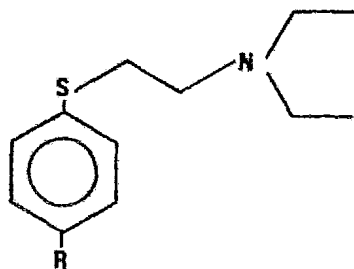
Se prepararon de la misma manera 80 cajas Petri con 50 - ml. cada una de medio de cultivo y de las cajas seleccionadas anteriormente, se procedió a pasar a cada caja un cuadrado de aproximadamente 1 X 1 cm. de tejido aún joven de Phycomices Blakesleeanus. Se almacenaron las cajas por 3 días a - 20 - 22°C y al abrigo de la luz. Transcurrido este tiempo, se trataron con los compuestos químicos correspondientes.

Los compuestos se codificaron como:

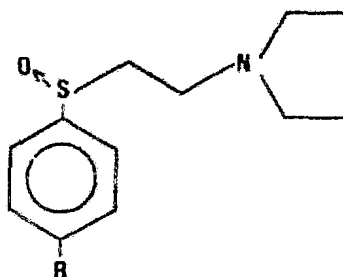
IV, V, VI, VII, VIII (correspondientes a los sulfuros).

IX, X, XI, XII, XIII (correspondientes a los sulfóxidos).

Cada compuesto se aplicó a una concentración de 2000 ppm por duplicado más los correspondientes blancos y testigos. Como referencia se usaron cajas tratadas con muestras de --- CPTA puro a la misma concentración. Se almacenaron las cajas por 3 días a 20 - 22°C.



R= -Cl (IV) ; -Br (V)
 -OCH₃ (VI) ; -NO₂ (VII)
 -H (VIII).



R= -Cl (IX) ; -Br (X)
 -OCH₃ (XI) ; -NO₂ (XII)
 -H (XIII).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Los compuestos V, VI, VII y VIII desarrollaron pigmentación similar a la del control en el tejido tratado.

Los compuestos IX, X y XIII indujeron la pigmentación -- característica aunque en menor grado.

Los compuestos XI y XII no desarrollaron pigmentación alguna.

Un ensayo similar realizado tres semanas más tarde arrojó resultados similares.

V.- CONCLUSIONES.

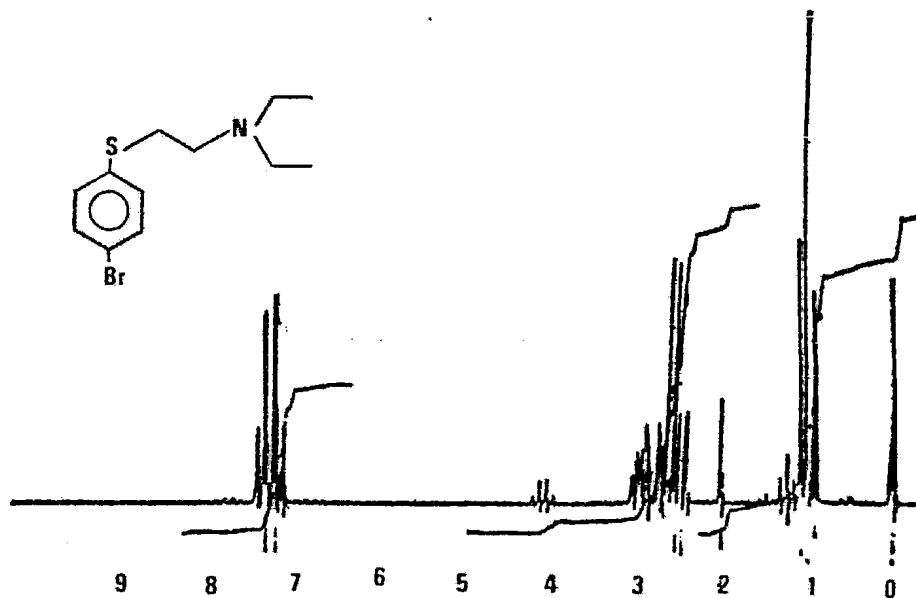
En el presente trabajo se informa:

- 1.- La síntesis de dos feniltiotrietilaminas no informadas en la literatura.
- 2.- La síntesis de cinco feniltrietilaminas sulfóxidos.
- 3.- Se presenta el estudio de Resonancia Magnética Protónica de los compuestos señalados anteriormente.
- 4.- Se informa la actividad de estos compuestos en cepas de *Phycomyces Blakesleeanus*.

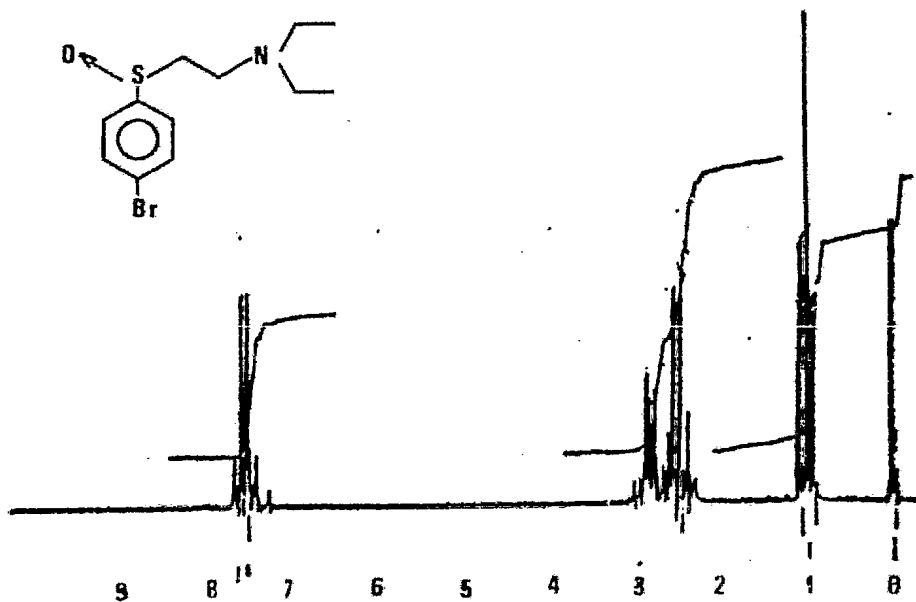
VI.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Yokoyama, H., Coggins, C. W. Science, 168, 1589 (1970)
- 2.- Yokoyama, H., Coggins, C. W., Henning, G. L. Phytochemistry, 10, 1831 (1971).
- 3.- Yokoyama, H., Coggins, C. W., Henning, G. L. Phytochemistry, 11, 1721 (1972).
- 4.- Stephen, M. P., Wan Jean Hsu, Yokoyama, H. Phytochemistry, 12, 2665 (1973).
- 5.- Wan Jean Hsu, Stephen, M. P., Yokoyama, H. Phytochemistry, 13, 415 (1974).
- 6.- Stephen, M. P., Wan Jean Hsu, Yokoyama, H. Phytochemistry, 14, 1933 (1975).
- 7.- Stephen, M. P., DeBenedict, C., Yokoyama, H. J. Agric. -- Food. Chem., 23 (5), 831 (1975).
- 8.- Wan Jean Hsu, Yokoyama, H., Coggins, C. W. Phytochemistry, 11, 2985 (1972).
- 9.- Bramley, M., Aung Than, Davies, B. Phytochemistry, 16, -- 235 (1977).
- 10.- Decker, H. Z. Physiol. Chem., 323, 6 (1961).
- 11.- Batra, P., Gleason, R., Louda, J. W. Phytochemistry, 12, 1309 (1973).
- 12.- Manzoor, E., Kennett, L. Phytochemistry, 12, 1633 (1973).
- 13.- Gould, E. S. Mecanismos y Estructuras en Química Orgánica. Ed. Kapelusz. Argentina (1967).
- 14.- Org. Synth. Coll. Vol. 1, 2a. Edición, 504 (1956).
- 15.- Org. Synth. Coll. Vol. 3, 809 (1955).

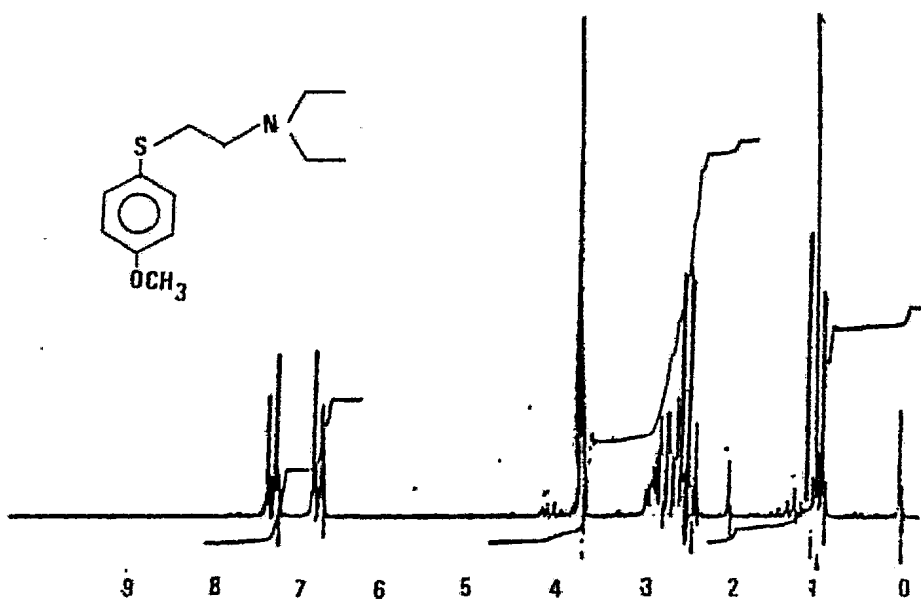
- 16.- Organic Chemistry of Sulfur. Editado por S. OAE. Plenum-Press. New York (1977).
- 17.- J. Am. Chem. Soc. 80, 162 (1958).
- 18.- Herbert, O. Modern Synthetic Reaction. W. A. Benjamin, - A. C. New York (1965).



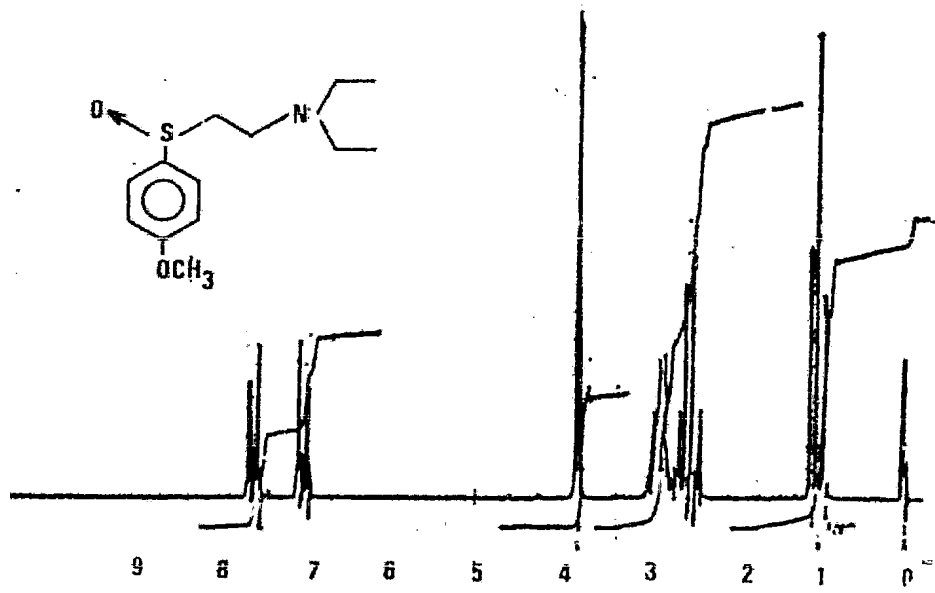
COMPUESTO 2



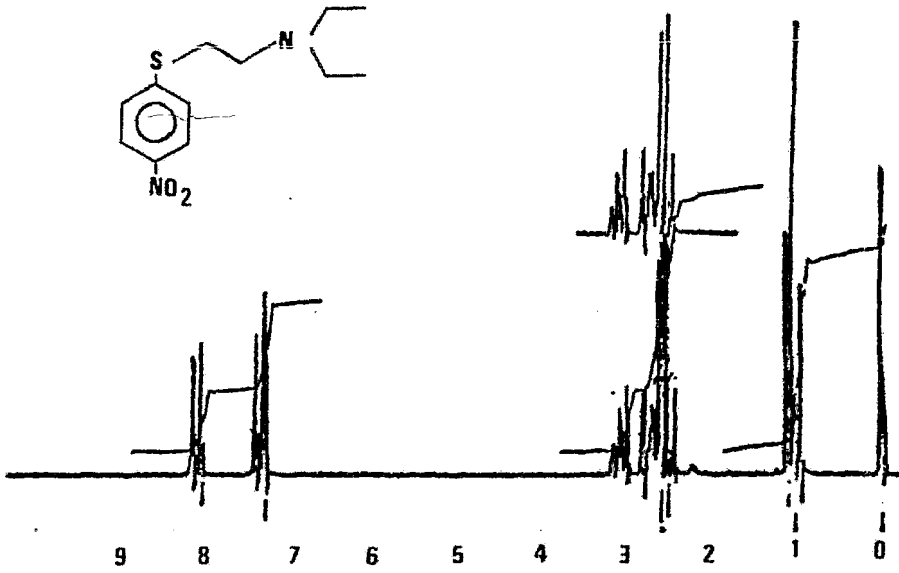
COMPUESTO 7



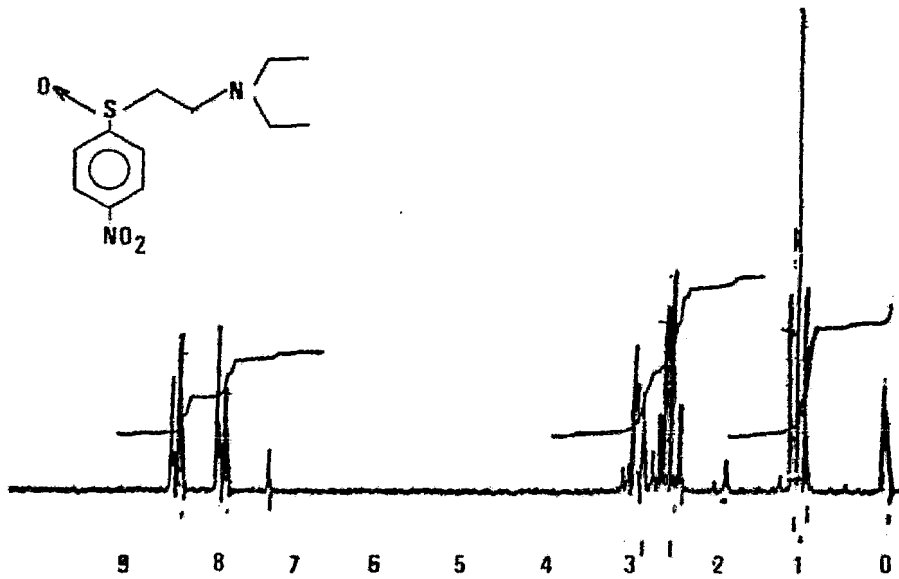
COMPUESTO 3



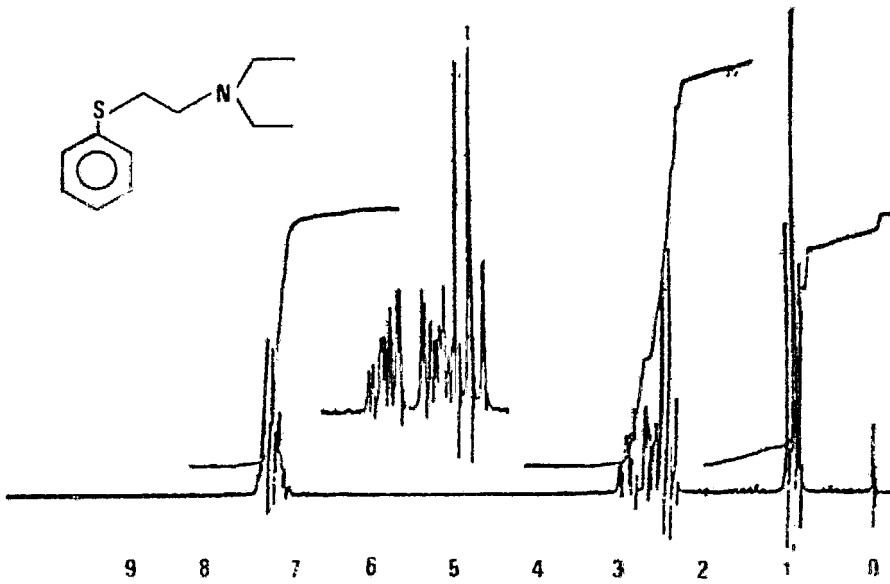
COMPUESTO 8



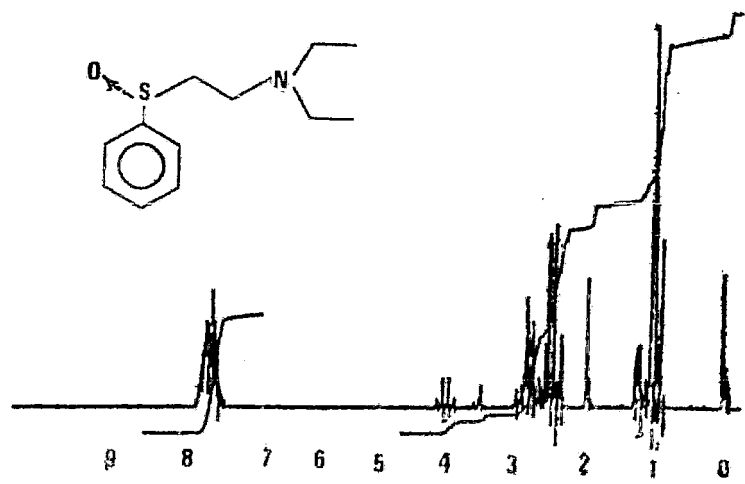
COMPUESTO 4



COMPUESTO 9



COMPUESTO 5



COMPUESTO 10