

Viernes 30 de
Diciembre a las 18.00hs.
Ricarte # 447. Linderozt.



EXÁMENES
PROFESIONALES



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

TALISCANINA, ESTUDIOS SINTETICOS

JOSE ANTONIO MENDOZA LUNA

Q U I M I C O

- 1 9 7 0 -

A MIS PADRES, QUE TANTO CREYERON EN MI.

AGRADEZCO A LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE LA
FACULTAD DE QUIMICA, EL HABERME PERMITIDO REALIZAR
ESTE TRABAJO. IGUALMENTE HAGO PATENTE MI AGRADECI -
MIENTO AL DR. LUIS ANGEL MALDONADO GRANIEL, SIN CUYA
VALIOSA AYUDA NO HUBIESE SIDO POSIBLE LA REALIZACION
DE LA PRESENTE TESIS.

JURADO ASIGNADO	PRESIDENTE:	JOSE F. HERRAN ARELLANO
ORIGINALMENTE	VOCAL:	ELVIRA SANTOS SANTOS
SEGUN EL TEMA:	SECRETARIO:	LUIS ANGEL MALDONADO G.
	1er. SUPLENTE:	MA. LUISA GARCIA PADILLA
	2do. SUPLENTE:	MA. DEL SOCORRO SALAS T.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

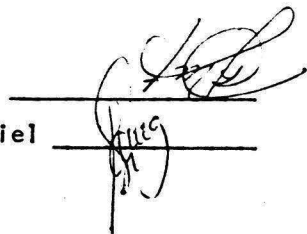
División de Estudios Superiores

Facultad de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

SUSTENTANTE: José Antonio Mendoza Luna

ASESOR DEL TEMA: Luis Angel Maldonado Granjel

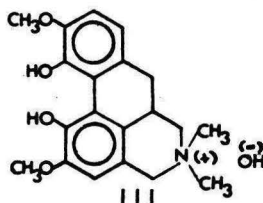
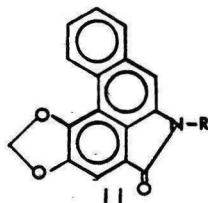
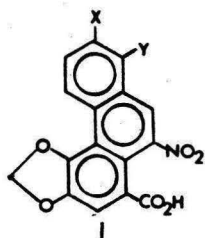


I N D I C E

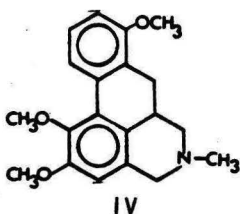
- 1.- INTRODUCCION**
- 2.- PARTE TEORICA**
- 3.- PARTE EXPERIMENTAL**
- 4.- CONCLUSIONES**
- 5.- BIBLIOGRAFIA**

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

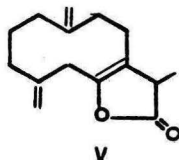
Tanto desde el punto de vista farmacológico como químico taxonómico, la familia Aristolochiaceae es sumamente interesante. Las diferentes propiedades medicinales atribuidas a las plantas pertenecientes a esta familia ya han sido revisadas¹, siendo especialmente notoria la actividad anticancerígena de ellas². El estudio químico de las especies de esta familia ha dado lugar al aislamiento de una gran cantidad de compuestos con las más variadas estructuras. Algunas de estas estructuras se indican a continuación:



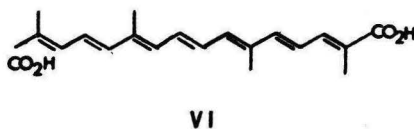
Acido Aristolóquico	a(X=H, Y=OCH ₃)	Aristolactama	Magnoflorina
"	b(X=Y=H)	(R=H)	
"	c(X=OCH ₃ , Y=H)	-glucósido de	
"	d(X=OH, Y=H)	la aristolac -	
"	e(X=Y=OCH ₃)	tama.	
"	f(X=OH, Y=OCH ₃)	(R= -glucosa)	



Estefanina



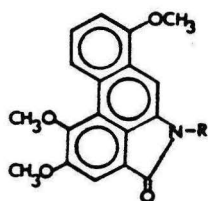
Aristolactona



Crocetina

El estudio químico de la familia Aristolochiaceae empezó desde hace mucho tiempo⁴, mas sólo hasta hace relativamente poco tiempo es que se empezaron a aclarar las estructuras de los compuestos aislados⁵. El componente más abundante en ellas y que es el responsable de la actividad anticancerígena es el ácido aristolóquico I_a, cuya estructura fue elucidada en 1956 por Pailer, Behlolar y Simonisch⁵. La comprobación final de la estructura se debe a la brillante síntesis total fotoquímica de esa substancia (así como de otras relacionadas) por Kupchan y Wormser en 1965⁶.

Hace algunos años se estudió en el Instituto de Química de la U.N.A.M. la Aristolochia Taliscana, una especie de Aristolochia no estudiada en aquel entonces, y de sus raíces Romo y colaboradores⁷ aislaron como componente principal una substancia a la que llamaron Taliscanina, proponiendo para ella la siguiente estructura:



VIIa - R=H Taliscanina

VIIb - R=CH₃ N-Metil Taliscanina

Si bien en su mayor parte la estructura de esa sustancia quedó bien establecida, la asignación en la posición relativa de los grupos $-OCH_3$ se hizo con base a un detallado estudio del espectro de resonancia magnética nuclear de su N-metil derivado VIIb ($R = CH_3$), así como por razones de tipo biogénico con relación al ácido aristolóquico.

Nos pareció interesante por lo tanto iniciar un estudio con miras a sintetizar la estructura propuesta para la taliscanina y los resultados obtenidos hasta ahora en este estudio son los que se indican a continuación.

P A R T E T E O R I C A

Durante el examen de la literatura para el desarrollo de este estudio sintético se consultaron diferentes métodos o caminos para sintetizar fenantrenos sustituidos.

El examen de la literatura trajo consigo varios métodos de tomar en consideración, de entre los que se pueden mencionar los siguientes:

- a). Kupchan & Wormser
- b). Mallory (Irradiación de estilbenos en presencia de un oxidante)
- c). Pschorr
- d). Haworth
- e). Bogert-Cook
- f). Bardhan-Sengupta
- g). Hewett

En la discusión que a continuación se presenta se tratará de hacer una evaluación de los métodos anteriores de acuerdo con nuestras necesidades de síntesis para determinar cuál es el más conveniente.

Para comodidad de este estudio o evaluación, se dividirán los métodos en:

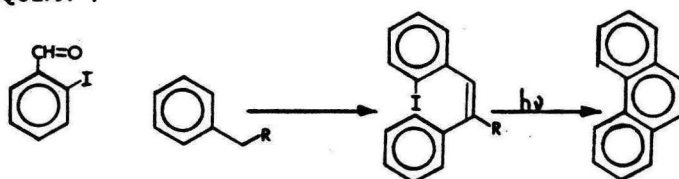
1. METODOS FOTOQUIMICOS

2. METODOS QUIMICOS

1.- Métodos Fotoquímicos. Dentro de esta división caen los métodos desarrollados por Kupchan & Wormser (irradiación de 2 yodo cis estilbenos) y Mallory (irradiación de estilbenos en presencia de un oxidante).

a. KUPCHAN & WORMSER. Este método está basado en la irradiación por medio de luz ultravioleta de un 2 yodo cis estilbeno, que directamente nos da el fenantreno.

ESQUEMA I

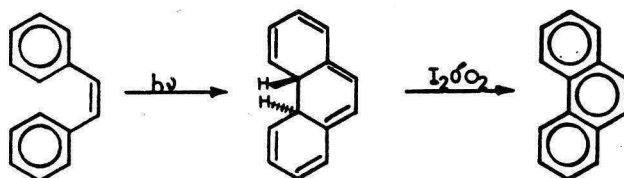


Este método fue desarrollado durante la síntesis del ácido Aristolóquico logrado por Kupchan & Wormser⁶.

Dado que las estructuras de la Taliscanina y el ácido Aristolóquico son bastante parecidas (compárense fórmulas VIa y Ia) y puesto que este último fue sintetizado por esta ruta, el camino antes indicado era de los lógicos a elegir para este problema particular.

b. MALLORY. (Irradiación de estilbenos en presencia de un oxidante). Este método se basa en la ciclación de un *cis* o *trans* estilbeno, por medio de luz ultravioleta a un *trans* dihidro fenantreno y posterior oxidación de éste por oxígeno o yodo.

ESQUEMA II



El método, aunque conocido desde hace algún tiempo,⁸ sólo hasta recientemente ha sido estudiado⁹.

Una posible ventaja de este método sobre el de Kupchan & Wormser es que este método no necesita de un sustituyente en la posición No. 2 para efectuar la ciclación, lo que simplifica la síntesis de la materia prima.

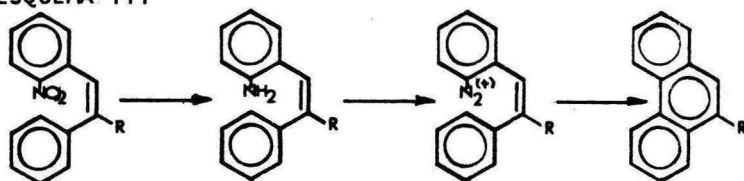
La falla de este método con sustratos que contengan grupos como el NO_2 y $R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, así como la falta de

datos sobre su uso en la síntesis de compuestos complejos, hablan por sí solos de porqué no fue considerada esta ruta.

2. Métodos Químicos.

c) PSCHORR. A fines del siglo pasado, Robert Pschorr reportó un método de síntesis de fenantrenos sustituidos, con especial énfasis en productos de degradación de la morfina. Este método se basa en el ataque intramolecular, por un catión o radical generado por la descomposición térmica o catalítica (generalmente Cu) de una sal de diazonio en la posición 2 de un cis estilbeno¹⁰.

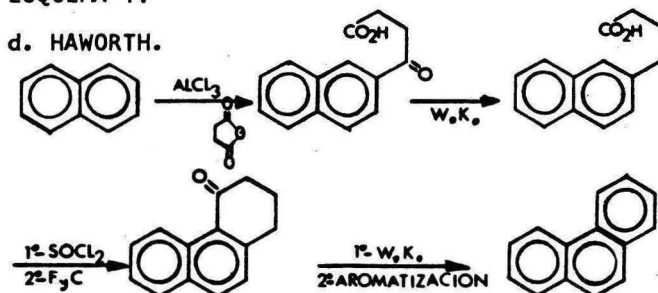
ESQUEMA III

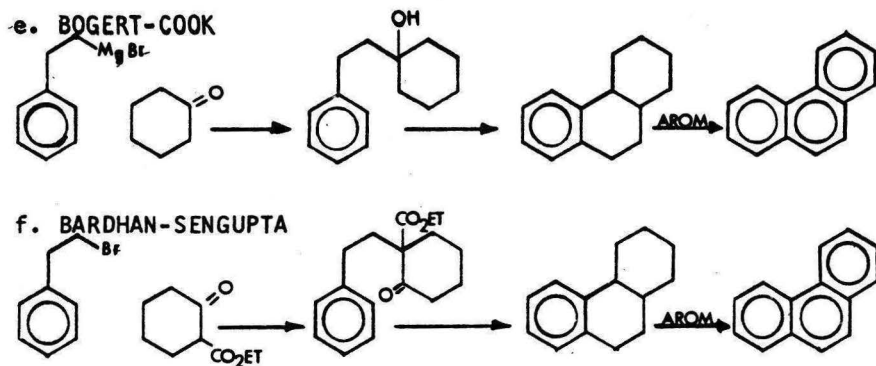


Este método ha sido ampliamente utilizado en la síntesis de productos naturales y de fenantrenos con sustituyentes oxigenados.

Por lo tanto, en vista de estos antecedentes se consideró esta ruta como probable para ser utilizada.

ESQUEMA IV





Los métodos desarrollados por Haworth, Bogert-Cook y Bardhan-Sengupta han sido utilizados principalmente para preparar alquil fenantrenos.

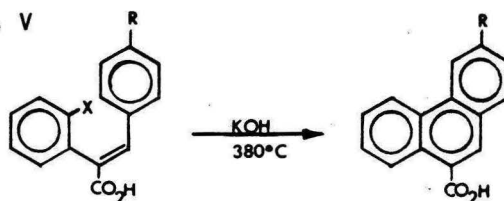
La falla de estos métodos para preparar fenantrenos con sustituyentes oxigenados se debe a la reacción de aromatización hacia el final de cada síntesis. Así, durante la reacción de aromatización las funciones oxigenadas que se encuentran en los anillos por aromatizar se eliminan y puesto que la estructura por sintetizar, es de este tipo, evidentemente los métodos anteriores no se ajustan a nuestras necesidades.

Una desventaja adicional es también el uso de reacciones de Friedel y Crafts en estos métodos, que para nuestro problema particular resultaría un poco molesto ya que como se ha mencionado se encuentran en nuestra molécula-

funciones oxigenadas, en este caso metoxilos que se podrían hidrolizar a los fenoles correspondientes. Por las razones expuestas los métodos anteriores fueron desechados como posibles para su uso.

g. HEWETT. El método de Hewett consiste en la ciclación de un-2 halo cis estilbeno por la potasa fundida¹².

ESQUEMA NO. V



El método aparentemente no tiene limitaciones en cuanto al halógeno, pues se encuentran reportados métodos de ciclación con Cl o Br indistintamente. El método se efectúa a temperaturas bastante altas (370°-380°) y hasta la fecha ha sido poco utilizado y sólo para preparar alquil fenantrenos o estructuras polinucleares.

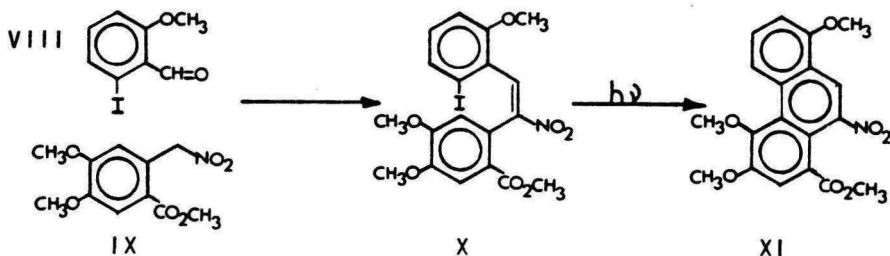
Si bien no hay alguna razón aparente por la que el método no pueda ser utilizado para preparar fenantrenos con sustituyentes oxigenados, la falta de bibliografía sobre el método, así como las posibilidades de reacciones de sustitución nucleofílica

por las vigorosas condiciones empleadas nos han hecho considerar poco esta ruta. Hay que tener en cuenta además, que se han reportado casos de transposición durante esta reacción¹³.

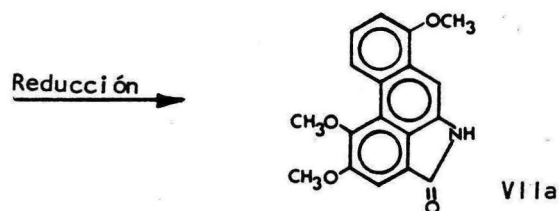
A favor del método podemos decir, sin embargo, que utilizando yodo como halógeno (esquema V) este intermediario se hace idéntico al necesario en la ruta de Kupchan & Wormser (esquema I), por lo que ambas rutas se podrían trabajar al mismo tiempo.

Recientemente se ha reportado un método similar al de Hewett, utilizando potasaamida como base y temperaturas de reacción más bajas¹⁴.

Haciendo una evaluación de todas las ventajas y las desventajas de los métodos estudiados, el de Kupchan y Wormser⁶, parecía ser el más seguro. De hecho, durante el desarrollo de su método, Kupchan y Wormser pudieron sintetizar el ácido aristolóquico y algunos derivados de él, compuestos todos ellos estrechamente relacionados estructuralmente con la taliscanina VIIa. El método de Kupchan y Wormser aplicado al caso particular de la taliscanina VIIa se indica en el esquema VI.

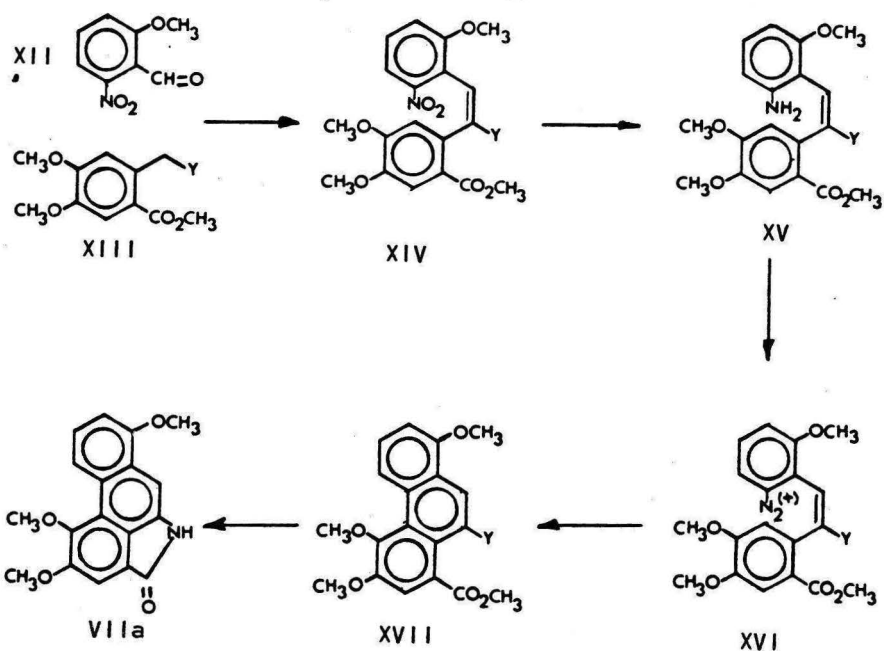


ESQUEMA VI



El método alternativo de Pschorr¹⁵, ampliamente utilizado en la síntesis de productos naturales fenantrénicos, no ha sido estudiado en esta serie y así resultó de interés explorar las posibilidades de este método. La ruta considerada fue la siguiente - (esquema VII).

ESQUEMA VII

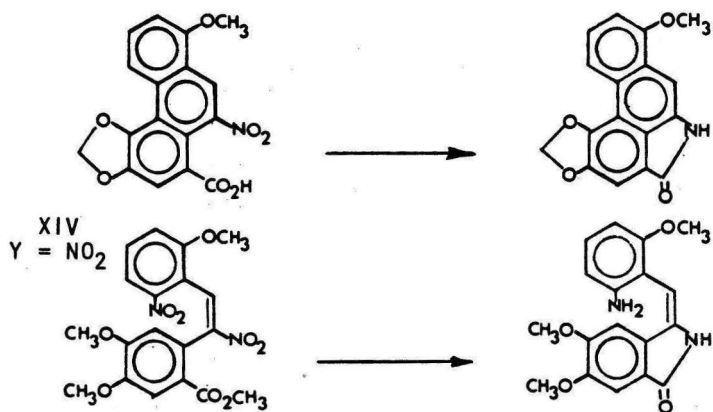


En el esquema anterior, el grupo Y debería ser elegido de una forma tal que permitiera la formación (antes o después de formar el anillo fenantrénico) del anillo de lactama, presente en la taliscanina. De los diferentes grupos que consideramos como probables para Y tenemos al $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$ y $-\text{CHO}$, grupos que además de cumplir su función de ser transformables a un grupo amino (y en consecuencia a la lactama), permitirían la condensación en el paso inicial ($\text{XII} + \text{XIII} \longrightarrow \text{XIV}$) (esquema VII) por su propiedad de ser atractores de electrones y en consecuencia de hacer reactivo ese grupo $-\text{CH}_2-$ benéflico en el intermediario XIII. Como en el esquema VII hay un paso en el cual se debe efectuar la conversión de un grupo nitro a amino ($\text{XIV} \longrightarrow \text{XV}$), de los grupos considerados para Y (vide supra), el grupo $-\text{NO}_2$ parecía ser el lógico a elegir. De esta forma, la transformación de XIV a XV se vería acompañada por la transformación del grupo Y al requerido para la formación del anillo de lactama

$\text{XIV} (\text{Y} = \text{NO}_2) \longrightarrow \text{XV} (\text{Y} = \text{NH}_2)$. Dada la facilidad de formación del anillo de lactama en el ácido aris tolóquico, por la acción de agentes reductores sobre

éste¹⁶, nos hicieron concebir la esperanza de que una reacción similar se pudiera llevar a cabo en nuestro intermediario XIV ($Y = \text{NO}_2$):

E S Q U E M A VIII



Aún otras ventajas encontramos al hecho de elegir al grupo $-\text{NO}_2$ para Y. Siendo Y un grupo $-\text{NO}_2$, el intermediario XIII del esquema VII se hace idéntico al intermediario IX del esquema VI y si tomamos en cuenta que el intermediario VIII del esquema VI (2-yodo-6-metoxi-benzaldehído), se ha preparado del intermediario XII del esquema VII (2-nitro-6-metoxi-benzaldehído), todas nuestras materias primas en los dos esquemas anteriores se encuentran relacionadas entre sí, con lo que se podría trabajar al mismo tiempo am-

bas rutas.

En los dos esquemas anteriores se hace necesario, como paso inicial, una condensación de dos fragmentos, los cuales deben dar lugar a un cis estilbeno (intermediario X en el esquema VI e intermediario XIV en el esquema VII), compuesto cuya estereoquímica debería ser rigurosamente probada ya que sólo en esa estereoquímica tales intermediarios podrían efectuar la ciclización al anillo de fenantreno (*).

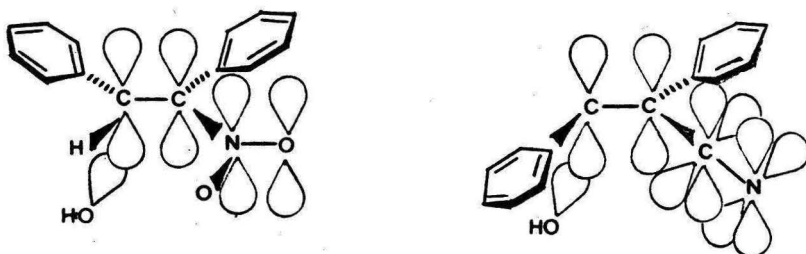
El paso de condensación (independientemente del esquema que se eligiera) debería ser entonces de una forma tal que este reoselectivamente formara el cis estilbeno.

Afortunadamente, la preparación de estos compuestos que involucra condensaciones del tipo de la reacción de Perkin¹⁸, permite (mediante el uso de un grupo Y - apropiado) la formación estereoselectiva del estilbeno con la estereoquímica deseada. De acuerdo con Zimmerman y Ahramjian¹⁹, la planaridad de los orbitales (Ver esquema Número 9, pág. No. 15) que se están de -

(*) Quizás la estereoquímica del intermediario X en el esquema VI no necesariamente deba ser cis, ya que es bien sabida la facilidad de interconversión de cis y trans estilbenos bajo el influjo de la luz ultravioleta¹⁷.

sarrollando con los del grupo Y en el estado de transición, es quien controla la estereoquímica de la reacción. Así, grupos como el $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}$ y $-\text{CHO}$, deben conducir al estilbeno con la estereoquímica cis, mientras que grupos como el $-\text{CN}$ conducen al estilbeno con la estereoquímica trans:

E S Q U E M A IX



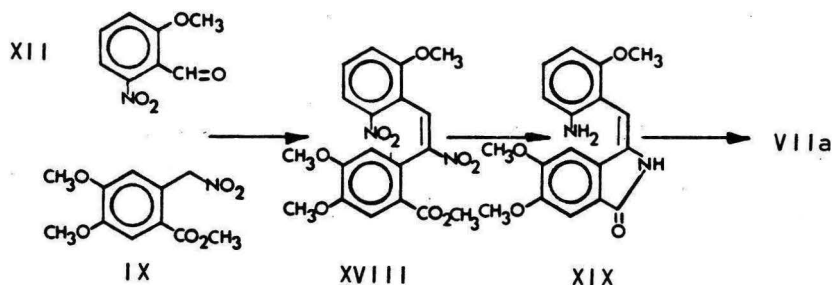
Las consideraciones anteriores, por lo tanto, apoyan una vez más la elección del grupo $-\text{NO}_2$ como Y, ya que además de todas las ventajas citadas (vide supra) permite la formación estereoselectiva del cis estilbeno necesario para fines posteriores.

Dado que no se encontró descrita en la literatura ninguna indicación acerca de cómo saber si los productos presentaban o no la estereoquímica apropiada, hubo la necesidad de encontrar alguna forma rápida, que no consumiera demasiado material y tiempo, para conocer

la estereoquímica de ellos (*). Como más adelante veremos, la estereoquímica de estos compuestos se puede asignar fácil y rápidamente por espectrometría de masas (**). (página 25).

Con toda la discusión anterior en mano, la ruta general indicada en el esquema VII se ve transformada en el esquema X:

E S Q U E M A X



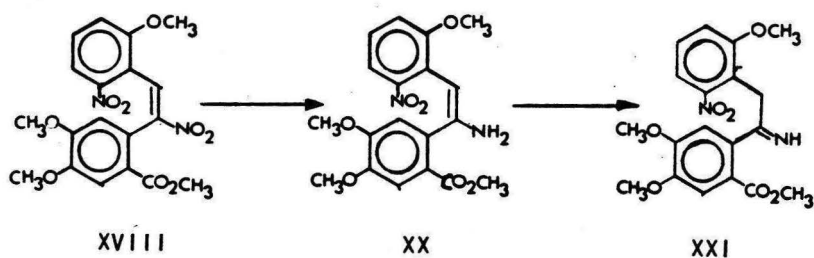
Hasta este punto se ha dedicado a considerar las posibles rutas sintéticas para la taliscanina, así como las ventajas existentes (tanto desde un punto de vista teórico como práctico) en la elección de los inter

(*) Generalmente la estereoquímica de estos productos se prueba de una forma indirecta hasta el paso de la ciclización. Si el producto se cicliza es que el intermediario tenía la estereoquímica correcta (cis), en caso contrario la tenía opuesta (trans). Evidentemente, se necesita arriesgar demasiado material y tiempo para probar la estereoquímica de estos compuestos.

(**) Observaciones no publicadas en estos laboratorios.

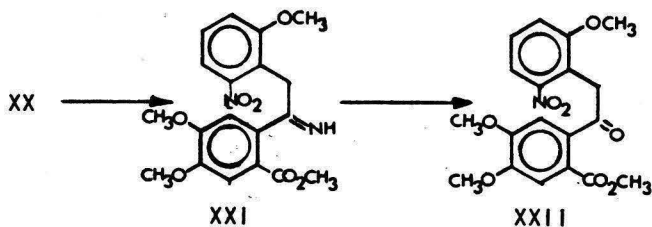
mediarios. Evidentemente resulta de interés considerar ahora las desventajas o posibles desviaciones del plan de trabajo. Puesto que la ruta de Kupchan y Wormser⁶ (esquema VI) ya ha sido aplicada con éxito a compuestos relacionados, nuestra discusión se referirá a la ruta indicada en el esquema VIII, que como ya se indicó antes no ha sido estudiada en esta serie. Basándose en las experiencias de Kupchan y Wormser, la preparación de las materias primas (IX y XII), así como la condensación inicial (IX + XII $\rightarrow$ XVIII) no parecían presentar ningún problema. Por el contrario, la transformación de los grupos nitro a amina (XVIII $\rightarrow$ XX) conduce a una enamina estilbénica y dada la relativa poca estabilidad de las enaminas en relación con su tautómero la imina, consideramos una posible desviación en el plan de trabajo:

E S Q U E M A X I



Modelos moleculares del intermediario XVIII muestran que de los grupos nitro, el aromático es el que se encuentra más impedido estéricamente y, si a esto le sumamos la posibilidad de estar formando un complejo con el otro anillo aromático (*) es razonable esperar una cierta selectividad en la reducción de los dos grupos nitro. Esta posible selectividad era de gran importancia, ya que independientemente de que se llegara a formar la imina y se hidrolizara la cetona respectiva (una propiedad de ellas), si el grupo nitro aromático se conservaba se podría seguir con el plan de trabajo, ya que se disponía de rutas que habrían permitido formar el anillo de lactama a partir del ceto éster XXII (**).

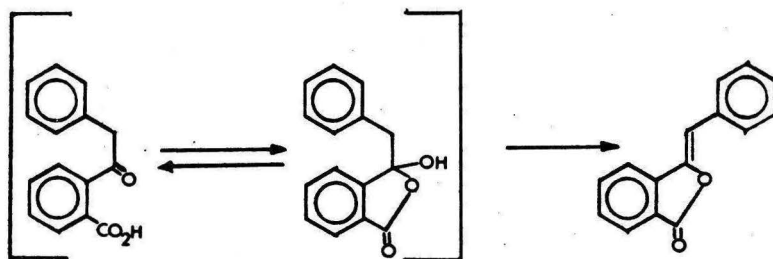
E S Q U E M A Xla



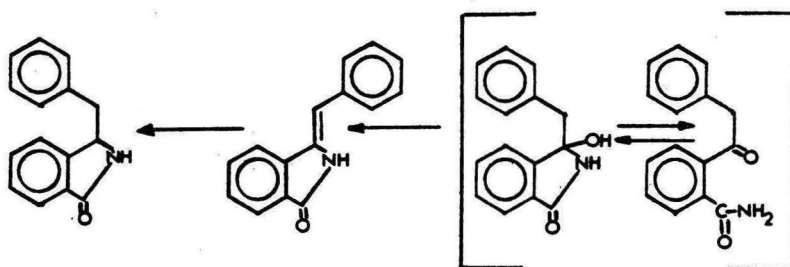
(*) Esta posibilidad ha sido sugerida para explicar la estabilidad poco usual del cis-o-nitro estilbeno sobre su isómero trans²⁰.

(**) Esta ruta que ya se ha probado en el compuesto XXIII se indica a continuación²¹:

Por otro lado, tomando en cuenta que la estabilidad de las enaminas sobre su tautómero, la imina, se ve incrementada por la introducción de sustituyentes arílicos sobre la doble ligadura²², existía siempre la posibilidad de que la enamina pudiera sobrevivir el tiempo suficiente para atacar al grupo éster cercano y formar el anillo de lactama. A continuación se presentan los resultados que se han obtenido en estos estudios.

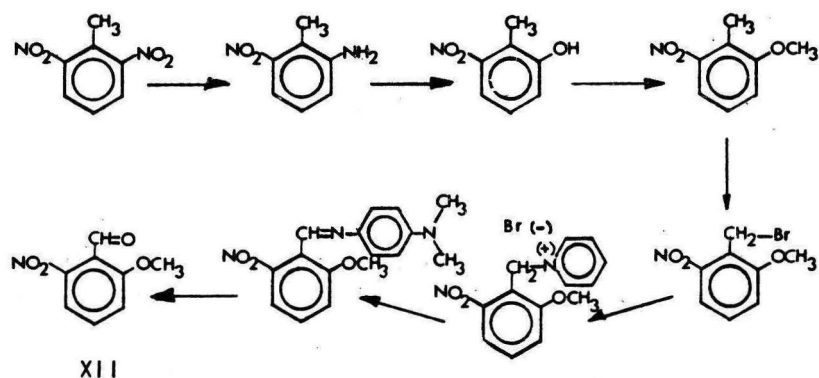


XXIII



II. RESULTADOS: La síntesis de las materias primas (ver esquema VII) se llevaron a cabo por rutas similares a las reportadas por Kupchan y Wormser⁶, adaptadas a este problema. La síntesis del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehído se indica en el esquema XII (*):

E S Q U E M A XII

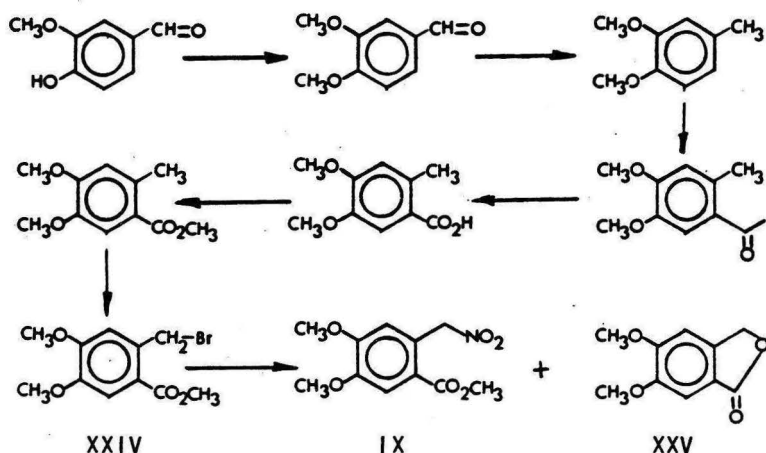


Debido a la falta de detalles experimentales en esta preparación, hubo que basarse en técnicas reportadas para casos similares (ver parte experimental).

La síntesis del 2-carbometoxi-4,5-dimetoxi-fenilnitrometano (IX) se indica en el esquema XIII.

(*) Otras dos rutas a esta substancia se han descrito en la literatura²³.

ESQUEMA XIII



Como han reportado Kupchan y Wormser para un caso similar⁶, la formación de IX por desplazamiento del bromo bencílico en XXIV con nitrito de plata, se ve acompañada por la formación de lactona XXV, 3,4-dimetoxifitalida (m-meconina), la cual de hecho predomina en la mezcla de reacción. La identidad de esta substancia se puso de manifiesto por comparación directa con una muestra auténtica preparada por el método de Ikeda et. al.²⁴. La caracterización del nitro compuesto IX se hizo por análisis y por sus características espectroscópicas. Analiza para $C_{11}H_{13}O_6N$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción a 1720 cm^{-1} (vibración longitudinal de

la ligadura $>C=O$ del éster) y a 1570 y 1350 cm^{-1} (vibración longitudinal asimétrica y simétrica, respectivamente de las ligaduras $\overset{(+)}{N}=\overset{0(-)}{O}$). Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presenta señales sencillas en 3.87 y 3.94 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 3 y 6 hidrógenos respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ etéreos y del éster metílico; una señal sencilla en 5.80 ppm (área bajo la curva equivalente a 2 hidrógenos) que se ha asignado a la resonancia de los hidrógenos del grupo $-CH_2-$ bencílico; y finalmente señales sencillas en 6.83 y 7.62 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada uno) se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos.

El rendimiento del nitrocompuesto IX puro, fue bastante bajo (ver parte experimental) debido a la dificultad de separación de la m-meconina. De hecho nunca se pudo lograr una completa separación de estos compuestos por ninguna técnica que se probó. Afortunadamente, parte del nitrocompuesto (IX) es adsorbido por las sales de plata, de manera que la extracción de este residuo con un disolvente apropiado nos permitió sepa -

rarlo en un estado de pureza elevado, libre de m-mecónina. Intentos de preparar el nitrocompuesto IX por desplazamiento del bromo bencílico en XXIV con nitrito de sodio en dimetilformamida²⁵, resultaron infructuosos.

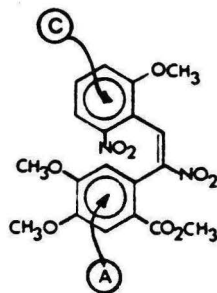
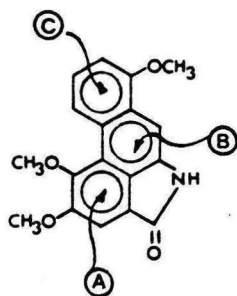
La condensación del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehído XII y el 2-carbometoxi-4,5-dimetoxi-fenilnitrometano IX se efectuó según el método de Robertson²⁶ para dar el compuesto de condensación XVIII (esquema X) como prismas amarillos pálidos, p.f.: 185-186°, aislado directamente de la mezcla de reacción por cristalización fraccionada.

La estructura de esta sustancia resulta de su método de obtención, así como de su análisis y propiedades espectroscópicas. Analiza para $C_{19}H_{18}O_9N_2$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción en 1720 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del éster) y a 1550 y 1370 cm^{-1} (vibración longitudinal de asimétrica y simétrica respectivamente, de la ligadura $-N \begin{smallmatrix} (+) \nearrow 0 (-) \\ \searrow 0 \end{smallmatrix}$). El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de esta sustancia presenta señales sencillas en 3.61, 3.83 y 3.88 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 6, 3 y 3 hidrógenos - respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ etéreos (3)

y del éster metílico (1); los hidrógenos aromáticos del anillo A (*) se ven como un par de señales sencillas en 6.47 y 7.51 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una); los hidrógenos aromáticos del anillo C (*) se encuentran formando un sistema ABC ($J_{AB} = 8$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 6.96 y 7.48 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.33 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno); finalmente la resonancia del hidrógeno olefínico se ve como una señal sencilla en 8.04 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno).

Puesto que la eficacia del método de Robertson²⁶, depende en gran parte de la transformación del aldehído reaccionante a una base de Schiff, se hicieron algunas pruebas preliminares con objeto de hacer óptima la conversión mencionada. Siendo que en estas reacciones la

(*) Ha parecido conveniente conservar la misma nomenclatura al nombrar los anillos presentes en la talsicanina VIIa y el producto de condensación XVIII:

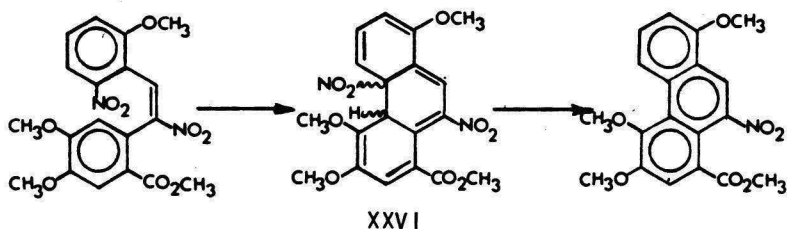


base de Schiff no se aísla por lo general, las pruebas consistieron en controlar mediante cromatografía en placa delgada la mezcla de reacción. De esta forma comparando cada determinado tiempo la intensidad de la mancha que correspondía al aldehído sin reaccionar, con la de la base de Schiff formada se podría ir dando cuenta, más o menos, del progreso de la reacción. De esta forma se encontró que un día es el tiempo óptimo para lograr un máximo de conversión.

Como ya se mencionó con anterioridad (página 16) en este punto era conveniente y necesario probar la estereoquímica de nuestro producto de condensación. De acuerdo con la teoría de Zimmerman y Ahramjian¹⁹, se esperaba la estereoquímica cis para este estilbeno XVIII pero había la necesidad de una prueba más contundente de ello. Esto se pudo lograr mediante espectrometría de masas. Así, los espectros de masas (E.M.) de XVIII tanto a 70 como a 10 eV (figuras 1 y 2) no presentan el ion molecular esperado para ella (418), en su lugar aparece como ion molecular un pico en 371 unidades de masa que debe corresponder al producto de ciclización XI (página 10, esquema VI), resultante de la eliminación de los elementos de HNO_2 (47) en nues-

tro producto de condensación XVIII, por el impacto electrónico:

E S Q U E M A XIV

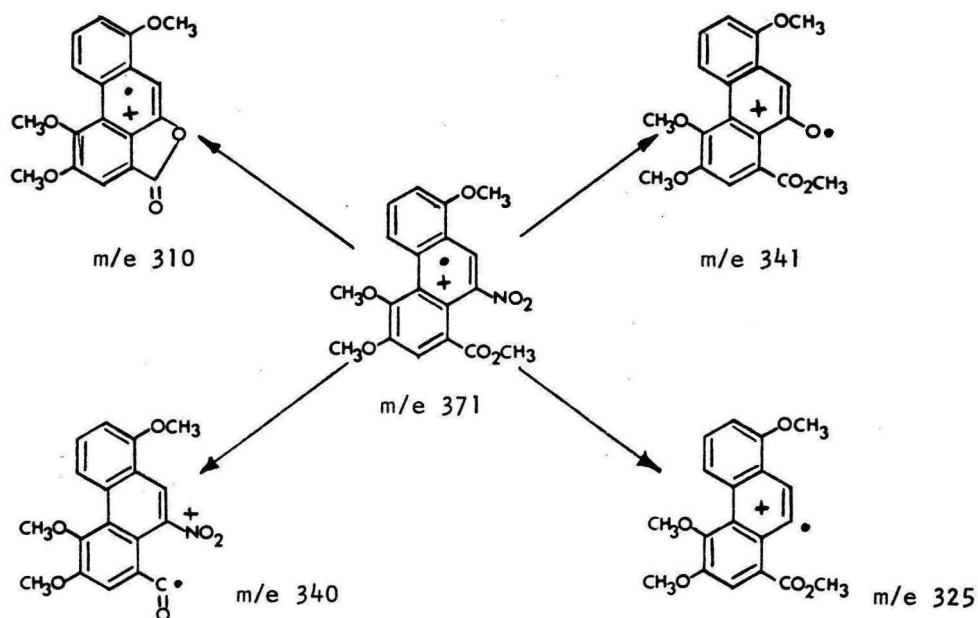


Estudios de espectrometría de masas sobre una serie de cis y trans o-nitro estilbenos han demostrado la generalidad de las observaciones anteriores (*). Así, mientras que los cis o-nitro estilbenos dan como ion molecular M-47, los trans o-nitro estilbenos dan el ion molecular esperado para su peso molecular (**). El resto de la fragmentación observada se puede explicar satisfactoriamente a partir de la estructura fenantrénica (esquema XV).

(*) Observaciones no publicadas de estos laboratorios.

(**) Otras diferencias notables se observan en los espectros de masas de ambos isómeros. Los detalles con respecto a esta investigación serán presentados en su oportunidad.

ESQUEMA XV

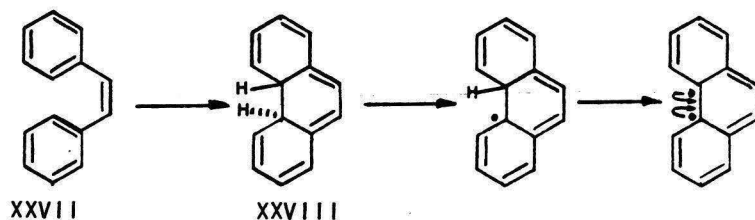


Ciclizaciones del tipo antes citado no son tampoco frecuentes en el espectrómetro de masas (*). De hecho el espectro de masas del cis estilbeno (XXVII) muestra evidencia suficiente que una de sus rutas de fragmen-

(*) Ver por ejemplo las ciclizaciones de cis estilbeno a fenantreno, difenilamina a carbazol, catión difenil metilo a catión fluorenilo y catión cinamilo a catión indenilo 27.

tación le conduce al fenantreno por pérdidas sucesivas de dos átomos de hidrógeno en un intermediario cíclico identificado como el trans dihidro fenantreno XXVIII^{27,28}:

E S Q U E M A XVI



Sin embargo, en todos estos casos^{27,28} el ion molecular se encuentra presente, lo cual indica que el proceso de ciclización (por ejemplo: cis estilbeno → trans dihidro fenantreno → fenantreno) es sólo una ruta más de fragmentación de la substancia (puede, mas no necesariamente es, la más importante). En los casos estudiados por nosotros (actualmente sólo los cis o-nitro estilbenos), el hecho de que aún a 10 eV no se detecte el ion molecular en los espectros de masas de estos compuestos (*), sugiere fuertemente que

(*) Como es bien sabido²⁹, la disminución en la energía del haz electrónico de 70 eV (un espectro de masas normal) a 10 eV (alrededor del potencial de ionización de los compuestos orgánicos), favorece el aumento de la intensidad del ion molecular a expensas de su fragmentación.

aquí la ciclización es el paso primario, importante de fragmentación de la molécula. Este proceso sucede de una forma tan rápida que no permite detectar el ion molecular de estos compuestos (*). La naturaleza de los grupos que se van a eliminar es por lo tanto un factor de primera importancia en estas reacciones de ciclización (**).

Cabe hacer mención en este punto que la ausencia de ion molecular por pérdida de los elementos de HNO_2 en el espectro de masas de nitrocompuestos alifáticos terciarios, ya ha sido reportada³⁰.

Como más adelante veremos (página 43) la pérdida de HNO_2 en el espectrómetro de masas, de cis o-nitro estilbenos, nos ha sugerido interesantes posibilidades tanto teóricas como prácticas.

Habiéndonos asegurado la estereoquímica de nuestro producto de condensación XVIII, procedimos a la reducción de los grupos nitro presentes en él, paso que como ya hemos mencionado (páginas 17 y 18) era el de más

(*) Por supuesto, existe siempre la posibilidad de que la pérdida de HNO_2 sea de tipo térmico y no de impacto electrónico (ver página 43).

(**) Investigación en proceso en estos laboratorios.

difícil pronóstico para nosotros. Una gran variedad de agentes reductores y condiciones de reacción (vide infra) se han utilizado y todas ellas han dado en bajos rendimientos (10-20%) un compuesto amarillo brillante, p.f.: 212° , que como se verá a continuación, no corresponde al producto buscado.

Esta sustancia analiza para $C_{18}H_{15}O_4N$ y su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción en 1740 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ de algún tipo) y en 1600 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=C<$ de tipo aromático). Obsérvese la ausencia de las bandas de absorción correspondientes al grupo nitro. El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de esta sustancia presenta señales sencillas en 3.80 y 3.83 ppm (área bajo las curvas equivalente a 6 y 3 hidrógenos, respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de 3 grupos $-OCH_3$; los hidrógenos aromáticos conservan la misma distribución que en el sustrato (*) como lo muestran dos señales sencillas en 6.43 y 6.80 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un -

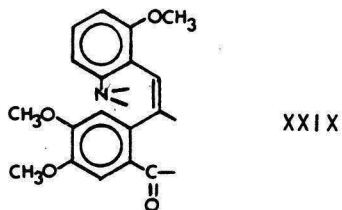
(*) Para la nomenclatura de los anillos aromáticos de estos compuestos, ver la página .

hidrógeno cada una) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo A (*) y el sistema ABC del anillo C ($J_{AB} = 8$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps) (*), se ve como un par de señales dobles divididas centradas en 6.46 y 7.34 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.06 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). Finalmente se observa una señal sencilla en 7.08 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). El peso molecular de esta substancia es 309 (calculado por espectrometría de masas).

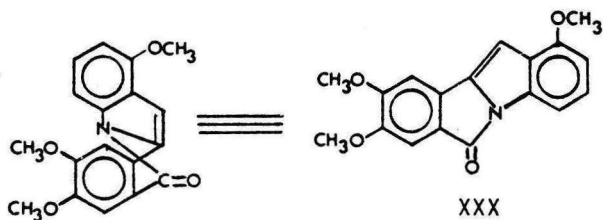
Con los datos anteriores podemos hacer rápidas asignaciones. Según el espectro en el infrarrojo no tenemos grupos nitro en nuestra molécula (verificado también por espectrometría de masas) y por su análisis elemental, así como por su peso molecular (impar), sólo existe un átomo de nitrógeno. Como en el sustrato existían 2, uno de ellos debió perderse en el pro-

(*) Para la nomenclatura de los anillos aromáticos de estos compuestos, ver la página 24.

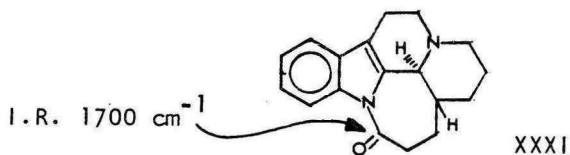
ceso, siendo el nitrógeno sobre el anillo aromático el menos probable de hacerlo. Por el espectro de resonancia magnética nuclear, uno de los grupos $-OCH_3$ se ha perdido, el cual debe ser el del éster metílico ya que los grupos etéreos son resistentes a las condiciones de reducción. Además, como la distribución relativa de los sustituyentes no ha cambiado (ver discusión del espectro de resonancia magnética nuclear en la página anterior) se puede escribir la siguiente fórmula parcial:



Como el peso molecular de la fórmula parcial anterior (309) corresponde con el peso molecular encontrado para nuestro producto de reducción, la única forma de completar las valencias libres de la fórmula parcial XXIX es uniéndolas entre sí. Con esto obtenemos la fórmula XXX que debe corresponder al producto de reducción obtenido:



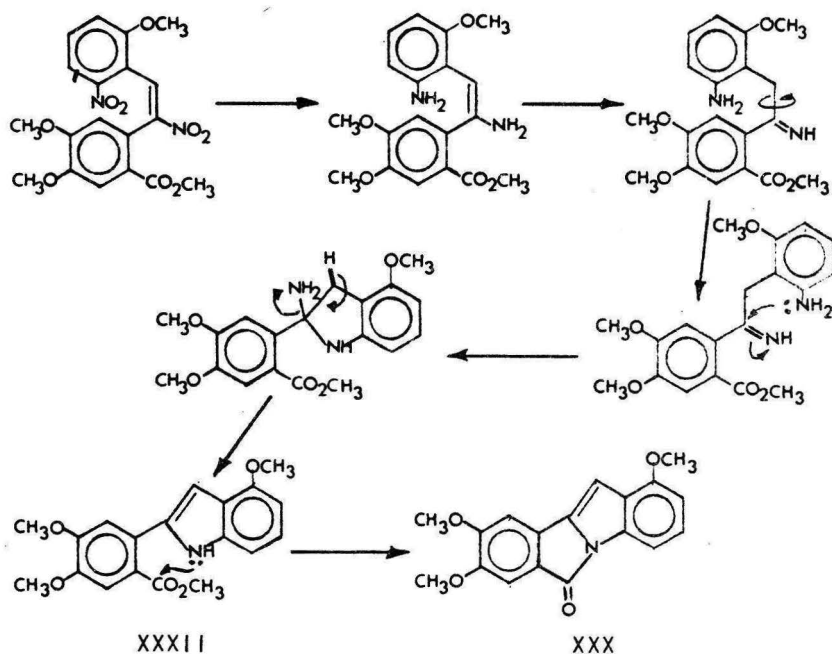
Como se puede ver en la estructura anterior, llena los requisitos espectroscópicos obtenidos del producto de reducción. Tiene un peso molecular de 309, no presenta grupos nitro, tiene sólo 3 grupos OCH_3 , se ha conservado la distribución relativa de los sustituyentes, sólo tiene un átomo de nitrógeno y existe un grupo >C=O . El alto valor obtenido para la posición del grupo >C=O (1740 cm^{-1}) en este compuesto, no es del todo anormal encontrándose en completo acuerdo con el reportado para lactamas policíclicas insaturadas del mismo tipo³¹;



El mecanismo de formación de esta sustancia se puede pensar de la siguiente forma, donde se puede ver la estrecha relación que guarda con la síntesis de Reissert

para obtener indoles³²:

ESQUEMA XVII



Dada la poca atención de que ha sido objeto el sistema heterocíclico anterior, nos ha parecido interesante investigar más a fondo esta reacción, a fin de mejorar los rendimientos y hacerla de valor preparativo. Asimismo, se están considerando nuevas rutas para su obtención (*).

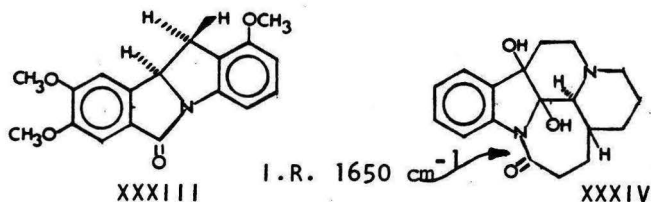
(*) Investigación en proceso en estos laboratorios.

De uno de los lotes de reducción de nuestro compuesto de condensación XVIII con zinc en ácido acético, se pudo obtener en bajo rendimiento (10%) el dihidro derivado de XXX. La caracterización de esta sustancia, XXXIII, p.f.: 186-187°, se hizo por los métodos usuales. Analiza para $C_{18}H_{17}O_4N$; su espectro en el infrarrojo presenta bandas de absorción en 1700 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=C<$ aromáticas). Su espectro de resonancia magnética nuclear (R. M.N.) presenta tres hidrógenos formando un sistema ABX ($J_{AB} = 16\text{ cps}$, $J_{AX} = J_{BX} = 9.5\text{ cps}$) con un par de señales dobles divididas centradas en 2.77 y 3.48 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) que se han asignado a los hidrógenos del grupo $-CH_2-$ del sistema ABX y una señal triple centrada en 5.62 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno) asignada a la resonancia del hidrógeno metínico del mismo sistema; las resonancias de los hidrógenos de los 3 grupos $-OCH_3$ se ven como 3 señales sencillas en 3.78, 3.84 y 3.90 ppm (área bajo las curvas equivalentes a tres hidrógenos cada una); los hidrógenos aromáticos del anillo A (**) se ven como un par de

(**) Ver páginas 24 y 30 para la nomenclatura de los anillos aromáticos.

señales sencillas en 7.27 y 7.35 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una); finalmente los hidrógenos aromáticos del anillo C (**) se encuentran formando el ya familiar sistema ABC ($J_{AB} = 7.5$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 1.7$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 6.80 y 7.17 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.32 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno). El peso molecular de esta substancia (calculado de su espectro de masas) es 311.

Con los datos antes expuestos, la estructura de esta substancia queda representada por XXXIII, el dihidro derivado de XXX:

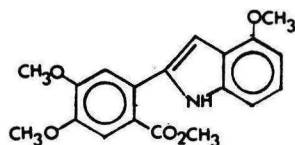


El desplazamiento a menor frecuencia observado para la vibración longitudinal de la ligadura $\text{C}=\text{O}$ en este compuesto, en comparación con el dihidro compuesto XXX

(**) Ver páginas 24 y 30 para la nomenclatura de los anillos aromáticos.

está acorde con el desplazamiento observado para la vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$ del compuesto de comparación XXXIV en relación con XXXI (páginas 33 y 36).

De la misma forma en uno de los lotes de hidrogenación catalítica con paladio en carbón como catalizador, se pudo aislar en pequeñas cantidades una sustancia ligeramente amarilla, p.f.: 182° . Aunque las pequeñas cantidades obtenidas de esta sustancia (alrededor de 10 mg) no permitieron obtener la totalidad de datos necesarios para una completa caracterización, de los datos de que se dispuso nos han permitido proponer la siguiente estructura XXXII:



XXXII

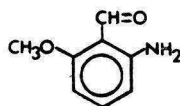
El espectro en el infrarrojo (I.R.) de esta sustancia presenta bandas de absorción en 3320 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura N-H), 1700 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura $>C=O$) y 1600 cm^{-1} (vibración longitudinal de las ligaduras $>C=C<$ - aromáticas). Como se puede ver de los datos anterior -

res, esta sustancia carece de grupos nitro. Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) presenta señales sencillas en 3.80, 3.90 y 3.96 ppm (área bajo las curvas equivalente a 3, 6 y 3 hidrógenos respectivamente) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos de los grupos $-OCH_3$ etéreos (3) y del éster metílico (1); las resonancias de los hidrógenos aromáticos del anillo C (ver nota en la página 24) se presentan formando un sistema ABC ($J_{AB} = 7$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 6.48 y 6.70 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.12 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno); los hidrógenos aromáticos en el anillo A (ver nota en la página 24) y en el anillo heterocíclico se muestran como tres señales sencillas en 7.04, 7.20 y 7.36 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una); finalmente la resonancia del hidrógeno amínico aparece como una señal amplia centrada en 8.75 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno (*))

(*) En condiciones normales este hidrógeno no se intercambia por deuterio cuando se le agitó con D_2O .

Como se puede ver, los datos antes expuestos corresponden bastante bien a la estructura propuesta XXXII. El aislamiento de tal substancia nos parece importante ya que siendo un intermediario en el mecanismo de reacción propuesto para explicar la formación de XXX en la reducción del producto de condensación XVIII (ver página 34), el mecanismo propuesto se hace más probable.

El producto de la reducción de nuestro compuesto de condensación XVIII, con hidrato de hidrazina y paladio en carbón³³ fue de una naturaleza diferente al de los otros reductores empleados (ver tabla I). El compuesto obtenido, un sólido café amarillento p.f.: 210°, muy inestable, parece ser el 2-amino-6-metoxi-benzaldehído (XXXV):

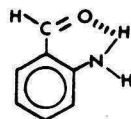
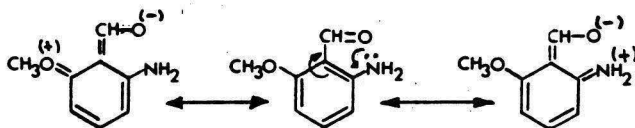


XXXV

Esta substancia presenta en su espectro en el infrarrojo (I.R.) bandas de absorción en 3410 y 3240 cm^{-1} (vibración longitudinal asimétrica y simétrica, respectivamente, de las ligaduras NH_2 en 1625 cm^{-1} (vibración longitudinal de la ligadura >C=O del aldehído)* y en 1595 cm^{-1} (vibración longitudinal de las

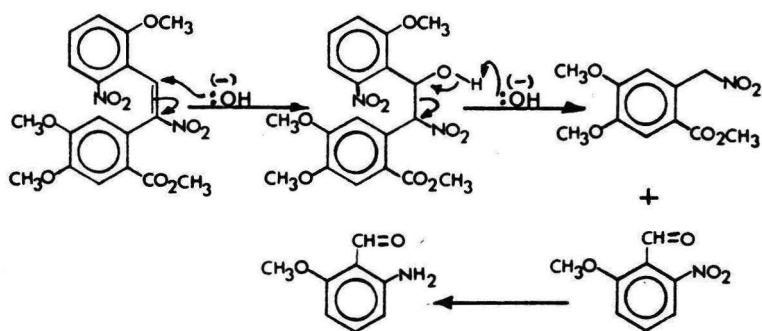
ligaduras $>C=C<$ aromáticas). El espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) de XXXV presenta una señal sencilla en 3.83 ppm (área bajo la curva equivalente a 3 hidrógenos) que se han asignado a las resonancias de los hidrógenos del grupo $-OCH_3$; una señal amplia centrada en 5.78 ppm (área bajo la curva equivalente a 2 hidrógenos) que desaparece por intercambio con D_2O y que se ha asignado a las resonancias de los hidrógenos amínicos; las resonancias de los 3 hidrógenos aromáticos se ven como un par de señales dobles ($J = 8$ cps) centradas en 6.18 y 6.30 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno cada una) y una señal triple ($J = 8$ cps) centrada en 7.12 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno); finalmente el hidrógeno aldehídico se ve como una señal sencilla en 9.4 ppm (área bajo la curva equivalente a un hidrógeno).

(*) Es notable el desplazamiento a baja frecuencia de la banda de absorción del grupo $>C=O$ aldehídico en este compuesto, como consecuencia de la presencia del grupo $-NH_2$ orto a él. Posiblemente efectos resonantes de los grupos $-NH_2$ y $-OCH_3$, así como quelatación del grupo $-NH_2$ están contribuyendo a ese desplazamiento:



La formación de este amino aldehído, que tiene que provenir de una fragmentación del producto de condensación XVIII, se puede racionalizar como resultante de la reducción del 2-nitro-6-metoxi-benzaldehído, el cual a su vez proviene de una retroreacción de Perkin sobre el producto de condensación XVIII, iniciada por una adición de Michael del grupo oxhidrilo (proveniente del hidrato de hidrazina) sobre la doble ligadura estilbénica:

E S Q U E M A XVIII



XXXV

En la tabla I que se indica a continuación, se hace una recopilación de los reductores y condiciones empleadas en nuestros intentos por preparar el compuesto XIX (esquema X) por reducción de los grupos nitro de XVIII. Hay que hacer notar que en los casos de hidrogenación catalítica, fue tan rápida la absorción de hidrógeno, que no fue posible detener la reacción

en un paso intermedio como eran nuestros deseos (ver páginas 17 y 18):

T A B L A I

REDUCTOR	PRODUCTO	NOTAS
H_2 - Pd/c	XXX y XXXII*	Ac OEt como disolvente
H_2 - Pd/c	XXX	EtOH como disolvente. 45 lbs/pg ²
H_2 - PtO_2	XXX	AcOEt como disolvente
NH_2-NH_2 Pd/c	XXXV	EtOH como disolvente
Zn - AcOH	XXX y XXXIII**	Zn recién activado
Zn - HCl		Zn recién activado
Al - Hg		MeOH como disolvente
$SnCl_2$ - HCl	XXX	Con y sin EtOH como disolvente

* Este producto sólo fue aislado una vez.

** Aislado cuando el producto crudo se acetiló antes de cromatografiar (ver parte experimental).

Habiendo fracasado el plan original de trabajo, fue necesario considerar otras rutas (*). Sin embargo, las observaciones en espectrometría de masas de cis o-nitro estilbenos, han sugerido otras posibilidades de síntesis a partir del producto de condensación XVIII.

Pensando en que la pérdida observada de HNO_2 en el espectrómetro de masas en el producto de condensación XVIII, pudiera ser de tipo térmico y no de impacto electrónico (ver páginas 28 y 29) se hizo un breve estudio de su comportamiento térmico.

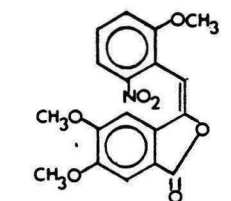
Las pruebas han consistido en calentar entre 150 y 250°, en tubo cerrado bajo una P de 0.03 mm el compuesto de condensación XVIII. En el intervalo de temperatura antes citado se ha observado una extensa carbonización del producto o bien se ha recuperado, por lo que se abandonó este estudio.

En vista de los fracasos anteriores se consideraron varias rutas más, siendo sólo dos de ellas lo suficien

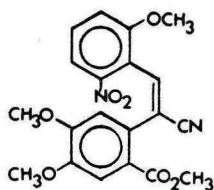
(*) Las rutas de Kupchan y Wormser, así como otras, se encuentran actualmente en proceso. (Pág. 10)

temente estudiadas como para que valga la pena considerarlas dentro de esta tesis.

Estas rutas emplean los intermediarios que a continuación se indican, describiéndose cada uno de ellos por separado.



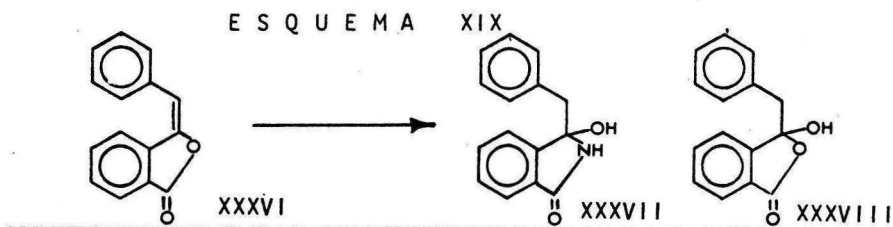
INTERMEDIARIO II



INTERMEDIARIO III

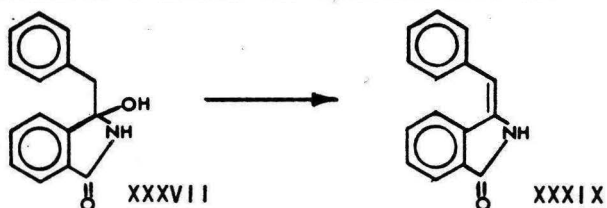
RUTA II:

Esta ruta fue la originalmente empleada debido a que se disponían de algunos resultados obtenidos con compuestos modelo y se trató de emplearlos en el proyecto de síntesis. Así, se había encontrado que cuando la benzalftalida (XXXVI) se trata en solución metanólica con hidróxido de amonio, se obtiene una mezcla del lactamol XXXVII y la hidroxilactona XXXVIII fácilmente separables por ser el segundo de estos compuestos soluble en el medio alcalino de la reacción (**):²¹



(**) Ver referencia

Cuando el lactamol XXXVII se calienta a reflujo en solución metanólica o bencénica con ácido p-toluensulfónico, se transforma a la lactama insaturada XXXIX y así en este punto se había logrado, con el compuesto modelo, la transformación necesaria para la síntesis de la taliscanina a través del intermediario II:

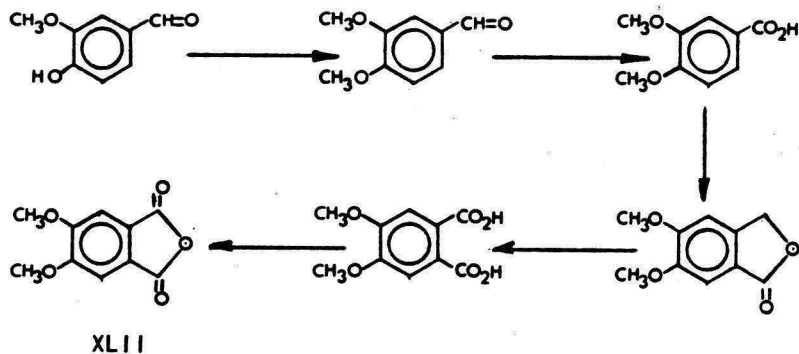
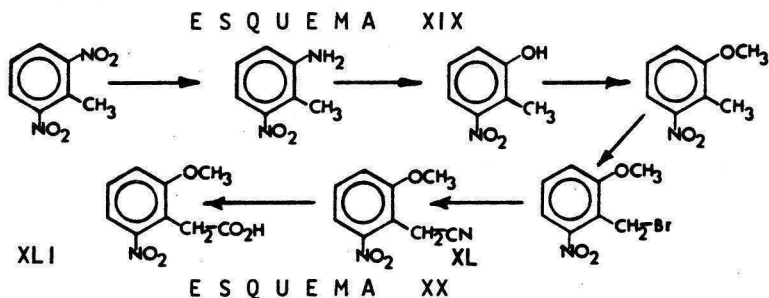


En este punto hay que hacer notar que se han escrito las fórmulas de la lactona de enol (benzalftalida) XXXVI y de la lactama insaturada XXXIX con los grupos aromáticos en relación cis, sólo con el objeto de indicar la relación que guardan con la taliscanina. Sin embargo, lo más probable es que esos dos grupos voluminosos estén guardando entre sí una relación trans, ya que las condiciones de formación de ellas es tal que deben estar termodinámicamente controladas y así los grupos voluminosos deben encontrarse en las posiciones en que menos interferencia estérica exista entre ellos (*). Para el objeto de la síntesis, sin em -

(*) Utilizando el método de la adición de los efectos de protección de substituyentes vinílicos recientemente publicado, actualmente se está determinando la estereoquímica de esos compuestos.

bargo, la estereoquímica del lactama insaturada XXXIX no importaba ya que como paso siguiente en el plan de trabajo se debía saturar la doble ligadura estilbénica.

Con los resultados anteriores a mano, se procedió a la síntesis del intermediario II (página 44) y para ello se trató de preparar por una ruta similar a la empleada para preparar la benzalftalida misma XXXVI. Con este fin se preparó el ácido 2-nitro, 6-metoxi, fenilacético XLI y el anhídrido metahemipínico XLII por las rutas indicadas en los esquemas XIX y XX:

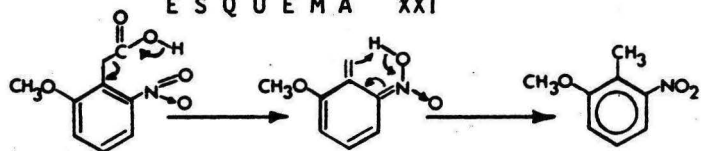


Las rutas indicadas en los esquemas anteriores se encuentran reportadas en la literatura y así, con excepción de pequeñas modificaciones que fue necesario hacer a fin de mejorar rendimientos o por las materias primas que se tuvieron que usar, los métodos son básicamente los mismos ya encontrados en la literatura (ver parte experimental).

La condensación del ácido 2-nitro, 6-metoxi, fenilacético XLI y el anhídrido metahemipícnico XLII usando condiciones similares a las reportadas para la benzalftalida o derivados de ella no fue posible llevar a cabo, recuperándose gran parte del anhídrido metahemipícnico (como ácido) junto con pequeñas cantidades de 2-nitro, 6-metoxi, tolueno, este último proveniente de la descarboxilación de XLI.

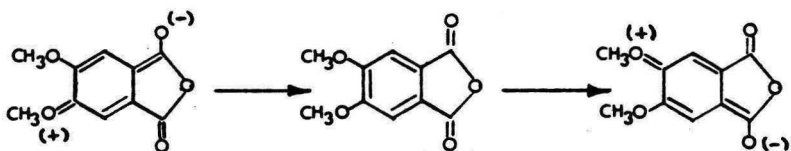
Aparentemente, una combinación de efectos estéricos y electrónicos en el ácido 2-nitro, 6-metoxi, fenilacético XLI, así como electrónicos en el anhídrido metahemipícnico XLII impiden la condensación de estos dos fragmentos. El impedimento estérico en el ácido XLI es evidente de su estructura y la facilidad de descarboxilación encuentra su explicación por la alta temperatura en la reacción, así como a la ayuda por parte del grupo nitro:

ESQUEMA XXI



Efectos resonantes por parte de los grupos metoxilo, deben disminuir la capacidad electrofílica de ambos grupos carbonilo en el anhídrido metahemipínico:

ESQUEMA XXII

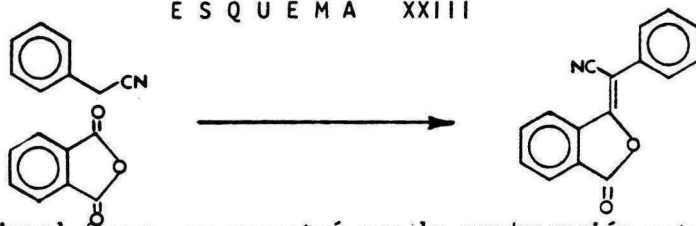


Aunque las pruebas de condensación que se han efectuado hasta la fecha no son suficientes para alcanzar una conclusión definitiva, los resultados obtenidos no parecen ser promisorios.

Los problemas encontrados en este punto hicieron que se volviera a los compuestos modelo, a fin de buscar nuevas rutas para preparar el intermediario II. Después de algunas pruebas se encontró que el anhídrido ftálico y el cianuro de bencilo se condensan en presencia de anhídrido acético y trietilamina, en condi-

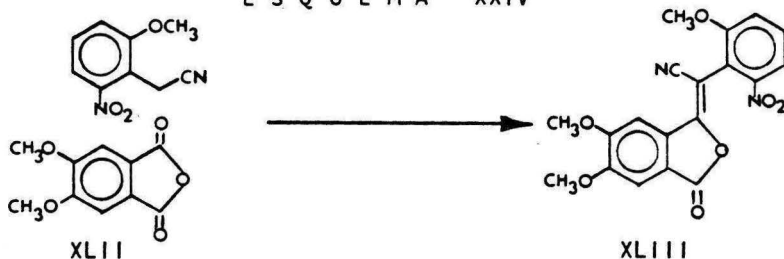
ciones menos enérgicas que las de la preparación de la benzalftalida XXXVI, para dar la cianolactona (*):

E S Q U E M A XXIII



De igual forma, se encontró que la condensación entre el cianuro de 2-nitro, 6-metoxi, bencilo XL y el anhídrido metahemipínico XLII, en las condiciones anteriores, procedió satisfactoriamente (40% de rendimiento) para dar:

E S Q U E M A XXIV



La estructura de XLIII, p.f.: 243-245° resulta evidente con base a su análisis elemental ($C_{19}H_{14}O_7N_2$), así como por sus datos espectroscópicos. Su espectro en el infrarrojo (I.R.) presenta bandas de absorción a 2200 cm^{-1} (vibración longitudinal en el grupo $-C\equiv N$), 1810 cm^{-1} (vibración longitudinal en el grupo $\geq C=O$ de la lactona) (*), 1650 y 1600 cm^{-1} (vibración longitu-

(*) Ver nota en la página 44.

(**) El alto desplazamiento batocrómico observado para la vibración longitudinal del grupo $-C=O$ de la lactona XLIII parece ser normal en este tipo de compuestos debido al efecto inductivo del grupo ciano (observaciones no publicadas).

dinal en los grupos $\text{C}=\text{C}$ (olefínico y aromáticos respectivamente) y a 1550 y 1350 cm^{-1} (vibración longitudinal asimétrica y simétrica, respectivamente, del grupo $-\text{NO}_2$). Su espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) muestra señales sencillas a 3.92 , 4.00 y 4.09 ppm (área bajo las curvas correspondientes a 3 hidrógenos cada una) asignadas a los tres grupos metoxilo presentes; los hidrógenos aromáticos en el anillo B aparecen formando un sistema ABX ($J_{AB} = 8\text{ cps}$, $J_{AX} = J_{BX} = 1.5\text{ cps}$) con un par de señales dobles divididas centradas en 7.22 y 7.69 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada una) y una señal triple centrada en 7.52 ppm (área bajo las curvas equivalente a un hidrógeno); finalmente los hidrógenos aromáticos del anillo A se muestran como un par de señales sencillas en 7.23 y 7.97 ppm (área bajo las curvas equivalentes a un hidrógeno cada una).

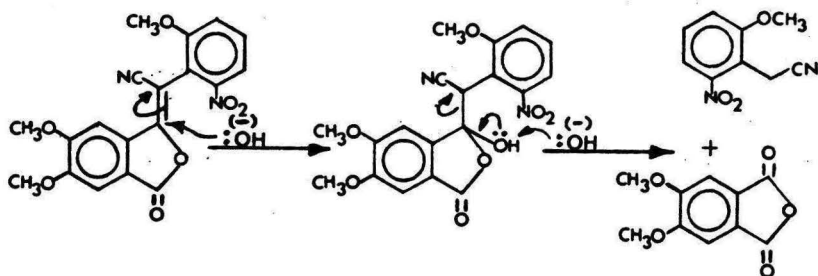
Habiendo caracterizado plenamente el producto de condensación XLIII, se procedió a efectuar las transformaciones necesarias para convertirlo al intermediario deseado II. Para este fin se trató de eliminar el grupo ciano por hidrólisis al ácido y descarboxilación de éste, pero hasta el momento no se han obtenido resul -

tados positivos. Así, trabajando con el compuesto modelo, Esquema XXIII, se recupera en un 95% cuando se calienta a reflujo por 24 horas con HCl en ácido acético y con H_2SO_4 al 80% en ácido acético (15 horas) aunque sólo se recupera un 20%, el resto parecen ser productos solubles en agua (productos de sulfonación?). Métodos de hidrólisis alcalina, tampoco han dado resultado hasta la fecha.

La ruta alternativa, que es la transformación de la lactona a lactama primero (páginas 44 y 45) para luego eliminar el grupo ciano, tampoco han conducido a resultados positivos.

Uno de los problemas que parecen existir ahora con la hidrólisis del grupo ciano en la cianolactona insaturada XLIII, parece ser la facilidad con que la doble ligadura estilbénica es atacada por reactivos nucleofílicos, según Michael, para fragmentar la molécula según indica el siguiente esquema (ver página 41).

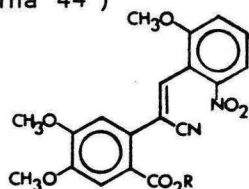
E S Q U E M A XXV



Para evitar los problemas anteriores se ha tratado de hidrolizar el grupo ciano a la amida en condiciones neutras, pero tampoco han dado resultado recuperándose la materia prima casi en su totalidad.

RUTA III.

Otra de las rutas consideradas como probables para la síntesis de la taliscanina hacia uso del intermedio - rio III. (Página 44)



R = H XLIVa

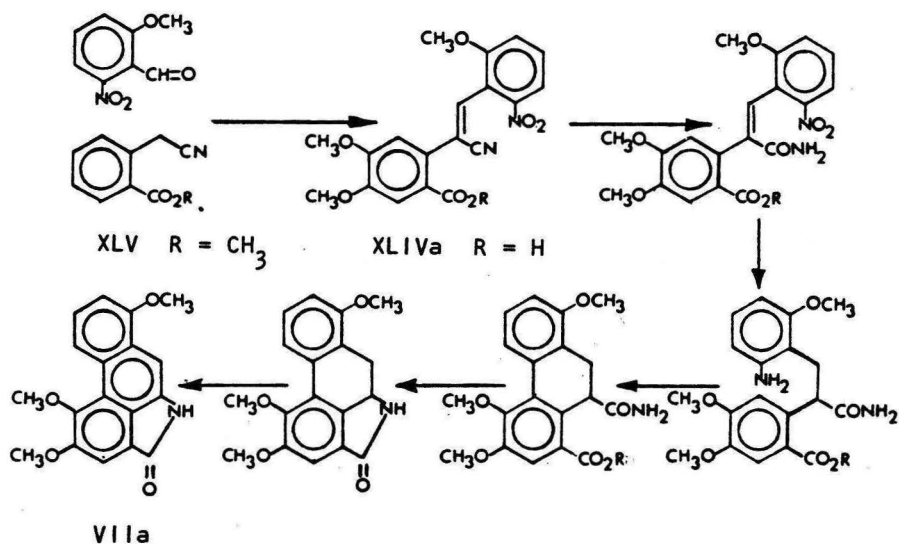
R = CH₃ XLIVb

Antes de mencionar algunos experimentos a partir de ese intermediario, es interesante hacer algunos comentarios sobre él.

El primer punto que se puede mencionar se refiere a la estereoquímica en la doble ligadura estilbénica. Como ya se ha mencionado (página 14) según la teoría de Zimmermann y Ahramjian, siendo el grupo -CN un promotor de la formación del isómero trans (en los grupos aromáticos) el producto obtenido tendría tal estereoquímica y por lo tanto no serviría para formar el anillo fenantrénico por la reacción de Pschorr. Sin

embargo, la saturación de esa doble ligadura hace que se pierda la isomería geométrica con lo que el producto saturado podría utilizarse para la reacción de Pschorr. Dado que el grupo $-CN$ es susceptible de reducirse, se hacía necesario (antes de reducir la doble ligadura) su transformación a un grupo resistente a la reducción, pero que no nos apartara del plan general. Habiéndose pensado en la degradación de Höffman como ruta de transformación del $-CN$ al $-NH_2$, la transformación de aquel a una amida parecía ser el camino a elegir, ya que éstas son resistentes a las condiciones de hidrogenación catalítica (por ejemplo). Así la ruta considerada para sintetizar la taliscanina queda según indica el esquema:

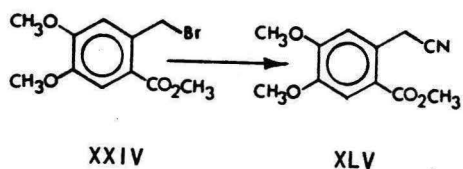
E S Q U E M A XXVI



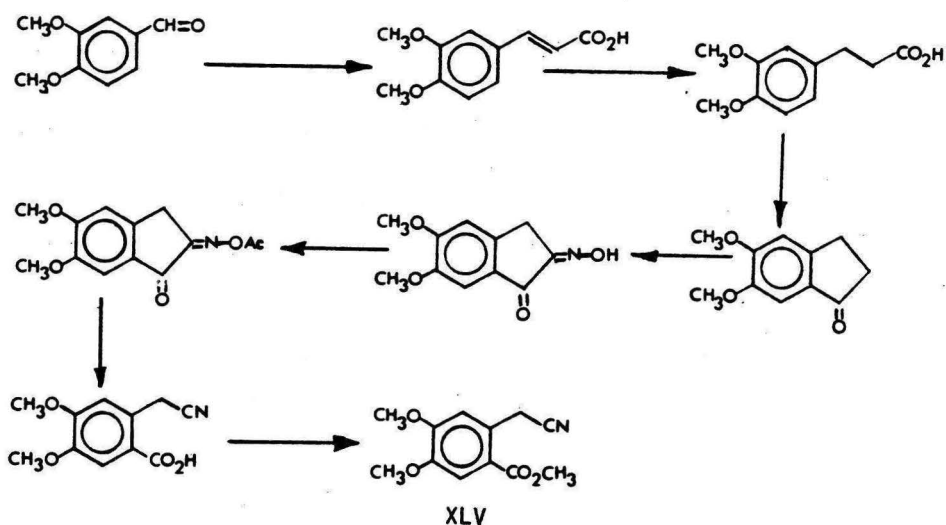
La preparación del 2-Nitro, 6-Metoxi benzaldehído ya ha sido indicada en otra parte de esta tesis (ver esquema XII, página 20). El cianuro de 2-Carbometoxi, 4,5 Dimetoxi bencilo se preparó por cualquiera de las dos siguientes rutas (esquemas XXVII y XXVIII):

E S Q U E M A XXVII

ESQUEMA XIII



E S Q U E M A XXVIII



Ambas rutas fueron igualmente efectivas en lo que respecta a rendimiento, aunque la segunda fue mucho más rápida.

Esta ruta ha sido empleada por varios investigadores³⁴ aunque dado el tiempo en que se hicieron tales experimentos valía la pena volver a efectuarlos haciendo uso de reacciones modernas. Con estas modificaciones a mano la ruta ha sido ampliamente satisfactoria y los rendimientos se han mejorado grandemente (ver parte experimental).

La transformación de la 5,6 Dimetoxi 1-Indanona al Ciano éster XLV, se hizo siguiendo la técnica descrita por Hill et. al. para un caso similar³⁵. Esta substancia ya ha sido descrita en la literatura³⁶ y sus constantes físicas corresponden a las encontradas por nosotros. Su espectro en el infrarrojo presenta bandas de absorción a 2245 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura $\text{-C}\equiv\text{N}$) 1705 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura C=O del éster) y a 1600 y 1590 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura >C=C<).

El intermediario III base de esta ruta, se preparó en muy buenos rendimientos por condensación en presencia de metóxido de sodio, del 2 Nitro-6 Metoxi-Benzaldehído y el cianuro de 2 carbometoxi, 4,5 dimetoxi bencilo.

Hay que hacer notar que al mismo tiempo que ocurre la condensación hay hidrólisis simultánea del grupo éster para darnos el ácido XLIV a. La estructura del producto de condensación XLIVa, p.f.: 227°C - 228°C . resulta evidente de su análisis elemental (CHON) y de sus datos espectroscópicos. Su espectro en el infrarrojo presenta bandas entre $3500\text{-}2600\text{ cm}^{-1}$ (asignada al estiramiento de la ligadura -O-H del ácido), a 2200 cm^{-1} (asignada al estiramiento de la ligadura $\text{-C}\equiv\text{N}$), a 1700 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura >C=O del ácido) y a 1525 cm^{-1} y 1350 cm^{-1} (asignadas al estiramiento asimétrico y simétrico respectivamente del grupo -NO_2). Siendo insoluble esta substancia en los disolventes comúnmente empleados para determinar los espectros de R.M.N., no fue posible determinar su espectro. La solubilidad de esta substancia en álcalis es una prueba adicional de la presencia del grupo $\text{-CO}_2\text{H}$.

El ácido XLIV a forma fácilmente un éster metílico cuando se le trata en solución metanólica-etérea con diazometano. El nuevo producto XLIVb, p.f.: 182° analiza para CHON, su espectro en el infrarrojo presenta bandas de absorción a 2200 cm^{-1} (estiramiento

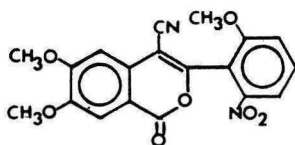
de la ligadura $-C\equiv N$), 1725 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura $>C=O$ del éster) y a 1530 y 1350 cm^{-1} (estiramiento asimétrico y simétrico del grupo $-NO_2$). Su espectro de R.M.N. presenta: 4 señales sencillas (área bajo las curvas equivalentes a 3 H c/u) a 3.96, 3.99, 4.05 y 4.07 ppm asignadas a los 4 grupos $-OCH_3$ presentes; señales sencillas a 7.08, 7.28 y 7.57 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 1 H c/u) se han asignado a los 2 hidrógenos aromáticos del anillo A y al estilbénico respectivamente; finalmente los 3 hidrógenos aromáticos en el anillo C se presentan como un sistema ABC ($J_{AB} = 8\text{ cps}$, $J_{AC} = J_{BC} = 2\text{ cps}$) con 2 señales dobles centradas a 7.32 y 7.81 ppm (área bajo la curva correspondiente a 1 H c/u) y una señal triple centrada a 7.55 ppm (área bajo la curva equivalente a 1 H). Su peso molecular determinado por espectrometría de masas (E.M.) es de 398.

Para evitar los problemas mencionados en las 2 rutas anteriores, en las que se había notado una gran facilidad de ataque por reactivos nucleofílicos sobre la doble ligadura estilbénica, se trató de elegir para hidrolizar el grupo CN a la amida el método que hiciera uso de las condiciones más suaves posibles y

de preferencia en un medio neutro.

Estos requerimientos parecían ser llenados por el dióxido de manganeso en suspensión clorofórmica³⁷.

Cuando el ciano ácido XLIVa se calentó a reflujo en solución clorofórmica con una suspensión de MnO_2 , preparado según Attenbrown³⁸ y activado por destilación azeotrópica de agua³⁹, se obtuvo como producto de esta reacción una sustancia de p.f.: 255° - 258° que por sus características espectroscópicas parece ser una isocumarina del siguiente tipo:

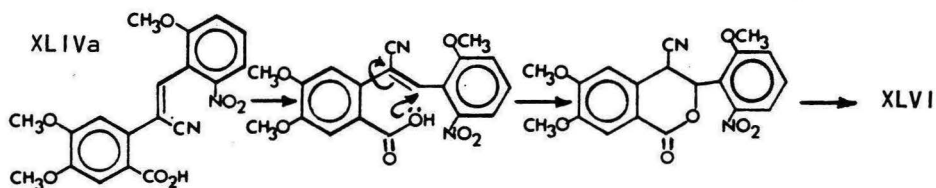


XLVI

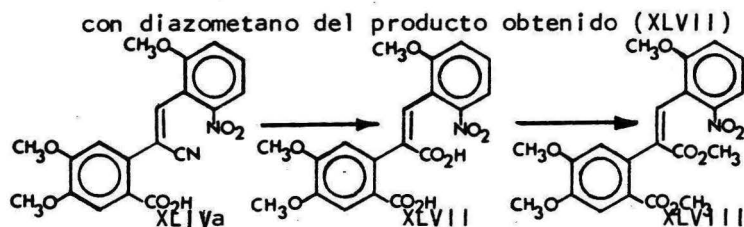
Esta sustancia presenta en el infrarrojo bandas a 2220 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura $-C\equiv N$), a 1750 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura $>C=O$ del éster de enol), 1630 y 1605 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura $>C=C<$) y a 1530 y 1350 cm^{-1} (estiramiento asimétrico y simétrico de la ligadura $N-O$ del grupo $-NO_2$). Su espectro de R.M.N. presenta señales sencillas a 3.94, 4.02 y 4.07 ppm (área bajo las curvas correspondientes a 3H c/u) asignadas a los 3 grupos $-OCH_3$; los

hidrógenos aromáticos en el anillo A aparecen como -
señales sencillas en 7.13 y 7.71 ppm (área bajo las
señales equivalentes a 1 H c/u); finalmente los hi -
drógenos aromáticos del anillo C aparecen formando
el sistema ABC ya característico ($J_{AB} = 7.5$ cps, $J_{AC} =$
 $J_{BC} = 2$ cps), con un par de señales dobles dobles
centradas a 7.36 y 7.90 ppm (área bajo las señales
equivalentes a 1 H c/u); y una señal triple centrada
a 7.67 ppm (área bajo la señal equivalente a 1 H).
La formación de esta substancia se puede racionalizar
como debida a una adición de Michael intramolecular
por parte del grupo $-CO_2H$, sobre la doble ligadura es
tilbénica y aromatización de la dihidro isocumarina
así formada:

E S Q U E M A XXIX



Derivados relacionados de este intermediario III han
sido también preparados, por ejemplo el diéster me -
tílico XLVIII que se preparó por hidrólisis ácida
(Ac.Sulfúrico) del compuesto XLIVa y esterificación



Aunque no aislado, la estructura del diácido intermedio se hizo evidente por su espectro en el infrarrojo que muestra: una banda amplia entre 3400-2600 cm^{-1} (asignada al estiramiento de la ligadura -OH del ácido) a 1700 cm^{-1} (asignado al estiramiento de la ligadura >c=O del ácido) y a 1525 y 1350 cm^{-1} (asignados al estiramiento asimétrico y simétrico de la ligadura N-O del grupo -NO_2). La esterificación dio lugar al diéster metílico p.f.: 135-136° que analiza para CHON. Su espectro en el infrarrojo presenta bandas a 1725 cm^{-1} (estiramiento de la ligadura >c=O del éster) y a 1540 y 1370 cm^{-1} (asignados al estiramiento asimétrico y simétrico de la ligadura N-O del grupo -NO_2). Su espectro de R.M.N. presenta señales sencillas a 3.55, 3.78 y 3.85 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 6, 3 y 6 hidrógenos cada una respectivamente) que se han asignado a los 5 grupos -OCH_3 etéreos y és-

terres; los hidrógenos aromáticos del anillo A aparecen como señales sencillas a 6.38 y 7.49 ppm (área bajo las curvas equivalentes a 1 H c/u). El sistema ABX característico de la substitución en el anillo B aparece como un par de señales dobles ($J_{AB} = 7.5$ cps, $J_{AX} = J_{BX} = 2$ cps) centrados a 6.89 y 7.32 ppm (área bajo la señal equivalente a 1 H c/u), una señal triple centrada a 7.25 ppm (área bajo la señal equivalente a 1 H) y finalmente una señal sencilla a 7.72 ppm (área bajo la señal equivalente a 1 H). El espectro de masas de esta substancia presenta un $M^+ 403$ que está de acuerdo con la estructura propuesta.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

2 Nitro-6 amino-tolueno (esquema XII)

Se preparó por el método de Brady y Taylor J. Chem. Soc. 117, 876, (1920).

2 Nitro-6-hidroxi-tolueno (esquema XII)

Se preparó por el método de Noeltling, Ber, 37, 1015, (1904).

2 Nitro-6-metoxi-tolueno (esquema XII)

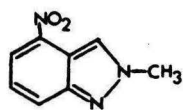
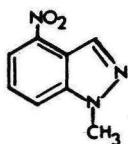
A 36 gramos de 2 nitro-6 hidroxi-tolueno se le agregaron en un matraz de bola de 500 ml 45.8 g de carbonato de potasio y 61.8 ml de sulfato de dimetilo en aproximadamente 125 ml de acetona y se calentó a reflujo por espacio de 24 horas, después de lo cual se filtró el carbonato de potasio que se lavó con acetato de etilo y se evaporó a sequedad en el rotavapor, después se le agregaron 200 ml de solución de hidróxido de sodio al 20%, se calentó por 15 minutos a baño maría, se enfrió y extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución de agua saturada de cloruro de sodio hasta pH neutro, se secó la fracción de acetato de etilo sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad.

El residuo cristalizó café oscuro, el cual se pasó por 900 g de alúmina, de la cual se obtuvieron en las primeras fracciones 29.4 gramos del derivado metilado con p.f. 52-53°C, lo que representa un rendimiento de 81.6%.

En las fracciones subsecuentes se obtuvieron 2.4 gramos de una sustancia de punto de fusión 138-140°C que después de decolorar con carbón activado fundió a 140-141°C.

Otras fracciones dieron 1.20 gramos de una sustancia con punto de fusión 88-90°C.

Estas sustancias fueron identificadas como los indazoles isoméricos:



2 Nitro-6-metoxi-7-Bromo tolueno (esquema XII)

Se disolvieron los 29.4 g del 2 Nitro, 6 Metoxi tolueno en 200 ml de tetracloruro de carbono a los cuales se le agregaron 31.3 g de N Bromo succinamida, además de 25 mg de Peróxido de Benzoilo y se calentó a reflujo por espacio de 5 horas, se dejó reposar una no-

che a temperatura ambiente, después de lo cual se filtró la succinimida y se lavó con un poco de tetracloruro de carbono frío. Se obtuvo así 17.07 y de succinimida p.f. = 120-123°C (cantidad teórica 17.07 g).

El filtrado se evaporó a sequedad y se cristalizó de una mezcla de eter-hexano el residuo.

Se obtuvo una substancia con punto de fusión 71-72°C, con un rendimiento de 76%, lo que representa 22.3 g de compuesto bromado.

Bromuro del (2 Nitro-6-metoxi-bencil)-Piridinio (esquema XII).

Los 22.3 g del Bromo compuesto se pusieron a reaccionar para formar la sal de piridina con la siguiente técnica: los 22.3 gramos del Bromo compuesto se colocaron en un matraz redondo de un litro, se le agregaron 280 ml de benceno y 40 ml de Piridina, se reflujo la mezcla por espacio de 45 minutos. Antes de cumplirse el tiempo de reflujo ya había cristalizado gran parte de la sal de piridina, se dejó enfriar, se filtró y se lavaron los cristales con benceno frío.

Se obtuvieron 26.5 g de un sólido café claro con un p.f. 178-180°C, que representan un rendimiento de 96% desde el 2 Nitro-6 metoxi-tolueno.

2-Nitro-6 Metoxi-fenil-N,N-Dimetilamino-fenil-Nitrona
(Esquema XII)

3.9 g de la sal de piridinio bien triturados se mezclaron con 1.9 gramos de paranitroso dimetil anilina y se le agregaron 50 ml de etanol, se enfrió a 0°C y se le fue agregando en un período de 45 minutos gota a gota 30 ml de una solución al 5% de NaOH.

Se dejó agitando en frío durante cuatro horas y media, el precipitado café rojizo formado se filtró y se lavó con un poco de agua helada.

Sólido rojo con punto de fusión 160-163°C.

2-Nitro-6 Metoxi Benzaldehido (Esquema XII)

Sin pesar se recogió la nitrona húmeda y se le agregaron 100 ml de solución 6N de ácido sulfúrico (instantánea desaparición del color rojo y aparición del amarillo sucio) se dejó agitando a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó con un poco de agua y se filtró, se lavó con agua helada. Se dejó secar obteniéndose 1.6 g con punto de fusión 108-110°C se cristalizó de tetracloruro de carbono, decolorando previamente con carbón activado. De la cristalización se recuperaron 1.4 g del aldehido, que repre-

sentan el 64% desde la sal de piridinio, con punto de fusión 110-112°C.

Cianuro de 2-Nitro, 6-Metoxi-Bencilo (XL)

5 g del 2NO_2 -6 Metoxi $\leftarrow$ Bromo Tolueno (esquema XII) se disolvieron en 20 ml de alcohol etílico, se le agregaron 1.2 g de cianuro de potasio disueltos en la menor cantidad de agua (1-3 ml) y se calentó a reflujo por 5 horas.

La mayor parte del alcohol se eliminó por destilación en el rotavapor y se diluyó con agua. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con abundante agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a sequedad en el rotavapor y el residuo, un sólido café oscuro se disolvió en benceno y se pasó por una pequeña columna de aluminio neutra.

Después de cristalizar de metanol se obtuvieron 3.5 g (89.7%) del nitrilo, p.f. 80-81°C.

Acido 2-Nitro 6-Metoxi-Fenil acético (XLI)

5 g del nitrilo (XL) se calentaron a reflujo con 150 ml de ácido clorhídrico concentrado por 6 horas, se dejó enfriar y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, luego con solución al 10% de carbonato de sodio y finalmente con agua.

Los extractos alcalinos combinados se decoloraron - con carbón y finalmente se aciduló con ácido clorhídrico al 10%, obteniéndose 4 g del ácido (74.0%) p.f. 163-165°C.

3,4 Dimetoxi Benzaldehído (esquema XIII)

Se preparó por el método de J.S. Buck Org. Syn. 11, 619, (1943).

3,4 Dimetoxi Tolueno (esquema XIII)

En un matraz de dos litros se disuelven 180 g del aldehído verátrico en 675 ml de etilenglicol, se le agregan 180 ml de hidrato de hidrazina al 98-100% y se calientan a reflujo por espacio de 1.5 horas. Se dejó enfriar y se le agregaron en pequeñas porciones 157.5 g de hidróxido de potasio en lentejas (precaución espuma) en un intervalo de una hora. Se calentó a reflujo por 2 horas, se dejó enfriar y se diluyó con agua, se extrajo con éter etílico, se lavó con agua a pH neutro, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad.

El homoveratrol se destiló recogiendo la fracción que destiló entre 205-207°C.

Se obtuvieron 130 g del homoveratrol, lo que representa un rendimiento de 78,7%. Punto de ebullición 205-207°C.

3,4 Dimetoxi O-Toluil Metil Cetona (esquema XIII)

Se preparó por el método de Perkin, J. Chem. Soc. 119, 1724 (1921).

Ac. 4,5 Dimetoxi O-Toluico (esquema XII)

62.6 g de la cetona se oxidaron en fracciones de 5 gramos, siguiéndose esta técnica:

5 g de cetona puestos en un matraz redondo se disuelven en la menor cantidad de dioxano calentando. La solución de la cetona se agrega a una solución de hipoclorito de potasio, preparada de la siguiente forma:

12.5 g de hipoclorito de calcio comercial se disuelven en 5 ml de agua caliente, estando caliente se agrega una solución de 8.7 g de carbonato de potasio en agua y de 2.5 g de hidróxido de potasio en 25 ml de agua. Se tapa el matraz y se agita hasta que la gel se haga muy fluida. Se quita el sólido en suspensión por filtración, se lava el sólido en el embudo con 40 ml de agua y se succiona. Se desecha el sólido.

La mezcla de la solución de cetona e hipoclorito es agitada manteniéndose la temperatura entre 60 y 70°C,

enfriándose con hielo si es necesario, cuando la reacción exotérmica se modera, se agita el matraz por 30 minutos más. (Nota: se obtienen mejores resultados cuando la mezcla se agita vigorosamente. Se obtuvieron malos rendimientos cuando la agitación es deficiente).

Se deja enfriar la mezcla de reacción y se extrae con acetato de etilo, la fracción acuosa se trata con una solución de bisulfito de sodio para destruir el exceso de hipoclorito y se acidula la solución con ácido clorhídrico hasta el rojo congo. El ácido obtenido se filtra, lava con agua y se deja secar. El rendimiento de ácido crudo es casi cuantitativo de p.f. 145°C , se recrystaliza de etanol al 95% obteniéndose 4.25 g, lo que representa un rendimiento de 85%.

La fracción neutra en el acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio anhidro y evapora en rotavapor, recuperándose la metil cetona no oxidada (trazas).

4,5 Dimetoxi O-Toluate de Metilo (esquema XII)

En un matraz redondo de boca esmerilada de 2 lt se colocaron 795 ml de metanol, al cual se le fueron -

agregando lentamente con agitación y mucha precaución 75 ml de cloruro de acetilo, pues la dilución de éste en metanol es fuertemente exotérmica. Se le adicionaron los 53.2 g a la mezcla y se calentó a reflujo por espacio de 3 horas, se evaporó en rotavapor el exceso de metanol, se diluyó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo, éste se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, el residuo se recrystalizó de metanol, obteniéndose 45.2 g de un producto de p.f 55°C, lo que representa el 85% de rendimiento.

I.R. (KBr): $\nu_{\text{máx.}}$ 1720 ($>C=O$), 1600 y 1580 cm^{-1} ($>C=C<$).

4,5 Dimetoxi- α -Bromo-O-Toluate de Metilo (XXIV)

45.2 g del éster metílico anterior se disolvieron en 1500 ml de tetracloruro de carbono y se agregaron 37.5 g de N-Bromo succinimida y 25 mg de peróxido de benzoilo. Se calentó a reflujo por espacio de 5 horas, se dejó reposar una noche a temperatura ambiente. La succinimida así formada, se filtra y se lava con un poco de tetracloruro de carbono frío.

Una vez seco pesó 20 g con p.f. 122-125°C (cantidad teórica 21 g). El filtrado se evaporó a sequedad y se cristalizó el residuo de cloruro de metilenoéter, donde un producto de p.f. 126-127°C, que pesó 33.7 g que representa un rendimiento de 54.3% y con las siguientes constantes.

Análisis calculado para $C_{11}H_{13}O_4Br$

C: 45.67%; H: 4.50%; O: 22.14%; Br: 27.68%

Análisis Encontrado:

C: 45.84%; H: 4.71%; O: 22.15%; Br: 27.55%

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx.}}$ 1710 ($>C=O$), 1600 y 1580 cm^{-1}
($>C=C<$)

R.M.N. ($CDCl_3$) : Señales sencillas en 3.92, 3.95 ppm
(3 g pos- OCH_3 , 3 etéreos y uno del éster metílico) señal sencilla en 5.05 ppm ($-CH_2-Br$) y señales sencillas en 7.03 y 7.53 ppm (2 H aromáticos).

4,5 Dimetoxi- α Nitro O-Toluate de Metilo (IX)

2 gramos del derivado bromado anterior XXIV se disolvieron en una mezcla de éter-tetrahidro furano seco (4:1) y se agregaron a una suspensión agitada de 2 g

de nitrito de plata en 15 ml de éter seco, la adición se hizo en 2 porciones con un intervalo de 10 minutos. Se dejó agitar durante 24 horas, protegiéndolo de la luz en el refrigerador. Después de la agitación se filtró y se lavó con 15 ml de éter el filtrado. Las fracciones etéreas se evaporaron a sequedad, obteniéndose un residuo que al agregarle metanol cristaliza una mezcla de la lactona y el nitro compuesto. (XXV) y (IX) respectivamente.

El precipitado de sales de plata que se filtró, se extrajo varias veces con acetato de etilo caliente y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad, quedando un sólido de residuo, el cual se cristalizó de metanol hasta un punto de fusión de 160°C , dio una sola mancha en cromatoplaque y las características espectroscópicas de esta sustancia la identificaron como el nitrocompuesto (IX).

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx}}$ 1730 ($>\text{C}=\text{O}$), 1605 ($>\text{C}=\text{C}<$) y 1360 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$)

R.M.N. (CDCl_3): Señales sencillas en 3.86, 3.95 ppm (3 grupos OCH_3 , 2 etéreos y 1 del éster metílico); señal sencilla en 5.79 ppm ($-\text{CH}_2-\text{NO}_2$) y señales sencillas en 6.82 y 7.62 ppm (2 H aro-

máticos).

El rendimiento de la reacción varía entre 10 y 15% de nitrocompuesto puro, el demás porcentaje está fuertemente desplazado hacia la mezcla de la lactona y el nitro, la cual es muy difícil de separar aún por técnicas cromatográficas.

El tratamiento del Bromo compuesto XXIV se hizo en lotes de 2 gramos hasta agotarlo.

Preparación de Nitrito de Plata

16.9 g de Nitrato de Plata en 50 ml de H_2O se agregaron poco a poco y con agitación a una solución de 7.6 g de Nitrito de Sodio en 25 ml de agua (bajo luz amarilla o con la menor exposición a la luz).

La mezcla se dejó reposar en la oscuridad por una hora. El precipitado amarillo se filtra, después de lo cual se suspende en 25 ml de agua y se filtra, se repite esta operación dos veces.

Se seca a peso constante en un desecador sobre potasa, se puede facilitar el secado usando metanol.

Ac. 3,4 Dimetoxi Benzoico. (esquema XX)

Se preparó por el método similar al de la oxidación del piperonal. Org. Syn. Vol. Coll II, 538, 1943.

3,4 Dimetoxi Benzoato de Metilo

En un matraz de boca esmerilada de 100 ml se colocaron 30 ml de metanol, al cual se le fueron agregando lentamente con agitación y mucha precaución 3 ml de cloruro de acetilo; pues la reacción es fuertemente exotérmica. Habiéndose logrado lo anterior se adicionaron dos gramos de ácido verátrico, se reflujo por espacio de 3 horas, terminado el tiempo de reacción se evaporó el exceso de metanol bajo presión reducida, se diluyó con agua la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad, el cual se recrystalizó de etanol.

Se obtuvieron cristales blancos de p.f. 45-47°C - que fueron 1.8 g, lo que representa un rendimiento de 85.7%.

Obtención de M-Meconina (esquema XX)

A 10 g de ácido verátrico se le agregaron 50 ml de ácido acético, 38.8 ml de ácido clorhídrico, 12 ml de formaldehído al 40% se reflujo a 90-95°C por espacio de 10 horas y a 100°C por 3 horas más. La

mezcla se diluyó con agua, se filtró para quitar materia resinosa.

Se extrajo con benceno la fracción acuosa, se secó la fracción bencénica sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El - residuo se cromatografió sobre 350 g de alúmina neutra, obteniéndose un compuesto blanco de punto de fusión 148-150°C, que se identificó como meta-mecónina.

Se obtuvieron 8 g, lo que representa un rendimiento de 80.8%.

Acido m-Hemipínico. (esquema XX)

55 g de m-Meconina (XXV) se disolvieron en caliente en 13 ml de solución de hidróxido de sodio al 10%. En caliente se le va agregando lentamente una solución de 6.9 g de permanganato de potasio en 50 ml de agua. Se calentó a reflujo por 5 horas, se dejó enfriar y el exceso de permanganato de potasio, se destruyó por adición de bisulfito de sodio sólido. El dióxido de manganeso precipitado se disolvió por adición de ácido de clorhídrico concentrado a la - suspensión y se concentró la solución ácida en el rotavapor hasta un volumen aproximadamente de 15 ml.

Se extrajo con acetato de etilo repetidas veces, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad (rotavapor). Se obtuvieron 3.5 g (60.9%) del ácido p.f. 203-205°C.

Anhidrido m-Hemipínico (XLII)

1 g del ácido m-hemipínico (esquema XX) y 2.0 ml de anhidrido acético se calentaron a reflujo por 3 horas, el material volátil se eliminó por destilación en el rotavapor y se extrajo con éter. Se lavó rápidamente la fase orgánica con solución diluida de hidróxido de sodio (2%) y con agua.

Se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se puede cristalizar de acetona. Se obtuvieron 0.7 g (76.0%) de p.f. 179-181°C

Base de Isobutilideno del 2 Nitro-6 Metoxi-Benzal - dehidro.

A 250 mg de aldehído (XII) puestos en un matraz redondo de 100 ml se le agregaron 50 ml de benceno, además de 3 ml de isobutil amina, la reacción se catalizó con 1 ml de ácido acético glacial y se reflujo por espacio de varias horas con una trampa de Stark para recoger el agua formada en la reacción.

La reacción se controló por medio de cromatoplasacas comparativas, para ver el porcentaje de conversión en base de Schiff.

Se tomó la primera muestra a las 24 horas de reflujo, viéndose que aún no se lograba la total conversión del aldehído, se volvió a tomar otra muestra a las 44 horas, observándose el mismo resultado, se agregaron 2 ml más de amina y se siguió refluando, se sacaron muestras a las 76 horas, 100 horas, 118 horas y 168 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a presión, reducida, quedando un aceite café negruzco que se usó crudo. Del control anterior se llegó a la conclusión de que la reacción alcanza un equilibrio hacia las 24 hrs de reflujo, después de las cuales la conversión del aldehído no sucede. Esto se confirmó haciendo la siguiente reacción (condensación) habiéndose refluado 24 horas y habiéndose refluado 168 hrs, obteniéndose rendimientos similares.

4'5'6 Trimetoxi, 2' Carbometoxi 2' Dinitro cis Estilbeno (XVIII).

Al aceite obtenido anteriormente se le agregó el -

compuesto (IX) 250 mg y 30 ml de ácido acético, los cuales se reflujaaron por espacio de 4 horas; después del término del reflujo se eliminó el ácido acético por evaporación a presión reducida, se le agregó acetato de etilo después y se extrajo con solución de bicarbonato saturado, después de lo cual se lavó con solución de ácido clorhídrico al 10%, seguidamente con solución acuosa saturada de sal común hasta lograr un pH neutro.

La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el acetato de etilo a presión reducida, dejando un residuo café negruzco, que cristalizó al agregar unas gotas de metanol.

El sólido formado se filtró y se cristalizó de cloroformo-metanol, donde 150 mg de un compuesto amarillo pálido con punto de fusión de 182-183°C, que representa un rendimiento de 25.9% y con los siguientes datos de análisis y espectroscópicos.

Análisis calculado para $C_{19}H_{18}O_9N_2$:

C: 54.55%; H: 4.34%; O: 34.42%; N: 6.70%

Análisis encontrado:

C: 54.67%; H: 4.16%; O: 34.27%; N: 6.50%

I.R. (KBr) : $\overset{\text{máx}}{\text{J}}$ 1720 ($>C=O$), 1605 y 1580
($>C=C<$) 1540 y 1370 cm^{-1} ($-NO_2$)

R.M.N (CDCl_3) : Señales sencillas en 3.61, 3.83, 3.88 ppm (4 grupos $-\text{OCH}_3$, 3 eté - reos y 1 del éster metílico); 3 señales sencillas en 6.47, 7.51, 8.04 ppm (2 H aromáticos y 1 H olefínico) y 3 H aromáticos toman do un sistema ABC ($J_{\text{AB}} = 8 \text{ cps}$, $J_{\text{AC}} = J_{\text{BC}} = 2 \text{ cps}$).

En las aguas madres se aisló un producto blanco (30-50 mg) de punto de fusión 160°C que se identificó como nitrocompuesto (IX).

1,8,9 trimetoxi-6-oxo-isoindol [2,1-a] -Indol (XXX)

A 240 mg del compuesto (XVIII) se les trató de hacer una reducción catalítica usando como catalizador Pd/c al 5% y acetato de etilo como disolvente a presión ambiente. El acetato de etilo y el catalizador (30 mg) se pusieron a saturar de hidrógeno hasta que ya no hubiera más adsorción de gas.

Logrando esto se agregó el compuesto (XVIII) y se siguió pasando una corriente de hidrógeno hasta que ya no hubo gasto de éste. La mezcla de reacción se filtró sobre celita para quitar el catalizador y el filtrado se extrajo con solución de ácido clorhídrico al 10% para formar el clorhidra-

to de la posible amina formada.

Esta fracción ácida se neutralizó con solución de hidróxido de amonio y se extrajo con acetato de etilo, secándose sobre sulfato de sodio anhidro y removiéndose el acetato de etilo por evaporación a presión reducida, dejando un residuo aceitoso soluble en metanol, al que se le corrió una cromatopla comparativa que dio 6 manchas, fue corrida en benceno, acetato de etilo 1:1 (A esta fracción se le hizo un infrarrojo en crudo no mostrando bandas de N-H).

De estas fracciones no se logró nada al cromatografiarlas sobre sílice.

La fracción orgánica de acetato de etilo directa de la mezcla de reacción se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporándose a sequedad por destilación a presión reducida, dejando un aceite al que se le corrió una cromatopla comparativa donde varias manchas (se corrió en benceno acetato de etilo 1:1).

Por lo tanto se cromatografió sobre sílice como adsorbente, aislándose en las fracciones eluidas con benceno-éter 7:3 un sólido amarillo de punto de fusión 210°C, obteniéndose 25 mg que represen -

tan un rendimiento de 14% identificado como (XXX).

Se recrystalizó de cloroformo-metanol.

Análisis calculado para $C_{18}H_{15}O_4N$:

C: 69.89%; H: 4.89%; O: 20.69%; N: 4.53%

Análisis encontrado:

C: 69.74%; H: 5.01%; O: 20.52%; N: 4.69%

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx}}$ 1740 ($>C=O$), 1600 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. (CDCl_3): Señales sencillas en 3.80, 3.83 ppm
(3 grupos $-\text{OCH}_3$ etéreos); tres se-
ñales sencillas en 6.43, 6.80 y
7.08 ppm (2 H aromáticos y 1 H
olefínico) y 3 H aromáticos for-
mando un sistema ABC ($J_{AB} = 8$ cps,
 $J_{AC} = J_{BC} = 2$ cps).

En las fracciones aisladas de benceno-éter 1:1, se
aislaron 10 mg de un sólido blanco mugroso de p.f.
182-183°C, que parece ser XXXII como lo indican -
los datos espectroscópicos.

Este compuesto no pudo ser reproducible en ningún
otro experimento.

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx}}$ 3320 ($-\text{N}-\text{H}$), 1700 ($>C=O$) y
1650, 1600 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. (CDCl_3) : Señales sencillas en 3.80,
3.90 y 3.96 ppm (4 grupos $-\text{OCH}_3$,
3 etéreos y 1 del éster metílico)
3 señales en 7.04, 7.20, 7.36 ppm.
(3 H aromáticos) y 3 H aromáticos
formando un sistema ABC.

Hidrogenación catalítica Pd/c al 5% y 45 lb/in²

A 200 mg del compuesto de condensación (XVIII) se -
le trató de hacer una reducción catalítica usando
como catalizador Pd/c al 5% y una presión de 45 lb/
in² y como disolvente metanol.

El metanol y el catalizador (30 mg) se pusieron a
saturar de hidrógeno, hasta que ya no hubiera más
adsorción de gas.

Logrado esto se agregó el compuesto (XVIII) y se -
siguió pasando la corriente de hidrógeno hasta que
ya no hubiera gasto de éste.

La mezcla de reacción se filtró sobre celita y el
filtrado fue evaporado a sequedad a presión reduci-
da, dejando un aceite incristalizable, al cual se -
le corrió una cromatoplaque comparativa con el com-
puesto original, observándose su total conversión

en otro producto.

La cromatoplaça mostró 4 manchas siendo una la principal. Por lo cual se cromatografió sobre florisil dando un producto principal amarillo que cristalizó de cloroformo-metanol en forma de agujas que fundieron a 210°C y se identificaron como XXX.

Se obtuvieron 20 mg que representan un rendimiento del 11.6%.

Hidrogenación Catalítica con PtO_2

A 200 mg del compuesto de condensación (XVIII) se les trató de hacer una reducción con PtO_2 a presión normal, usando como disolvente acetato de etilo.

Los 30 mg del PtO_2 en 50 ml de acetato de etilo se pusieron al paso de corriente de gas hidrógeno hasta saturación completa de éstos (20 ml). Habiéndose logrado esto se agregaron los 200 mg del compuesto de condensación (XVIII) y se les siguió pasando corriente de gas hidrógeno hasta que el compuesto no absorbió más gas (20 ml).

Después la mezcla de reacción se filtró sobre celita y se cromatografió sobre florisil, de la cual salió un producto amarillo en agujas de punto de fusión $207-210^{\circ}\text{C}$ (XXX).

Se obtuvieron 12 mg que representan un rendimiento de 7.0%.

Tratamiento con Hidrazina-Pd/carbón

A 250 mg del producto de condensación (XVIII) se disolvieron en etanol y se le agregaron 25 mg de catalizador de paladio-carbón al 10% y 1.5 ml de hidrato de hidrazina y se fue refluendo por espacio de 5 horas, después de lo cual se filtró sobre celita, se evaporó a sequedad bajo presión reducida y se cromatografió el residuo sobre florisil dando un compuesto café claro que cristalizó de cloroformo-metanol con punto de fusión 208°-210°C. Se obtuvieron 40 mg. Rendimiento ; 37.9%.

Producto identificado como el 2 amino, 6 metoxi Benzaldehído (XXXV).

La inestabilidad de esta sustancia impidió purificar muestra para análisis, sin embargo se pudo caracterizar por sus datos espectroscópicos.

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx}}$ 3410, 3240 ($-\text{NH}_2$), 1620 ($>\text{C}=\text{O}$) 1600 y 1560 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$)

R.M.N. (CDCl_3): Señal sencilla en 3.83 ppm (un grupo etéreo); señal amplia centrada en 5.78 ppm ($-\text{NH}_2$) que desapa -

rece con D_2O ; un par de señales dobles ($J = 8$ cps) centradas en 6.18 y 6.30 ppm (2 H aromáticos); una señal triple ($J = 8$ cps) centrada en 7.12 ppm (1 H aromático) y una señal sencilla en 9.4 ppm ($-CH=O$).

Tratamiento con Zinc y Acido Acético

A 200 mg del compuesto de condensación previamente colocados en un matraz de bola de 100 ml se disolvieron en 20 ml de ácido acético y se le agregaron 5 gramos de zinc (activado y secado por la técnica del Fisher) en porciones de tal manera que la reacción no fuera muy fuerte, los 5 gramos fueron agregados aproximadamente en 5 minutos. Se agregaron otros 20 ml de ácido acético y se reflujo por toda la noche con agitación por medio de una barra magnética, después se dejó enfriar, se filtró, se lavó el residuo con 40 ml de ácido acético, se diluyó el filtrado y se extrajo con acetato de etilo, la fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad bajo presión reducida.

Se cromatografió el residuo sobre 40 gramos de florisil, aislándose un producto amarillo de punto de fusión 210°C.

Se reunieron 12 mg de producto que cristalizó de cloroformo-metanol. Rendimiento 7.0%. Que se identificó como XXX por sus datos espectroscópicos.

Habiéndose observado que algunas de las fracciones al salir de la columna se ponían oscuras rápidamente, se procedió a efectuar otro tratamiento del compuesto de condensación (XVIII) con la misma técnica anterior, pero el residuo dejado por el acetato de etilo al ser evaporado, se acetiló con anhídrido acético y piridina, se reflujo por una hora, se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo, esta fracción se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida.

El residuo se cromatografió sobre florisil, dando un compuesto amarillo que se cristalizó de etanol, con un punto de fusión de 184-185°C aislándose 15 mg que representa un rendimiento de 8.7%.

Este compuesto se identificó como XXXIII.

Datos de análisis y espectroscópicos:

Análisis calculado:

C: 69.44%; H: 5.50%; O: 20.56%; N: 4.50%

Análisis encontrado:

C: 69.27%; H: 5.68%; O: 20.50%; N: 4.68%

I.R. (KBr) : $\nu_{\text{máx}}$ 1700 ($>C=O$) 1600 cm^{-1} ($>C=C<$)

R.M.N. (CDCl_3): 3 H formando un sistema ABX ($J_{AB} = 16$ cps $J_{AX} = J_{BX} = 9.5$ cps) con un par de señales dobles divididas centradas en 2.77 y 3.48 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CH}-$) y una señal triple centrada en 5.62 ppm ($-\text{CH}_2-\text{CH}-$); señales sencillas en 3.78, 3.84 y 3.90 ppm (3 grupos $-\text{OCH}_3$ etéreos); señales sencillas en 7.27, 7.35 ppm (2 H aromáticos), y 3 H aromáticos formando un sistema ABC ($J_{AB} = 7.5$ cps, $J_{AC} = J_{BC} = 1.7$ cps).

Tratamiento con cloruro estanoso $2\text{H}_2\text{O}$

Una solución de 2.25 g de cloruro estanoso dihidratado en 3 ml de ácido clorhídrico concentrado en un vaso de precipitado de 100 ml provisto con un eficiente agitador mecánico, es enfriado en un baño de

hielo y sal.

Cuando la temperatura de la solución baja a 5°C, el baño de hielo es removido y 500 mg de compuesto (XVIII) de condensación son agregados en una porción, la temperatura sube lentamente a 45°C en 5 minutos y entonces el baño de hielo es vuelto a poner.

La agitación debe ser vigorosa durante la reacción. La solución es enfriada con una muy lenta agitación en un baño de hielo-sal por 2.5 horas.

La pasta naranja-roja de la sal estánica es filtrada en un bückner.

Una suspensión del material en 5 ml de ácido clorhídrico concentrado es agitada mecánicamente en un vaso de 150 ml, el cual se pone en un baño de hielo-sal. Una solución de 51 mg de nitrito de sodio en 2 ml de agua es agregada lentamente bajo la superficie de la suspensión mientras la temperatura es conservada entre 4° y 7°.

Después de la adición se completa, la agitación en el baño de hielo-sal es continuada por una hora.

En seguida se agregó cobre metálico hasta que cesó

el desprendimiento de Na, se dejó reposar $1\frac{1}{2}$ horas a temperatura ambiente con agitación de vez en cuando, después se colocó en baño maría por tres horas, se sacó y se extrajo con acetato de etilo, el cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad bajo presión reducida, recuperándose la materia prima.

Se hizo otro intento de reducción variando un poco la técnica anterior. Se disolvió el nitro compuesto en etanol caliente (500 mg) y ahí se le agregó la suspensión de cloruro estanoso y ácido clorhídrico, se reflujo por el espacio de 5 horas, después de lo cual se dejó reposar una noche, se evaporó bajo presión reducida el alcohol y el residuo fue diazotado y tratado con el cobre, se dejó reposar una hora a temperatura ambiente con esporádicas agitaciones, después se colocó en un baño de vapor por 3 horas y se dejó reposar 2 días, se extrajo con acetato de etilo, el cual se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad bajo presión reducida y el residuo se cromatografió en columna usando florisil como adsorbente.

Se obtuvieron 45 mg de un compuesto amarillo de p.f. 208-210°C que se identificó como XXX.

Tratamiento con amalgama de aluminio.

A 150 mg de compuesto de condensación (XVIII) puestos en un matraz de bola de 100 ml en metanol absoluto se le agregaron la amalgama de aluminio preparada según técnica reportada en el Fieser (Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1967) pág. 440-441). La reacción se dejó por toda una noche con agitación magnética y a temperatura de reflujo, guardando la reacción de la humedad con un tubo de cloruro de calcio sobre el condensador de reflujo. La reacción se sacó, se filtró y evaporó a sequedad bajo presión reducida, dejando un residuo al que se le corrió una cromatoplaque comparativa, dando cuatro compuestos aparentes. Por lo tanto se procedió a cromatografiarlas, obteniéndose dos fracciones principales las cuales fueron imposibles de cristalizar, además de ser ínfimas las cantidades se desecharon.

Tratamiento con Zinc y Acido clorhídrico

120 mg del compuesto de condensación (XVIII) puestos en un matraz redondo de 100 ml, se le agregaron 5 g de Zinc (secado y activado por la técnica de Fisher), 50 ml de ácido clorhídrico y se calentó a

reflujo con agitación magnética. El zinc se gastó a los 15 minutos por lo que se agregaron otros 5 gramos. Se dio término al calentamiento a las 12 horas de reacción, después de lo cual se eliminó el exceso de ácido por destilación a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, esta fracción, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, evaporó a presión reducida, dejando un aceite que se cromatografió sobre florisil obteniéndose 4 fracciones principales que con el tiempo se oscurecían, no lográndose obtener material cristalino de ninguna de ellas.

La fracción acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio (solución saturada), se extrajo con acetato de etilo (formación de grandes emulsiones), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó bajo presión reducida dejando un residuo incristalizable que se cromatografió sobre florisil no lográndose obtener material cristalino.

Tratamiento térmico de (XVIII)

Estos tratamientos térmicos se han realizado a diferentes temperaturas manteniéndose casi constante la presión.

200 mg del compuesto de condensación (XVIII) puestos

sobre una navecilla de papel de aluminio, se colocaron dentro de un tubo de vidrio cerrado por un lado y conectado por el otro a una bomba de alto vacío. El tubo fue calentado exteriormente mediante una resistencia eléctrica, bajo una presión de 0.03 mm de Hg. El calentamiento se fue incrementando paulatinamente cuando ya se encontraba el tubo a la presión deseada, el calentamiento se suspendió en cuanto llegó la temperatura a el valor requerido (250° para este caso). El residuo fue recogido por disolución en cloroformo y posteriormente fue cromatografiado sobre florisil.

Obteniéndose para estas condiciones fracciones sumamente pobres, siendo imposibles de identificar. Se hicieron varios intentos más de tratamiento térmico con variación en los valores de la temperatura, variaciones que fueron desde 250°C a 0.03 mm de Hg, 220°C a 0.03 mm de Hg, 200°C a 0.04 mm de Hg, 190°C a 0.04 mm de Hg, 170°C a 0.03 mm de Hg, 200°C a 0.40 mm de Hg.

Observándose en todos ellos carbonización y recuperación de materia prima más o menos en iguales -

proporciones (10-15%).

Se hicieron otras pruebas de tratamiento térmico - sólo que ahora en tubos cerrados al vacío (0.04 mm Hg) y a una temperatura de 180°C en un baño de alúmina, obteniéndose de todos ellos materia orgánica carbonizada y producto original, después de haber sido cromatografiados sobre florisil.

1-Oxo,3-hidroxi,3-bencil-1,3 dihidro isoindol

(XXXVII).

2 g de benzalftalida (XXXVI) se suspendieron en 20 ml de metanol caliente y se le agregó lentamente 30 ml de una solución concentrada de NH_3 . La solución se hizo amarilla y finalmente roja. Se calentó a - reflujo por unahora, se evaporó el metanol y se diluyó con agua. El precipitado se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad - en el rotavapor. El residuo se cristalizó de acetona-hexano 1.5 g, p.f. 169-170°

I.R. (CHCl_3) : 3550 y 3400 (N-H y -O-H), 1705
(C=O) y 1610 y 1600 cm^{-1} (C= C)

R.M.N. (CDCl_3): Señales dobles (J = 14 cps) cen -
tradas en 3.05 y 3.38 ppm; seña -

les sencillas en 4.09 y 6.88 ppm que desaparecen por intercambio con D_2O ; señal sencilla en 7.2 ppm (5 H aromáticos) y 4 H aromáticos (señal compleja).

Los líquidos alcalinos se acidularon con HCl concentrado, se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo (350 mg) es un aceite amarillo claro que no se pudo cristalizar. Este aceite se disolvió en benceno (25 ml), se le agregó una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico y se calentó a reflujo por 2 horas, se lavó la solución bencénica fría con solución saturada de $NaHCO_3$, con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad 300 mg. p.f.: 94-97° identificado por los métodos usuales como benzalftalida (XXXVI).

1-Oxo,3-benzal (o benciliden), 1-3 dihidro, isoindol (XXXIX)

500 mg de la hidroxilactama (XXXVII) se disolvieron en 30 ml de benceno, se le agregaron 50 mg de ácido p. toluensulfónico y se calienta a reflujo por 5 hrs, empleando una trampa de stark para quitar el agua que

se iba formando. Trabajado de la forma usual se obtuvieron 300 mg de un sólido amarillo claro de p.f. 185-187°. En las aguas madres se aislaron 100 mg más p.f.: 183-186°.

I.R. (CHCl_3) : 3500 (-N-H), 1710 (C=O), 1650 y 1610 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$).

Ciano benzalftalida (esquema XXIII)

10 g de anh. ftálico, 15 ml de cianuro de bencilo, 40 ml de anh. acético y 10 ml de trietilamina se calentaron a reflujo por 2 horas. Se dejó a temperatura ambiente por una noche y a la masa cristalina así formada se le agregó hielo-agua y se dejó por 48 horas a temperatura ambiente. El sólido formado se filtró y lavó con abundante agua y se dejó secar. Al cristalizar de cloroformo-metanol se obtuvieron 14 g de un sólido amarillo pálido, p.f. 165-167°.

I.R. (KBr) : 2200 (-C N), 1810 ($>\text{C}=\text{O}$) y 1620 y 1590 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$).

Compuesto XLIII

1 g de anhídrido m-hemipínico (XLII) y 1 g de cianuro de 2 metoxi, 6 nitro bencilo (XL), se disolvieron en 10 ml de anhídrido acético, se le agregaron 3 ml de -

triethylamina y se calentó a reflujo por 4 horas. Se dejó enfriar y se le agregó una mezcla de agua-hielo y se dejó reposar una noche. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad en el rotavapor. Se obtuvo un sólido amarillo oscuro que después de decolorar con carbón activado dio 500 mg de un sólido amarillo p.f. 243° (XLIII)

I.R. (KBr) : $\curvearrowright$ 2200 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 1810 ($>\text{C}=\text{O}$) 1650 máx y 1600 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1550 y 1350 ($-\text{NO}_2$)

R.M.N. (CDCl_3): Señales sencillas a 3.92, 4.00 y 4.09 ppm (3 grupos $-\text{OCH}_3$ etéreos). Un par de señales dobles divididas centradas a 7.22 y 7.69 ppm (equivalente a 1 H cada una) formando un sistema ABC.

Una señal triple centrada en 7.52 ppm (equivalente a 1 H), un par de señales sencillas en 7.23 y 7.97 ppm (equivalente de 1 H cada una).

De las aguas madres se pudo aislar por cristalización fraccionada el ciano compuesto (200 mg) y una sustancia blanca, p.f. 175° (posiblemente anhídrido m-hemipínico).

Acido 3,4 Dimetoxi Cinámico: (esquema XXVIII)

30 g de aldehído verátrico y 50 g de ácido malónico se disolvieron en 80 ml de piridina que contenía 2 ml de piperidina y se calentaron en un baño maría - por 5 horas, finalmente se calentaron a reflujo por 10 minutos para completar la reacción. Se dejó en - friar y se vertió en 500 ml de una solución al 10% de HCl bien enfriada en hielo. El sólido que se pre cipitó, se filtró y lavó con abundante agua hasta pH neutro. p.f. 180°.

Rendimiento (80-90%).

Acido 3,4-dimetoxi hidrocínámico (esquema XXVIII)

10 g del ácido 3,4-dimetoxi hidrocínámico se disol- vieron en 250 ml de acetato de etilo y se hidroge - naron en presencia de Pd/c al 10% como catalizador (0.5 g) previamente hidrogenados. Cuando cesó la absorción de hidrógeno, se suspendió el paso de gas y se filtró a través de celita. Se evaporó a seque- dad el filtrado (rotavapor), cristalizando el resi- duo por adición de éter isopropílico, p.f. 95°
rendimiento (80%).

5,6 Dimetoxi 1-Indanona (esquema XXVIII)

50 g de ácido polifosfórico en un matraz Erlenmeyer de 125 ml se calentaron a 70-80° en un baño maría y se le agregaron en pequeñas porciones, con agitación, 5 g del ácido 3,4 dimetoxi hidrocínámico (tiempo total de la adición 45 minutos). Se calentó por una hora más y se dejó enfriar, se le agregó abundante hielo y se extrajo con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con abundante agua hasta pH neutro, con solución saturada de NaHCO_3 y otra vez con agua. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó a sequedad (rotavapor), después de decolorar con carbón el residuo, se obtuvieron 3.5 g de la indanona (77.7%) p.f. 120°.

5,6 Dimetoxi 2-Oximino 1-Indanona (esquema XXVIII)

1 g de 5,6 dimetoxi indanona se disolvieron en 3 ml de alcohol metílico, se le agregaron 1.4 g de nitrato de amilo y 0.6 ml de ácido clorhídrico, la mezcla se mantiene a 50°C por $\frac{1}{2}$ hora en un baño maría y el isonitroso compuesto se separa en cristales.

Se recolectan los cristales por filtración, se lavan con alcohol frío y se recrystalizan de etanol.

Se obtuvieron 0.8 g de p.f. 1240°C (d) que representa un rendimiento del 72.7%.

5,6 Dimetoxi 2-Acetoximino 1-Indanona (esquema XXVIII)

Se preparó del compuesto anterior por el método con piridina-anhidrido acético. Trabajado de la forma usual dio prismas amarillos p.f. 199-205° (d) (90%)

Cianuro de 2-Carboxi 4,5 Dimetoxi Bencilo: (XLV)

Se preparó por el método de Hilly Newkome³⁵ 500 mg del acetato anterior, se suspendieron en 10 ml de una solución 6N de NaOH y se agitó vigorosamente hasta que se disolvió el acetato. La reacción es moderadamente exotérmica, se dejó enfriar la solución y se aciduló con HCl al 10%. El pp se reunió, se lavó con agua hasta pH neutro y se dejó secar. p.f. 165° (70%).

Cianuro de 2 Carbometoxi -4,5-dimetoxi-bencilo (XLV)

4 g del bromo compuesto XXIV se disolvieron en aproximadamente 100 ml de etanol, se le agregó una solución de 1.3 g de cianuro de potasio disuelto en la mínima cantidad de agua y se calentó a reflujo por 3 horas. Se dejó reposar por una noche a temperatura ambiente, se eliminó la mayor parte del etanol por destilación a presión reducida y se diluyó con agua. Los cristales se separaron por filtración, se lavaron con abundante agua y se dejaron secar, obtenién-

dose 1.8 g (60%) del ciano compuesto XLV p.f. 105-107°C. Se puede cristalizar de metanol subiendo el p.f. 119-120°C

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2240 (-C N), 1720 ($>\text{C}=\text{O}$) y 1600 y 1580 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$)

4'5'6 trimetoxi, 2-carbometoxi, 2 nitro, α 'ciano, trans estilbeno (XLIVb)

12.5 mg del compuesto (XII) y 100 mg del compuesto XLV se disolvieron en caliente en 20 ml de metanol, se dejó enfriar y se le agregó una suspensión de metoxi de sodio comercial (Fluka) en metanol (10 ml) La solución se calentó ligeramente y se intensifica el color amarillo, se dejó con calentamiento por una hora haciéndose la solución de color café y apareciendo un precipitado blanco.

Se dejó agitando en el refrigerador por espacio de 50 horas protegiéndolo de la humedad.

Se diluyó con agua desapareciendo el color café y haciéndose amarillo claro, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a sequedad obteniéndose un aceite amarillo.

A los extractos acuosos se les eliminó las trazas de disolvente a presión reducida y se aciduló con ácido clorhídrico al 10%. Se formó un precipitado amarillo claro que se dejó reposar una noche a temperatura ambiente.

Se filtró al vacío y se dejó secar obteniéndose 175 mg de un producto de punto de fusión 220-222°C. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, el cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro y evaporó bajo presión reducida obteniéndose 10 mg más con p.f. a 220-222°C. Rendimiento 75.2% (XLIVa).

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$: 3500 y 2600 (O-H), 2200 (-C N)
1700 ($>C=O$), 1525 y 1350 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$)

El ácido anteriormente formado fue colocado en un matraz de 100 ml, disuelto en una mezcla de meta-nol-éter y agitado por medio de una barra magnética, después de agregarle una solución metanólica etérea con diazometano, por espacio de 6 horas a temperatura ambiente.

El exceso de diazometano persistente después del tiempo de agitación fue destruido por gotas de ácido acético, se evaporó el disolvente en rotavapor y el residuo fue cristalizado de cloroformo-metanol, dando un punto de fusión de 182°C (XLIVb).

I.R. (KBr): $\nu_{\text{máx}}$ 2200 (C N), 1725, (C=O) 1530 y 1350 cm^{-1} (NO_2)

R.M.N. (CDCl_3): 4 señales sencillas a 3.96, 3.99, 4.05 y 4.07 (4 grupos O-CH_3 , 3 etéreos y 1 del éster metílico) 3 señales sencillas 7.08, 7.28, 7.57 ppm (2 H aromáticos, 1 H estilbénico)

Un sistema ABC ($J_{\text{AB}} = 8$ cps, $J_{\text{AC}} = J_{\text{BC}} = 2$ cps) con 2 señales dobles centradas a 7.32 y 7.81 ppm (1 H cada una), una señal triple en 7.55 ppm (1 H).

Tratamiento con dióxido de manganeso activo de XLIVb

250 mg del compuesto de condensación (XLIVb) se colocaron en un matraz redondo de 100 ml, se disolvieron en 50 ml de cloroformo y se agregaron 2.5 g de dióxido de manganeso (técnica de Attenburrow).

Se reflujo la mezcla por espacio de 24 horas, se filtró sobre celita y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida, dejando un residuo que se cristalizó de cloroformo-metanol en forma de agujas con

punto de fusión 255-258°C.

Se aislaron 100 mg lo que representa un rendimiento de 41.8%

Este compuesto fue identificado por sus datos espectroscópicos como XLVI.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 2200 (-C N), 1750 (>C=O), 1630 y 1605 (>C=C<), 1530 y 1350 cm^{-1} (NO_2).

R.M.N (CDCl_3) Presenta señales sencillas a 3.94, 4.02, 4.07 ppm (3 grupos OCH_3 etéreos), señales sencillas en 7.13 y 7.71 ppm (equivalente a 1 H c/u) Un sistema ABC ($J_{\text{AB}} = 7.5$ cps, $J_{\text{AC}} = J_{\text{BC}} = 2$ cps) con par de señales dobles centradas a 7.36 y 7.90 ppm (equivalente a 1 H c/u) una señal triple centrada a 7.67 ppm (equivalente a 1 H).

La torta de dióxido de manganeso y la celita se colocaron en un soxley con cloroformo por 3 días a extracción continua, después de lo cual se evaporó el disolvente a presión reducida y se cromatografió sobre florisil, aislándose un poco más de XLVI.

Dióxido de Manganeso

(Técnica de Attenburrow)

Una solución de 9.9 g de sulfato de manganeso monohidratado y una solución de 3.5 g de sosa se agregaron en 1 hora simultáneamente a una solución de 6.9 gramos de permanganato de potasio con agitación continua.

La agitación se continúa por otra hora a 90°C, la solución fue filtrada en caliente y el dióxido de manganeso filtrado fue lavado con grandes cantidades de agua caliente hasta la eliminación del permanganato de potasio en exceso y pH neutro.

La torta se dejó sobre el Büchner con el vacío abierto por 24 horas, tapándose las grietas de la torta con una espátula para facilitar el secado.

El dióxido de manganeso se colocó en una bola de 250 ml, se le agregó benceno, se reflujo con una trampa de Starck, sacándose 19 ml de agua. Se filtró al vacío y así se usó.

4,5,6 trimetoxi, 2-Nitro, 2- α -Carboxi, trans Estilbeno (XLVII)

1 g del compuesto (XLIVb) fue calentado a reflujo con 5 cc de ácido sulfúrico al 70% durante 2 horas,

separándose una masa amarillenta cristalina por enfriamiento.

La mezcla fue cuidadosamente diluida con agua, extraída con acetato de etilo, desecándose la fase acuosa. La fase orgánica de acetato de etilo, fue extraída con solución saturada de bicarbonato de sodio y esta solución fue acidulada (HCl) separándose el ácido que fue recolectado por filtración, lavándose el residuo sucesivamente con agua acidulada y agua.

Se obtuvieron 0.6 g del compuesto amarillo.

I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ 3400-2600 (O-H), 1700 ($>\text{C}=\text{O}$)
1525 y 1350 cm^{-1} ($-\text{NO}_2$).

El ácido anterior crudo de la reacción fue disuelto con una mezcla metanol-éter dentro de un matraz erlenmeyer de 100 ml, con agitación magnética, al cual se le agregó una solución esteáica metanólica de diazometano, continuándose la agitación por espacio de 6 horas.

El exceso de diazometano fue destruido por adición de ácido acético, fue eliminado el disolvente en

rotavapor y el residuo cristalizado de cloroformo-metanol dando 0.5 g de un compuesto amarillo de punto de fusión 135-136°C, con un rendimiento del 59.0%, que fue caracterizado como (XLVIII), de sus constantes espectroscópicas (ver página 60).

Los microanálisis fueron hechos por el Dr. A. Bernhardt, Mülheim (Alemania). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Kofler y no están corregidos. Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro de doble haz Perkin-Elmer modelo 337. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro analítico Varian A-60, utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna, el desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ . La pureza de las sustancias se verificó en placa delgada con sílice G de Merck, utilizando vapores de yodo como revelador.

Para los espectros de masas se usó un espectrómetro de masas Hitachi Perkin Elmer -RMU.

C O N C L U S I O N E S

Por todo el estudio anteriormente presentado se podrá observar que las rutas sometidas a consideración como posibles para formar la taliscanina, no se encuentran agotadas, pues si bien se ha fracasado hasta el momento, estas mismas rutas permiten variaciones para tratar de evitar las razones de estos fracasos.

De la ruta No. 1 (pág. 16 - esquema X) se ha considerado como posible variación, la reducción de la doble ligadura estilbénica, a fin de evitar la formación de la imina al someterse a reducción los grupos nitros (pág. 17 - esquema XI) y con ello, evitar el ataque intramolecular de ésta por el grupo amino aromático formado (pág. 34 - esquema XVII), dando con ello el compuesto XXX.

Otras de las consideraciones hechas es la sugerida por la espectrometría de masas. Pues basándose en las experiencias de descomposición térmica del compuesto XVIII (pág. 43), se cree en la posibilidad de que esta ciclación sea por impacto electrónico y no por descomposición térmica, por lo cual se han pen -

sado someter la molécula a una energía similar a la del impacto electrónico con el fin de lograr la supuesta ciclación.

Siendo la luz ultravioleta la energía más cercana a la que contienen los electrones en esas condiciones, se piensa en la posibilidad de irradiación de la molécula con este tipo de luz.

Otra variación a la ruta original es la ya considerada de Kupchan & Wormser.

De las rutas No. 2 y 3 (páginas 44 y 52) que involucran la formación de los intermediarios II y III (pág. 44), son realmente las menos estudiadas, pues dentro de los métodos aplicados para lograr las transformaciones deseadas, falta experimentar muchas condiciones de reacción que son indispensables para poder determinar las variaciones de las rutas o bien el fracaso de ellas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J. Ramírez, Anales del Instituto Médico Nacional 8, 16 (1891).
- 2.- S. M. Kupchan y R. W. Doskotch, J. Med. Pharm. Chem. 5, 657-(1962)
- 3.- a) P. Dumont, J. Pharm. Belg. 12, 475 (1957); P. Dumont, ibid. 13, 3 (1958); Chem. Abst. 52, 13882 (1958)
b) M. Pailer y P. Bergthaller, Monatsh. 97, 484 (1966)
c) M. Pailer y P. Bergthaller, ibid 98 579 (1967)
d) Z. A. Rúveda, S. M. Albonico, H. A. Priestap y V. Deulofeu. M. Pailer, Z. Gössinger y P. Bergthaller, ibid 99, 2349 (1968)
e) S. M. Kupchan y J. J. Merianos, J. Org. Chem. 33, 3735, (1968)
- 4.- a) O. Hesse, Ber. 29, 38 (1896).
b) M. Pailer, Fortsch, der Chem. Org. Natur. 18, 55 (1960) (Ver también referencia 5)
- 5.- M. Pailer, L. Belohlar y E. Simonisch, Monatsch, 87, 249, (1956)
- 6.- a) S. M. Kupchan y H. C. Wormser, tetrahedron Lett 359 (1965).

- b) S. M. Kupchan y H. C. Wormser, J. Org. Chem. 30 3792 (1965)
- 7.- L. A. Maldonado, J. Herrán y J. Romo, Ciencia (Mex) 24, 237 (1966)
- 8.- F. B. Mallory, C. S. Wood y J. T. Gordon, J. Am. Chem. Soc. 86 3094 (1964)
- 9.- F. B. Mallory, C. S. Wood y J. T. Gordon, J. Am. Chem. Soc. 86, 3094 (1964)
- 10.- a) P. H. Leake, Chem. Rev. 56, 27 (1956)
b) D. F. Detar, Org. Reactions 9, 409 (1957)
- 11.- L. F. Fieser y M. Fieser, Natural Products related to phenantrene, Reinhold Publishing Corporation, New York (1949), páginas: 83-91.
- 12.- C. L. Hewett, J. Chem. Soc. 1286 (1938)
- 13.- D. Bogaert - Ver hoogen y P. H. Martin, tetra-
hedron Lett. 3045 (1967).
- 14.- S. V. Kessar, R. Sood, W. K. Nadir, y M. Singh, Chem. Comm 316 (1969)
- 15.- a) P. H. Leake, Chem. Rev. 56, 27 (1956)
b) D. F. Detar, Org. Reactions 9, 409 (1957)
- 16.- F. Comer, H. P. Tiwari e I. D. Spencer, Can. J. of Chem. 47, 481 (1969) Ver referencias 3 (b, c, d y e) y 5.

- 17.- a) G. S. Hammond, J. Saltiel, A. A. Lomola, N. J. Turro, J. S. Bradshaw, D. O. Cowan, R. C. Counsel, V. Vogt y C. Dalton, J. Am. Chem. Soc. 86, 3197 (1964).
b) S. Malkin y E. Fischer, J. Phys. Chem. 68, 1153 (1964).
- 18.- J. R. Johnson, Org. Reactions 1, 210, (1942)
- 19.- H. E. Zimmermann y L. Ahramjian, J. Am. Chem. Soc. 63, 487 (1941).
- 20.- a) T.W.J. Taylor y P.M. Hobson, J. Chem. Soc. 181 (1936)
b) M. Crawford y G. W. Moore, ibid. 3445 (1955)
- 21.- a) S. Natelson y S. P. Gottfried, J. Am. Chem. Soc. 63, 487 (1941)
b) M. Krishnan, Proc. Indian Acad. Sci. 47A, 98 (1958)
- 22.- a) D. Y. Curtin, J. A. Kampmeier y B. R. O'Connor, J. Am. Chem. Soc. 87, 863 (1965)
- 23.- a) G. R. Pettit, J. Org. Chem. 24, 866 (1959)
b) M. C. Wani y M. E. Wall, ibid 34, 1364 (1969)
- 24.- T. Ikeda, S. Kanahora, y T. Ujilie, Kanazawa Daigaku Yakuga Kubu Kenkyu Nempo 8, 1 (1958);
Chem. Abst. 53, 4287 (1959)

- 25.- N. Kornblum, Org. Reactions 12, 101 (1962)
- 26.- D. N. Robertson, J. Org. Chem. 25, 47 (1960)
- 27.- a) R.A.W. Johnstone y S.D. Ward, J. Chem. Soc.
(c) 1805 (1968)
- b) R.A.W. Johnstone y S.D. Ward, ibid (c) 2540
(1968)
- 28.- R.A.W. Johnstone y B.J. Millard, Z. Naturf.
21A, 604 (1966)
- 29.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams,
Mass Spectrometry of organic compounds, Holden
Day Inc, San Francisco (1967) pág. 25.
- 30.- R. T. Aplin, M. Fischer, D. Becher, H.
Budzikiewics y C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc.
87, 4888 (1965).
- 31.- R. N. Schot, F. E. Word y T. J. Leipzing, J.
Org. Chem. 34, 330 (1969).
- 32.- L. A. Paquette, Principles of modern Heterocyclic
Chemistry; W. A. Benjamin Inc. New York (1968),
pág. 156.
- 33.- L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic
Synthesis, John Wiley & Sons Inc., New York
(1967), pág. 440-441.

- 34.- W. H. Perkin Jr. y R. Robinson, J. Chem. Soc. 91, 1082 (1907)
- 35.- R. K. Hill y G. R. Newkome, Tetrahedron 25, 124) (1969)
- 36.- J. N. Chatterjea, J. Indian Chem. Soc. 30, 103 (1953)
- 37.- Cook, Forbes, Kahn. Chem. Commun. 121 (1966)
- 38.- J. Attenburrow, A. F. B. Camerón, J. H. Champan, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen y T. Walke., J. Chem. Soc. 1094 (1952).
- 39.- I. M. Goldman, J. Org. Chem. 34 1979 (1969).

ESTA TESIS SE IMPRIMIO EN ENERO DE 1970
EMPLEANDO EL SISTEMA DE REPRODUCCION
XEROX - OFFSET EN LOS TALLERES DE
IMPRESOS OFFSALI-G, S. A., AV. COLONIA DEL
VALLE 531 TEL. 5-23-21-05 OFICINAS MIER Y
PESADO 349-A TEL. 5-23-03-33 MEXICO 12. D F