

2 Ej. No. 6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**“ESTUDIOS EN SINTESIS DE
QUINODIMETANOS
POLIMETOXILADOS**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

GABRIEL GARCIA AGUILAR

MEXICO, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I. Introducción.

II. Discusión.

1. Parte "A". Estudios modelo para la síntesis del anillo "D" de alcaloides de la Montanina.
2. Parte "B". Estudios en síntesis de quinodimetanos polimetoxilados.

III. Desarrollo Experimental.

1. Síntesis de 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-ciclohexen-1-ona.
2. Síntesis de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-fenantroquinodimetano.

IV. Conclusiones Finales.

V. Bibliografía.

I. INTRODUCCION

Practicar la Química Orgánica, es a la vez, un arte y una ciencia. El conocimiento de la estructura y la síntesis total de moléculas tan complicadas, como por ejemplo un alcaloide, es un arte consumado. Pero debajo de tan brillante trabajo indispensable para realizarlo, está el dominio completo de los principios científicos fundamentales sobre los que se basan la separación, la identificación y las reacciones de los compuestos orgánicos.

Entre algunas de las muchas dificultades a las que tiene que enfrentarse el químico orgánico sintético, destaca la del diseño de la ruta apropiada que proporcione un sencillo acceso partiendo de materias primas de fácil adquisición, a moléculas complejas.

El rendimiento en porcentaje para una reacción dada, indica la conveniencia de ésta como método de síntesis y la habilidad del investigador. Muchas reacciones orgánicas son reversibles, la mayoría van acompañadas de reacciones secundarias competitivas, que conducen a la formación de subproductos y casi todas son, relativamente lentas si se las compara, por ejemplo con las reacciones inorgánicas tan conocidas como la reacción de una solución de ácido clorhídrico con otra de hidróxido de sodio. Por estas razones, resulta de la máxima importancia en las reacciones orgánicas, el control de factores como el tiempo de reacción, temperatura, presión, disolvente, concentración, p^H , separación del producto y empleo adecuado de catalizadores. Pero, incluso en condiciones óptimas, muy pocas reacciones orgánicas conducen al producto deseado con un rendimiento cercano a cuantitativo.

Para cada reacción, existe un límite en su posible rendimiento, que es inherente a la misma y que viene impuesto por la naturaleza misma del proceso y por la competencia de las reacciones secundarias.

En un proceso de síntesis, cuando los primeros compuestos, se obtienen con cierta facilidad y con rendimiento y pureza aceptables, se dice que la ruta elegida ha comenzado exitosamente y es lógico pensar en la posibilidad de implementar la versatilidad de los intermediarios obtenidos, mediante modificaciones hechas a la ruta sintética original, modificaciones que deben de hacerse en el momento adecuado.

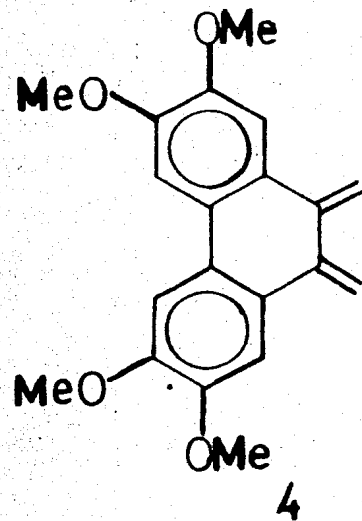
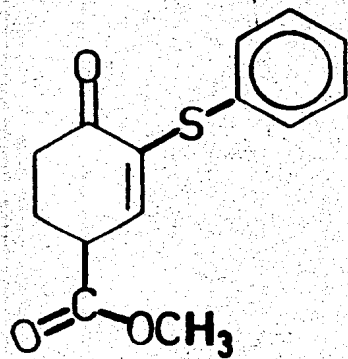
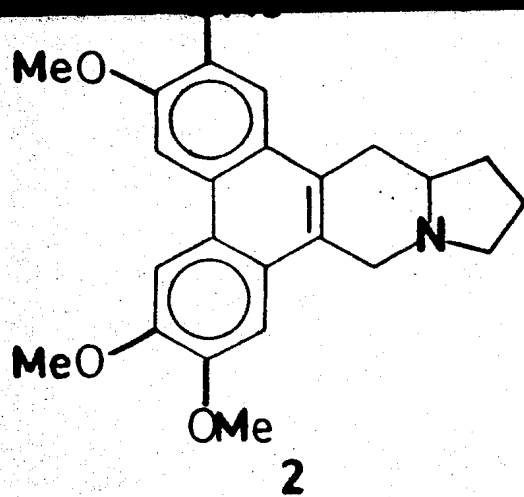
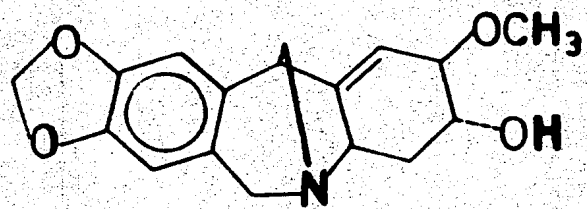
Como se ha mencionado en párrafos anteriores, para cada reacción existe un límite, lo que significa que el conseguir llegar a ciertos tipos de estructuras por empleo de métodos sencillos no siempre es posible y, en tales casos se hace necesario aplicar alguna reacción clave, con la que se consiga abreviar por lo menos, el número de pasos involucrados.

Si además de esto se logra evitar la formación de sustancias colaterales, se habrán reunido las condiciones experimentales mas convenientes y en muchas ocasiones esto será el punto de apoyo mas sólido para la conclusión de una síntesis total.

En el presente trabajo se describe y discute el proceso sintético seguido para la obtención de dos derivados que pueden servir, en un momento dado, y bajo condiciones experimentales adecuadas, como materias primas fácilmente asequibles, para la síntesis total de ciertos tipos de alcaloides, como por ejemplo la coccinina (1) y la tiloforina (2), los cuales no serán objeto de estudio inmediato en el trabajo que aquí se presenta.

Los intermediarios clave aquí sintetizados son:

- a) 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-2-ciclohexen-1-ona (3).
- b) 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-fenantroquinodimetano (4).

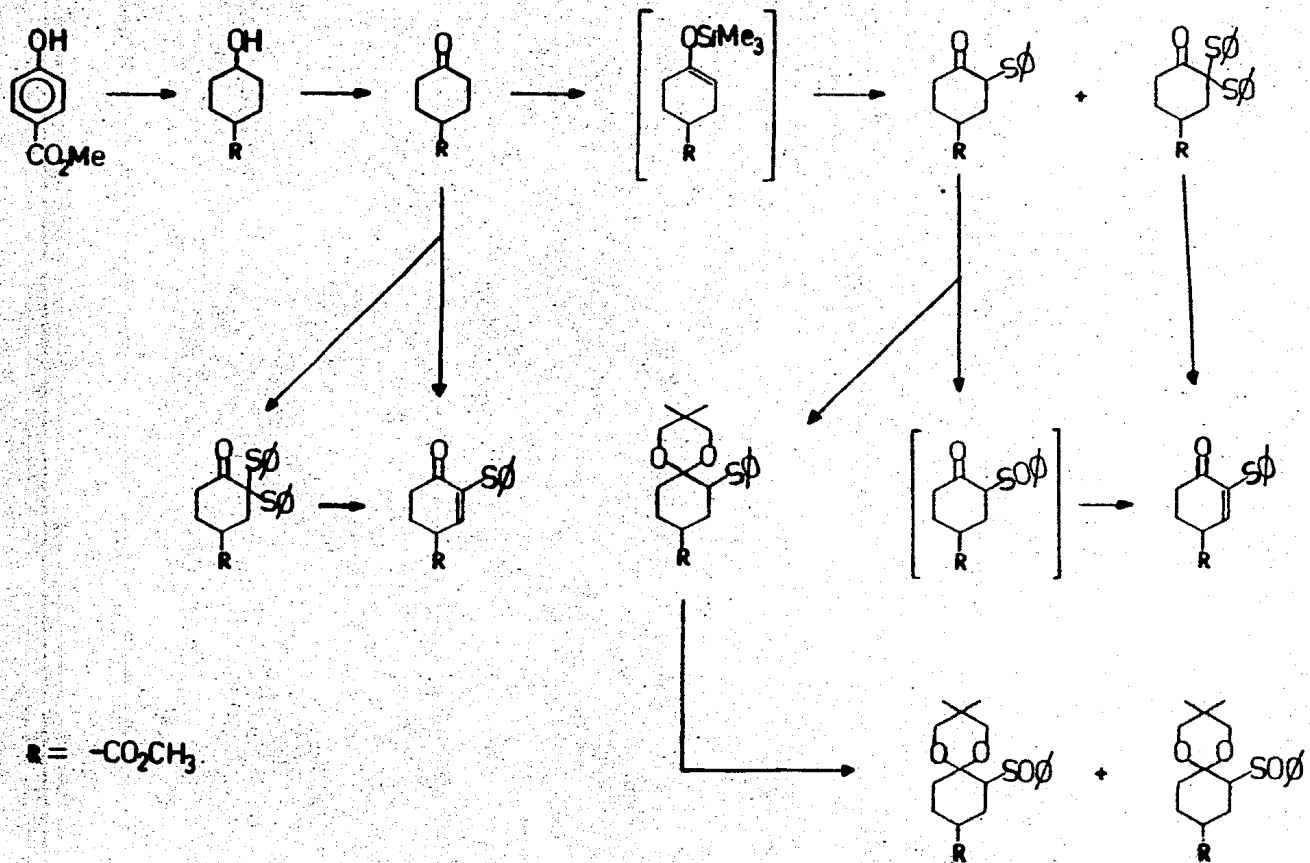


Por esta razón, consideramos necesario dividir el trabajo en dos partes intituladas respectivamente:

- A) "Estudios modelo para la Síntesis del Anillo "D" de Alcaloides de la Montanina (Amarilidaceas): Síntesis de 4-carbometoxi-2-fenil sulfenil-2-ciclohexen-1-ona".
- B) "Estudios en síntesis de Quinodimetanos Polimetoxilados: Síntesis de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-fenantroquinodimetano".

II
DISCUSSION

ESQUEMA GENERAL PART A



1. PARTE A

"Estudios Modelo para la síntesis del Anillo "D" de Alcaloides de la Montanina (Amarilidaceas): Síntesis de 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-2-ciclohexen-1-ona".

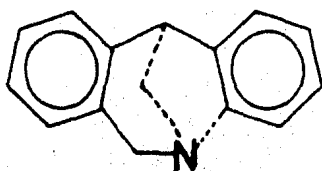
Los alcaloides son compuestos nitrogenados que se encuentran en las plantas. En su mayoría son de naturaleza básica y ópticamente activos.

La función de los alcaloides en las plantas, no se conoce a ciencia cierta, por lo que en la actualidad, esto es materia de controversia, pues son considerados como: subproductos del metabolismo en las plantas, material de reserva para la síntesis de proteínas, estimulantes de las plantas, etc.¹

La clasificación de los alcaloides, se basa en la familia de la cual se extrajeron o simplemente en sus estructura química. Numerosos alcaloides han sido aislados de plantas de la familia "Amarilidacea", especialmente de especies como: Narcisus, Crinium, Haemanthus, Galanthus, Lycoris y Nerina. Con la excepción de ismina, todos los demás alcaloides pueden considerarse derivados de un núcleo de quince átomos de carbono, dividido en dos fragmentos: Una unidad fenilmetilica (C_6-C_1) y una ciclohexiletílica o ciclohexeniletílica (C_6-C_2). También la mayoría contiene un anillo de pirrolidina simple o fusionado.²

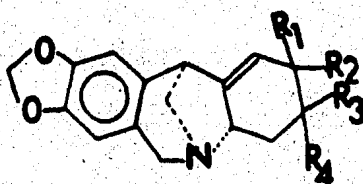
El gran número de alcaloides encontrados en la familia pueden ser atribuidos a pequeñas variaciones en la sustitución aromática, a la frecuencia de antípodas ópticos y a la variación en el grado de hidrogenación en el anillo hidroaromático.

Los alcaloides de esta familia, pueden ser clasificados dentro de varios tipos estructurales. Uno de éstos, incorporan el núcleo de la 5,11-metanomorfantridina.(5)



5

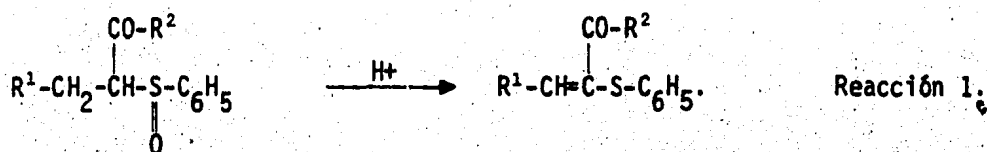
Y son conocidos como alcaloides del tipo de la Montanina.² Se ha mencionado que el objetivo de este trabajo es la síntesis de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-ciclohexen-1-ona, intermediario que mediante un proceso que no se discutirá en este trabajo, puede llegar a constituir el anillo "D" de un núcleo de 5,11-metanomorfantridina y por consiguiente formar parte de algún alcaloide del tipo de la Montanina (6,a-c).



- a) $R_1 = \text{OMe}$; $R_2 = R_4 = \text{H}$; $R_3 = \text{OH}$ montanina
- b) $R_1 = \text{OMe}$; $R_2 = R_3 = \text{H}$; $R_4 = \text{OH}$ manthidina
- c) $R_1 = \text{OH}$; $R_2 = R_4 = \text{H}$; $R_3 = \text{OH}$ pancracina

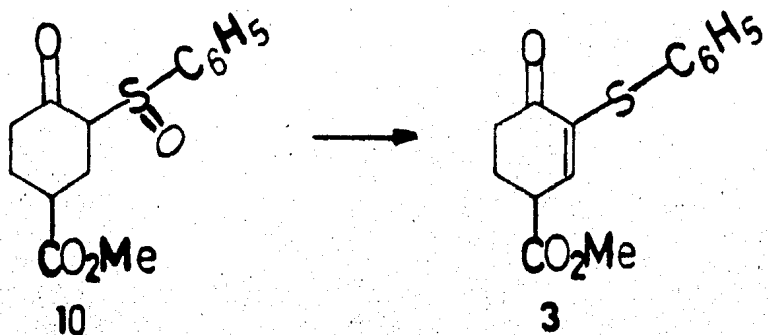
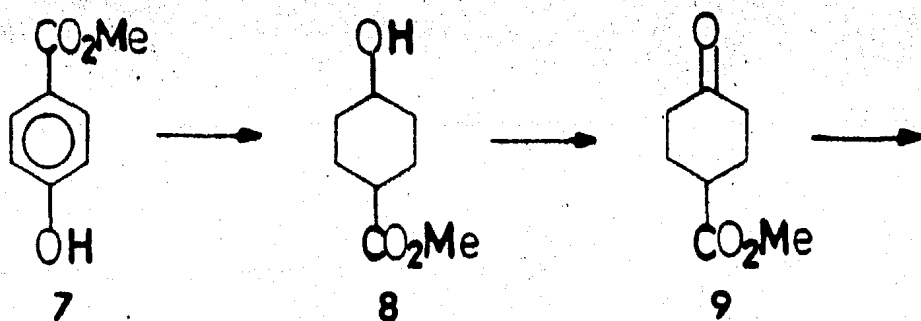
Los compuestos 2-alciltio- ó 2-ariltio-2-etilencarbonflicos, se han obtenido por conversión de los correspondientes compuestos fenilsulfinilcarbonflicos, utilizando un método que involucra un rearrreglo de Pummerer.³

Este método, acoplado con la preparación descrita⁴ de 2-fenilsulfinil-cetonas, constituye una ruta conveniente para obtener algunos de estos interesantes intermediarios. (reacción 1)



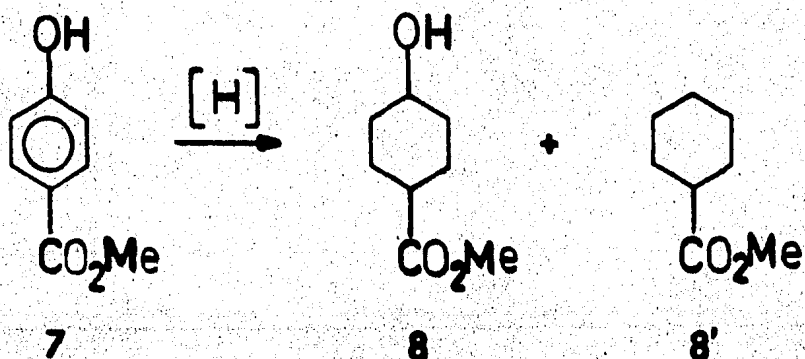
Para diseñar la ruta sintética, y tomando en cuenta las consideraciones antes hechas, se pensó en un precursor capaz de dar fácil acceso al compuesto fenilsulfinilcarbonflico adecuado para nuestra síntesis (10). Este precursor podría ser la cetona cíclica, correctamente funcionalizada en la posición conveniente para nuestros fines, ésto es en la posición 4 (9).

Debido a que esta ciclohexanona no es asequible comercialmente, se pensó en obtenerla a partir del ciclohexanol correspondiente (8), el cual a su vez podría provenir por hidrogenación del éster aromático indicado (7); por lo tanto la ruta sintética originalmente propuesta es la siguiente:



Como se observa en el esquema, nuestra materia prima fue el éster metílico del ac. p-hidroxibenzoico (7) el cual nos produjo el 4-carbomoxiciclohexanol (8) por reducción catalítica.⁵

Se ha visto que cuando la reducción se lleva a cabo en la forma descrita en la literatura, usando óxido de platino en ácido acético glacial, el alcohol (8) se obtiene con una considerable cantidad del producto de hidrogenólisis (8') y el rendimiento es de 30-40%.⁶



Un número de variaciones en el proceso de hidrogenación, sugeridas por Kay y Matthews,⁷ utilizando rodio en alúmina al 5% ($\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 5%) como catalizador y etanol como disolvente a presiones del orden de 3 atm., resulta en un 80% de rendimiento del alcohol (8) y relativamente poco producto de hidrogenólisis.

El alcohol se obtiene como un líquido incoloro, que puede ser utilizado sin mayor purificación. Este alcohol se caracterizó espectroscópicamente, obteniendo los siguientes resultados.

Espectro I.R. (película): muestra una banda ancha entre 3550-3300 cm^{-1} debida a la vibración de tensión simétrica (ν_s) de la ligadura -O-H, 2980-2850 cm^{-1} doblete debido a las vibraciones de tensión (ν_{as}) de la lig. -C-H de alcanos; 1460 cm^{-1} vibración de flexión de ligadura -C-H alifático 1740 cm^{-1} banda muy intensa ocasionada por la vibración

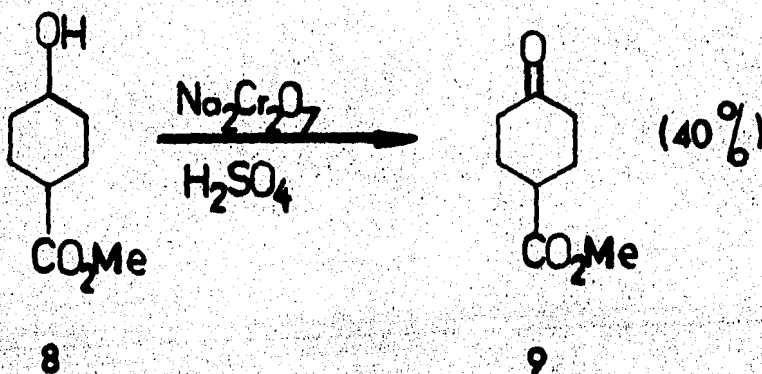
de tensión C=O de éster.

Espectro RMP (CDCl_3) en δ 3.85, presenta un triplete con constante de acoplamiento (J) de 5 Hz que integra para 1H y que fue asignado al protón de C-1; 3.67, singlete que integra para 3H que corresponden al metilo de éster; 2.4, triplete doble que integra 1H, $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$, asignado al hidrógeno en C-4, en 1.95 aparece un triplete doble con $J_1=5\text{Hz}$, $J_2=9\text{Hz}$ que integra para 4H esta señal fue asignada a protones en C-2 y C-6.

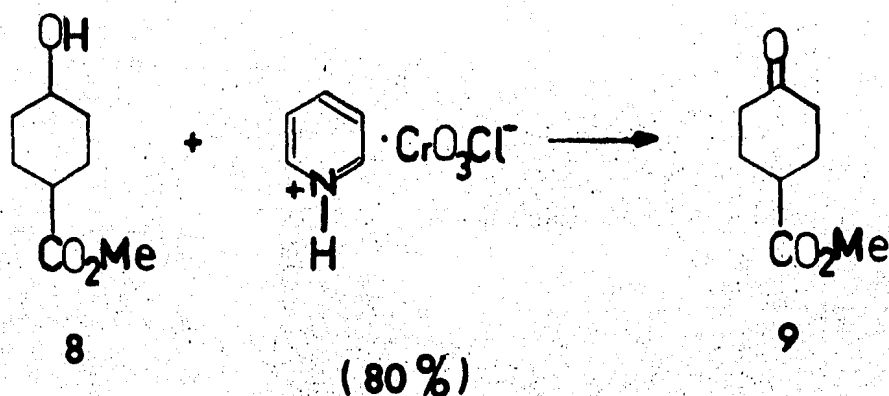
Las asignaciones hechas, se corroboraron por medio de la técnica de doble resonancia, ya que al irradiar la señal en 1.7, se simplifica la señal en δ 1.95 y la señal en δ 3.85, aparece como un singlete.

Como se mencionó anteriormente, el alcohol obtenido en la reacción No. 1, se utiliza sin purificación previa y se oxida directamente para obtener la cetona (9), 4-carbometoxi-ciclohexanona.

Cuando la oxidación se hizo por medio del sistema de dos fases descrito por Brown y Garg,⁵ se obtuvo la cetona en un 40% de rendimiento (las técnicas se encuentran detalladas en la parte experimental).



En vista del resultado obtenido en esta reacción, la oxidación del alcohol (8), se intentó utilizando el reactivo clorocromato de piridinio⁶ ($C_5H_5NH:CrO_3Cl$), que es un reactivo muy estable y muy versátil para la oxidación de alcoholes, esta reacción se llevó a cabo en cloruro de metileno a temperatura ambiente, el rendimiento obtenido para ésta fue de 80 %.



La 4-carbometoxi-ciclohexanona obtenida, se purifica por destilación, temperatura de ebullición 118°C/1.5 mmHg. y se obtiene como un líquido espeso e incoloro, sus datos espectroscópicos son los siguientes:

Espectro I.R. (película): muestra dos bandas intensas en 1745 y 1725 cm^{-1} características de vibraciones de tensión simétrica (vs) de ligaduras C=O, asignadas la primera al éster y la segunda a la ciclohexanona, se observan también bandas anchas e intensas entre 1020 y

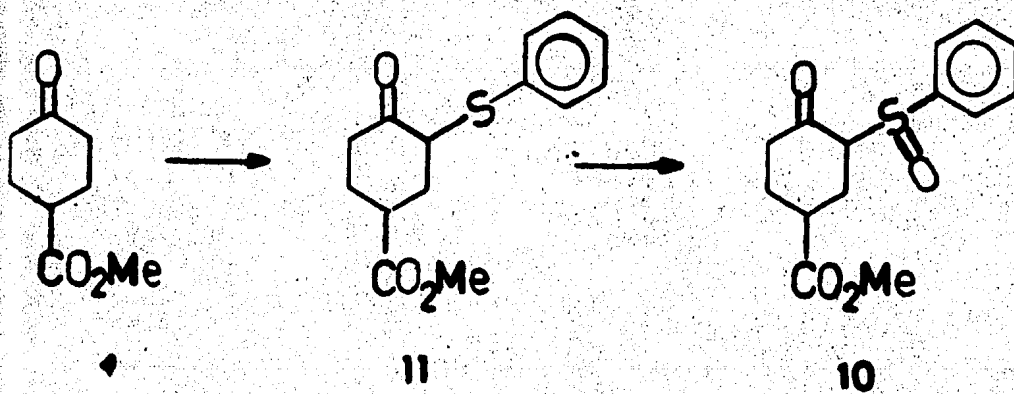
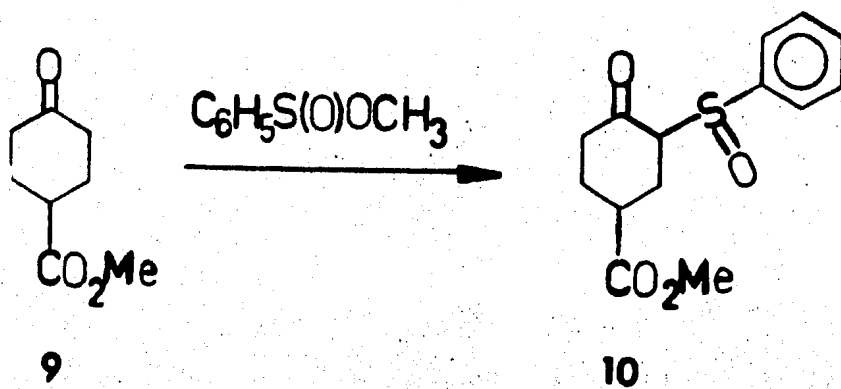
1210 cm^{-1} , asignadas a la vibración de tensión asimétrica (uas) de la ligadura C-O-C de éster.

Espectro r.m.p. (CDCl_3); desapareció la señal en δ 3.85 que era debida al protón de C-1 en el alcohol, δ 3.65 singulete que integra 3H, debido al metilo de éster, los 9 hidrógenos del ciclo, aparecen agrupados en las señales entre 1.5 y 3.

El siguiente paso en nuestro esquema sintético, consistía en llevar a cabo la reacción de sulfinilación. En la literatura⁴ se indica que esta reacción, procede utilizando bencensulfinato de metilo e hidruro de sodio en cantidades equimolares entre sí, y en ligero exceso con respecto a la cetona (1.2:1eq).

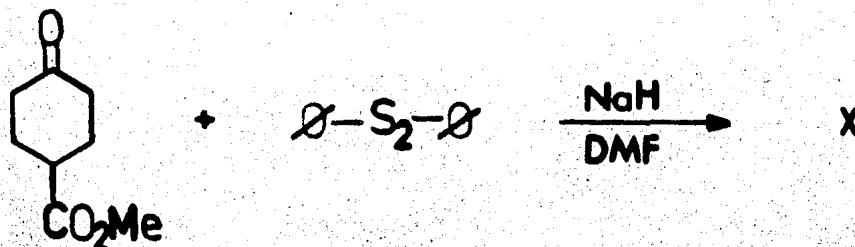
El bencensulfinato de metilo no es un reactivo que se adquiere comercialmente y su preparación presentaba algunas dificultades de tipo práctico, tales como la falta de reactivos necesarios para su preparación.⁹ Debido a estas circunstancias, se hizo necesario efectuar una modificación a la ruta sintética propuesta inicialmente, la modificación consistió en lo siguiente:

Se pensó en la posibilidad de obtener el β -cetotioéter apropiado (11) y posterior oxidación al β -ceto-fenilsulfóxido correspondiente (10).^{10,11}

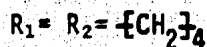
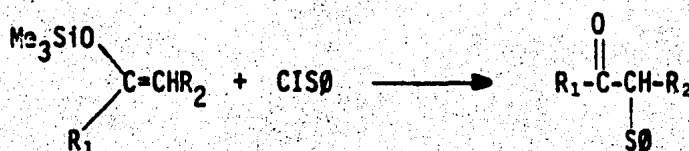


El compuesto 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-ciclohexanona (11), se intentó preparar por reacción entre la 4-carbometoxi-ciclohexanona (9) y el reactivo sulfenilante difenil-disulfuro en presencia de hidruro de sodio, obteniéndose en este caso resultados negativos.

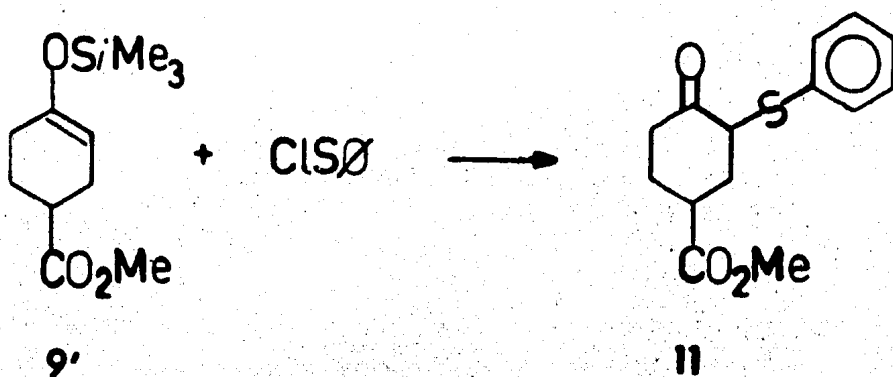
Se piensa que durante esta reacción posiblemente se obtienen productos de condensación aldólica, Claisen etc. aunque no podemos asegurar nada definitivo acerca de la naturaleza química de la mezcla de reacción observada por cromatografía en capa fina.



Se ha reportado, que los β -cetosulfuros, pueden ser sintetizados vía la adición de cloruro de sulfenilo a éteres trimetilsililalquénlicos, los cuales pueden ser utilizados como equivalentes sintéticos de enoles.^{1,2}



Pasándonos en esta consideración, se propuso la síntesis de la cetona sulfenilada (11), por adición de cloruro de sulfenilo ($\text{ClS}\text{C}_6\text{H}_5$) al éter-enol de silicio de la 4-carbometoxiciclohexanona (9').

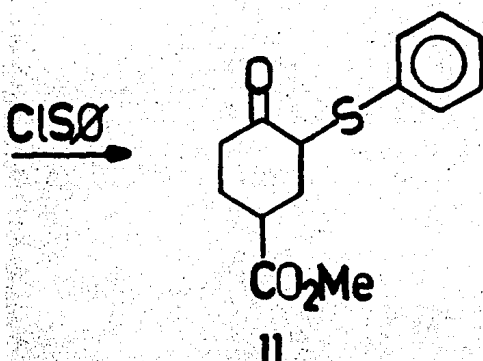
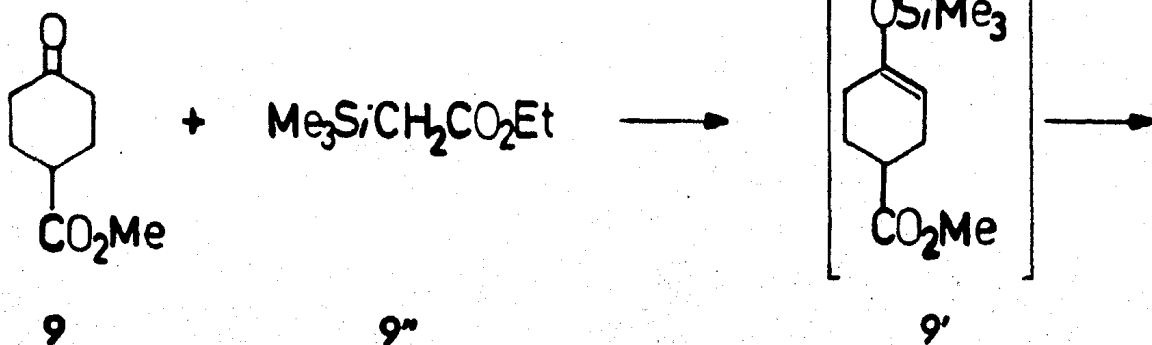


A su vez el 4-carbometoxi-1-trimetilsililoxiciclohexeno (9') se obtiene mediante un procedimiento operacionalmente simple que procede bajo condiciones neutras y permite fácil aislamiento del producto puro bajo condiciones no acuosas.¹³ El fundamento de esta reacción es el siguiente.

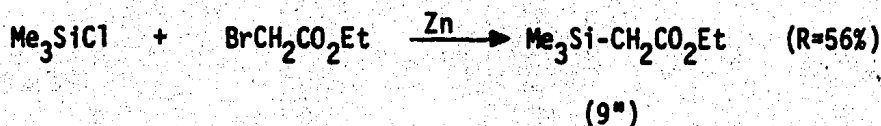
En presencia de una cantidad catalítica de TBAF (fluoruro de n-tetrabutylamonio) y en presencia de ETSA (trimetilsililacetato de etilo), se obtienen a partir de cetonas, los éteres-enol de silicio correspondientes en altos rendimientos. La reacción procede fácilmente a temperaturas alrededor de 25°C y esencialmente en ausencia de solvente, la cantidad de catalizador TBAF, es pequeña (0.003 eq.).

Por lo tanto, la reacción total de sulfenilación, consistió en

formar el éter-enol de silicio de la 4-carbometoxiciclohexanona y adicio-
nar a éste el reactivo sulfenilante cloruro de sulfenilo.¹⁷



Para llevar a cabo la reacción de siliación, fue necesario prepara-
rar el reactivo siliante ETSA (9'') el cual se obtuvo por reacción
entre trimetilclorosilano y bromoacetato de etilo con zinc, bajo las
condiciones de Reformatsky.¹⁴ El compuesto ETSA se obtuvo como un lí-
quido incoloro de olor agradable con temperatura de ebullición = 76-77°C/
77°C/40 mmHg.



El trimetilsililacetato de etilo, se caracterizó espectroscópicamente, obteniéndose los siguientes resultados.

Espectro I.R. (película): en 1730 cm^{-1} , muestra una banda intensa, originada por la vibración de tensión de la ligadura C=O de éster; 2960 cm^{-1} , banda característica debida a la vibración de tensión de la ligadura C-Si; 1420 cm^{-1} banda característica debida a la vibración de flexión (δ) C-Si; 1260 cm^{-1} , balanceo de ligadura C-Si; 850 y 700 cm^{-1} , vibración de tensión C-Si-C.

Espectro r.m.p. (CDCl_3); presenta un sistema A_3X_2 en δ 1.1 y 3.95 con $J=7.5$ Hz. debida al éster etílico; δ 1.75 singulete que integra para 2H, asignado a protones de metileno α a carbonilo. δ 0.15 singulete que integra para 9H, asignado a protones de metilos unidos a silicio.

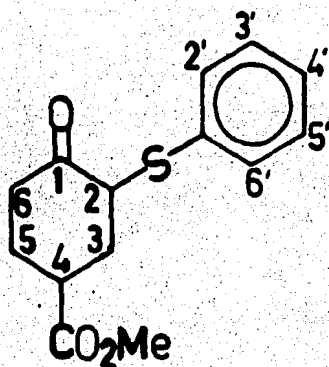
Una vez obtenido el reactivo sililante, se procedió a efectuar la reacción de sililación para obtener el intermediario (9'), el cual no se aisló y se hizo reaccionar directamente con el reactivo sulfenilante (2 eq.) en diclorometano a temperatura de -78°C , el crudo de reacción, se purificó por cromatografía en columna, obteniendo una gran cantidad de difenildisulfuro el cual puede utilizarse para obtener mas cloruro de sulfenilo.¹⁷

El producto de la reacción se obtuvo en buen rendimiento (90%) en forma de un aceite transparente, los datos espectroscópicos de este intermediario, son los siguientes.

Espectro I.R. (película): entre 3100 y 3000 cm^{-1} , aparece una banda poco intensa originada por las vibraciones de tensión de la ligadura C-H de hidrocarburo aromático; el compuesto obtenido sigue originando las bandas intensas en 1745 y 1725 cm^{-1} ocasionadas por las

vibraciones de tensión de la ligadura C=O de éster y de cetona y esta vez aparecen bandas en 750 y 690 cm^{-1} ocasionadas por la vibración de flexión fuera del plano de la ligadura C-H de compuestos aromáticos, estas bandas son características de bencenos monosustituídos.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): En base al espectro I.R. obtenido y debido a que éste producto mostraba un alto grado de pureza observado por cromatografía en capa fina, se esperaba obtener un espectro de resonancia bastante claro, encontrando con sorpresa que éste mostraba señales que aparentemente se debían a impurezas del mismo, y notando que la integración del espectro no resultaba correcta, a continuación se indican los resultados obtenidos en este espectro.



en δ 7.7, aparece una señal múltiple asignada a los protones de C-2' y C-6' del anillo bencénico; en δ 7.35, aparece otra señal múltiple con

integración mayor que la anterior, señal asignada a los protones de C-3', 4' y 5' del anillo aromático; δ 3.9, multiplete con integración mínima asignado al protón del C-2 del anillo saturado; en δ 3.65, aparece un singulete que se pensó era causado por alguna impureza, ya que en δ 3.6, se encuentra un singulete de intensidad mayor que fue asignado a los protones del metilo de éster; por último entre δ 3.3 y 1.5, aparece un grupo de señales asignadas a los hidrógenos del anillo ciclohexánico.

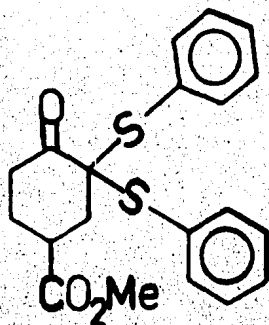
Como se mencionó anteriormente, la integración del espectro de resonancia magnética, no resultaba correcta, por lo que se intentó purificar el producto obtenido por destilación. Sin embargo el resultado de este intento, no fue satisfactorio ya que el producto se descompuso.

Los resultados obtenidos, nos obligaron a repetir una vez mas este último experimento, el cual realizamos bajo las mismas condiciones que el anterior, obteniendo resultados casi idénticos, es decir, se obtuvo nuevamente un aceite transparente. Pero en esta ocasión, se observó que en el matraz que contenía el producto crudo de reacción, se formaban unos cristales pequeñísimos, por lo que se intentó la cristalización del producto, obteniendo en esta ocasión resultados muy satisfactorios, ya que se logró aislar un sólido cristalino de color blanco con temperatura de fusión = 110-11°C, quedando en las aguas madres un aceite transparente, el sólido obtenido, se caracterizó espectroscópicamente, los resultados obtenidos son los siguientes.

Espectro I.R. (pastilla KBr): muestra una banda de poca intensidad entre 3100 y 3000 cm^{-1} originada por las vibraciones de tensión de ligaduras C-H de compuestos aromáticos; en 1745 y 1725 cm^{-1} , muestra dos señales intensas ocasionadas por las vibraciones de tensión de ligaduras C=O de éster y de cetona respectivamente; señales en 750 y 690 cm^{-1} ,

ocasionadas por la vibración de flexión fuera del plano de ligaduras C-H de compuestos aromáticos, características de bencenos monosustituidos.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): este espectro resultó mucho mas simple que el obtenido en el experimento anterior, en δ 7.6, muestra una señal múltiple que integra para 4H; δ 7.3, multiplete que integra para 6H; δ 3.6, singulete que integra para 3H; por último, las señales entre δ 3.3 y 1.5, integran para 7H; basándonos en estos resultados, se propuso la siguiente estructura α,α -disulfenilada para este compuesto.



12

Una vez determinada la estructura del producto anterior, se pensó que el producto monosulfenilado permanecía en el aceite, ya que por cromatografía en capa fina, se vió que el sólido disulfenilado y el aceite

residual, presentaban idéntico Rf., por lo que se procedió a intentar una vez mas la destilación de este último, y nuevamente se obtuvieron resultados positivos, el aceite presentó Temp. de ebullición= 145°C/ 1 mm Hg., sus datos espectroscópicos, son los siguientes:

Espectro I.R. (película): muestra esencialmente las mismas señales que el producto α,α -disulfenilado.

Espectro r.m.p. (CDCl_3); centrada en δ 7.25, aparece una señal múltiple que integra para 5H, esta señal fue asignada a los protones del anillo bencénico; δ 3.85, muestra un triplete con $J = 5$ Hz, que integra para 1H, esta señal fue asignada al protón del C-2 del anillo ciclohexánico; δ 3.65, singulete que integra para 3H, asignado a protones del metilo de éster; en δ 2.95, aparece una señal múltiple que integra para 2H, la cual fue asignada a los hidrógenos del C-6; en δ 2.5, aparece un triplete doble con $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, que integra para 1H y que fue asignado a protón en C-4; δ 2.3 aparece un doblete doble con $J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 5$ Hz que integra para 2H, asignado a protones en C-3; por último en δ 1.95, aparece un multiplete que integra para 2H, asignado a hidrógenos en C-5.

Al analizar los resultados obtenidos hasta este momento, se vió que el producto α,α -disulfenilado, se obtenía en igual proporción que el producto monosulfenilado (11), llegando a la conclusión de que esto era causado por el exceso de reactivo sulfenilante utilizado, por lo que se decidió repetir esta reacción, utilizando únicamente un equivalente de reactivo sulfenilante y siguiendo el mismo procedimiento que en las reacciones anteriores.

Este experimento nos produjo el producto esperado en un rendimiento de 70 %, y en esta ocasión, se obtuvieron pequeñas cantidades del

producto de disulfenilación (12).

Después de encontrar las condiciones que se consideraron las mejores para esta reacción, el siguiente paso en nuestro esquema sintético consistía en oxidar el β -cetotioéter obtenido (11), al β -cetosulfóxido correspondiente.^{10, 11}

Esta reacción se llevó a cabo utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA) y peryodato de sodio (NaIO_4), como agentes oxidantes.¹⁵

La oxidación con mCPBA se efectuó siguiendo el procedimiento que a continuación se describe:

A una cantidad conocida de sulfuro, disuelto en diclorometano seco enfriada a -78°C y bajo atmósfera inerte, se adiciona una cantidad equivalente de oxidante disuelta en diclorometano, la reacción se lleva a cabo en un corto periodo de tiempo.

Oxidación con peryodato:

A una cantidad conocida de sulfuro disuelto en metanol y enfriado a 0°C se agrega una cantidad equivalente de peryodato de sodio disuelto en la mínima cantidad de agua la reacción se efectúa en un corto periodo de tiempo.

En las dos reacciones anteriores, se obtuvieron resultados similares obteniendo mezcla aceitosa que no se pudo purificar por destilación, ni por cromatografía, ya que era un producto sumamente inestable y de rápida descomposición.

Ante la imposibilidad de aislar este intermediario se decidió

Llevar a cabo la siguiente reacción, utilizando el producto crudo obtenido de la reacción de oxidación, la cual se repitió utilizando peryodato de sodio, el procedimiento seguido, fue el siguiente: Al producto crudo obtenido de la reacción de oxidación, disuelto en diclorometano seco y bajo atmósfera inerte, se adiciona una cantidad equivalente de anhídrido acético y una cantidad catalítica de ác. metansulfónico a Temperatura ambiente,³ la mezcla de reacción se dejó en reposo durante 16 hrs. la reacción total procedió con 76 % de rendimiento, el producto obtenido se purificó por cromatografía y se caracterizó espectroscópicamente.

Sus datos espectroscópicos son los siguientes:

Espectro I.R. (película): en 1750 y 1685 cm^{-1} , muestra dos bandas intensas originadas por las vibraciones de tensión de ligaduras C=O de éster y de cetona α,β -insaturada respectivamente en 1600 cm^{-1} , muestra una banda de intensidad media causada por las vibraciones de tensión de ligaduras C=C de hidrocarburos aromáticos y vinílicos, aparecen bandas en 750 y 690 cm^{-1} , características de vibraciones de flexión de bencenos monosustituídos.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): centrada en δ 7.3, aparece una señal múltiple que integra para 5H, la cual fue asignada a hidrógenos de anillo bencénico; en δ 6.35, aparece un doblete característico de un sistema AX con $J= 6\text{ Hz}$, que integra para 1H asignado a hidrógeno en C-3; δ 3.6, singulete que integra 3H, debido a metilo de éster; en δ 3.35, aparece un triplete doble que corresponde a la segunda parte del sistema AX, $J= 6\text{ Hz}$, señal originada por hidrógeno en C-4, al irradiar esta señal, se simplifica el doblete en 6.35, apareciendo como un sigulete, lo que corrobora las asignaciones hechas; entre 3.3 y 1.5 ppm, aparecen

dos grupos de señales múltiples que en conjunto integran para los 4H restantes del anillo ciclohexánico.

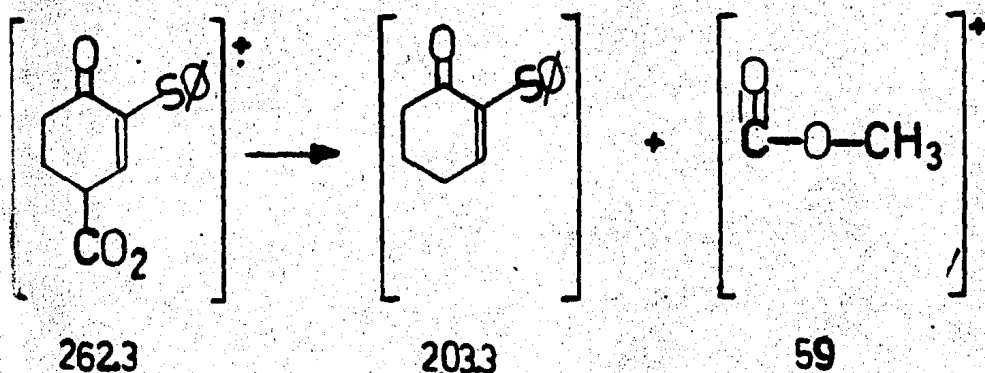
Espectro U.V. (MeOH): λ_{max} . 300 nm. ϵ max. 7743.69 lt mol⁻¹
log. ϵ 3.88

Espectro de masas: aparece el ión molecular M⁺ 262.3 que en este caso coincide con el pico base 100 % (Mo. calculado 262.32)

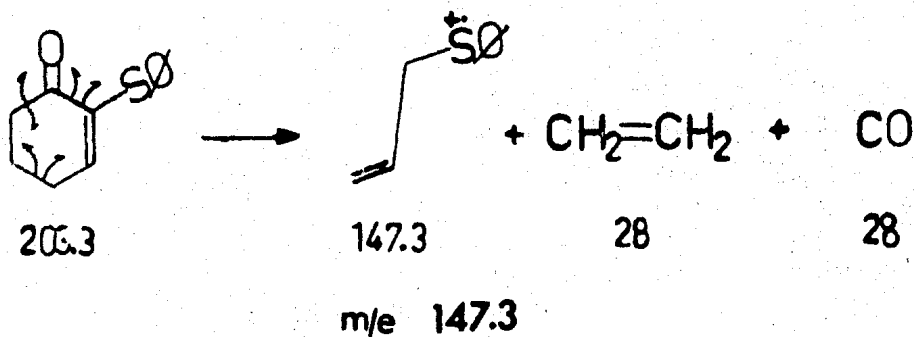
M + 1= 263 con abundancia relativa 17.07 (calculado 16.19 %)

M + 2= 264 con abundancia relativa 7.3 (calculado 5.62 %)

Las fragmentaciones observadas en este espectro, concuerdan con las esperadas en teoría, a continuación se indican únicamente las que se consideran ilustrativas de esto, y que son las más importantes en el espectro.



m/e 203.3



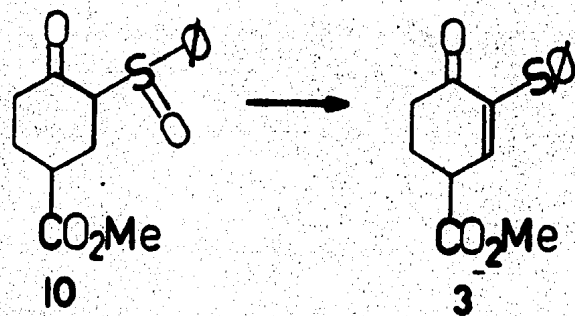
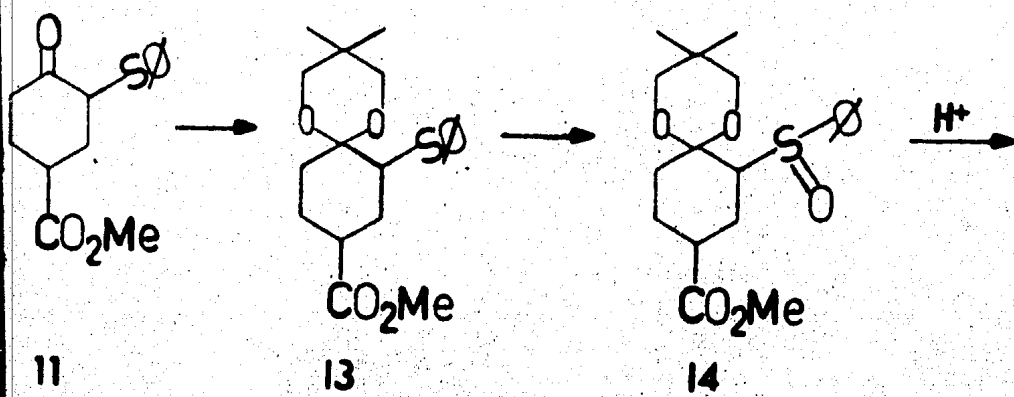
En esta etapa de nuestro trabajo experimental y pensando en las futuras reacciones que se llevarían a cabo con la enona sintetizada por nosotros (3), y que como se ha mencionado anteriormente, no serán objeto de discusión en este trabajo, se hacía una prueba para proteger el grupo funcional ceto en la 4-carbometoxi-2-fenilsulfenilciclohexano (11), al someterla con 2,2-dimetil-1,3-propandiol (neopentilglicol) y catálisis ácida el producto de reacción fue un sólido cristalino con $T_f = 82-83^\circ\text{C}$ el representado por la estructura (13). A continuación se indican los datos espectroscópicos obtenidos durante la caracterización del mismo.

Espectro I.R. (KBr): $3100-3000 \text{ cm}^{-1}$ bandas de tensión simétrica de ligaduras C-H aromática, 2960 y 2870 cm^{-1} doblete debido a vas y us de ligadura C-H de alcano, 1735 cm^{-1} banda intensa originada por us de ligadura C=O de éster, en 1600 y 1450 cm^{-1} , bandas de vibración de

ligaduras C=C de anillo bencénico; 1470 cm^{-1} y 1370 cm^{-1} bandas de deformación asimétrica de C-H alifático; 1170 cm^{-1} , 1140 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} bandas características de absorción de C-O-C-O-C de cetales; 750 y 690 cm^{-1} bandas debidas a la vibración de flexión fuera del plano de ligadura C-H aromático característica de bencenos monosustituídos.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): centrado en δ 7.45 aparece una señal múltiple que integra 2H, asignado a protones de C_2 y C_6 de anillo bencénico; δ 7.25 multiplete que integra 3H asignado a protones C_3 , C_4 y C_5 de anillo aromático, en δ 3.85, aparece un triplete que integra 1H asignados a protón en C-2 de anillo ciclohexánico; δ 3.55 singulete que integra 3H, asignado a metilo de éster; δ 3.45 singulete que integra 4H asignado a protones de metilenos de cetal; centrado en δ 2.8, aparece un multiplete que integra 1H, asignado a protón en C-4 de anillo ciclohexánico, entre δ 2.2 y 1.8 aparece un grupo de señales que en conjunto integran para los 6 protones restantes de anillo ciclohexánico; en δ 1.0 y 0.9 aparecen dos singuletes que integran para 3H cada uno señales asignadas a grupos metilo de cetal.

Al mismo tiempo que se llevaba a cabo la reacción de cetalización de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfenilciclohexanona (11), se vió que ésta era inestable y por lo tanto descomponfa con cierta rapidez, mientras que su acetal (13) resultó ser estable y por lo tanto se optó por cetalizar todo el material con que se contaba, esta reacción se lleva a cabo con buenos rendimientos > 90%. Estos resultados nos obligaron a pensar en la posibilidad de generar la enona final (3) a partir del cetal (13) según las transformaciones que se muestran en el siguiente esquema.



La oxidación del cetal sulfenilado (13) se efectuó utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico por una parte y metaperyodato de sodio por otra. En ambos casos la reacción se llevó a cabo en unos minutos y con resultados idénticos y que a continuación se indican. Se obtuvieron dos productos en una relación 2:1, que se denominarán A y B, respectivamente. La caracterización de éstos, se hizo por métodos espectroscópicos.

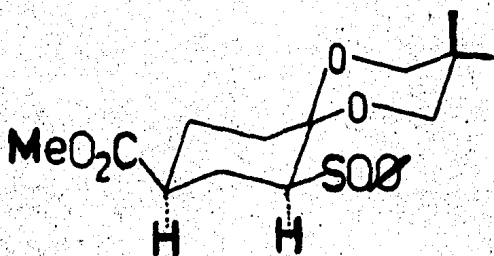
(B) espectro I.R. (CHCl_3): 3060 cm^{-1} vs C-H aromático; 2960 y 2870 cm^{-1} , doblete de *vas* y *us* de alcanos; 1735 cm^{-1} , banda intensa debida a la vibración de tensión de ligaduras C=O de éster; 1580 y 1450 cm^{-1} , vibraciones de la ligadura C=C del anillo aromático; 1480 y 1370 cm^{-1} , bandas debidas a la deformación asimétrica y simétrica de ligaduras C-H de alcanos; 1180 , 1120 y 1100 cm^{-1} , bandas características de vibración C-O-C-O-C de cetales; 1040 cm^{-1} , banda de intensidad media debida a la vibración de tensión de ligaduras S=O; 750 y 690 cm^{-1} , bandas originadas por las vibraciones de flexión fuera del plano de ligaduras C-H de compuestos aromáticos, características de bencenos monosustituídos.

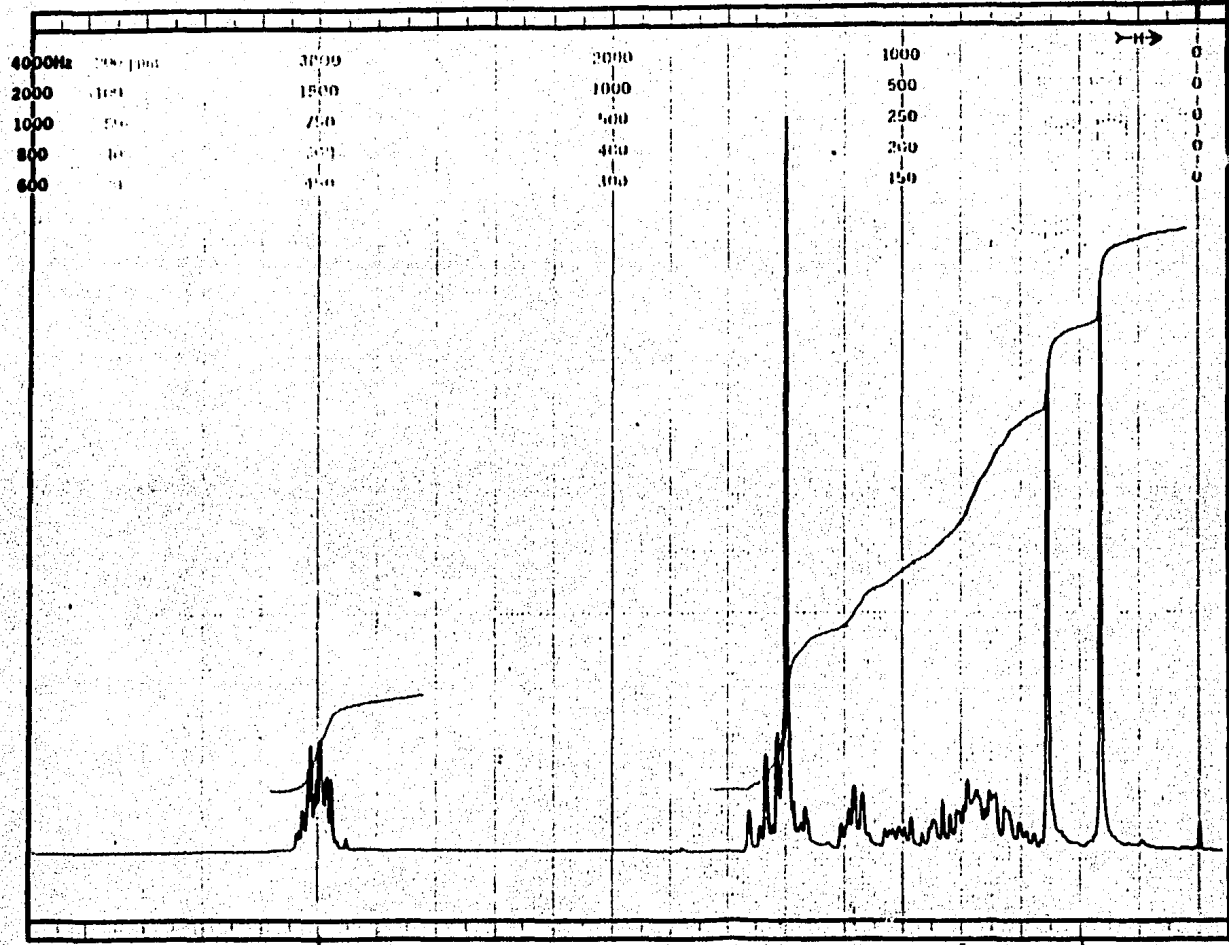
Espectro r.m.p. (CDCl_3); centrada en δ 7.7 aparece una señal múltiple que integra 2H, asignada a protones de las posiciones 2 y 6 del anillo bencénico; en δ 7.5, aparece otra señal múltiple que integra 3H, asignada a los protones 3, 4 y 5 del anillo bencénico; en δ 3.75 y 3.55, se observa un sistema AB con $J=11\text{ Hz}$ asignado a protones de metileno en posición 4; en δ 3.65, asignado a protones de metilo de éster, aparece un singulete; sobrepuesto con las dos señales anteriores, se encuentra la señal originada por los hidrógenos del metileno en posición 2; centrada en δ 3.3 aparece un doblete doble con $J_1=10\text{ Hz}$ y $J_2=4\text{ Hz}$ que integra 1H, esta señal fue asignada al hidrógeno en posición 7 (base de

sulfóxido); centrada en δ 3, aparece una señal doble-doble con $J_1=10$ Hz y $J_2=4$ Hz que integra 1 H señal asignada a protón axial del carbono en posición 9; centrado en δ 2.55, aparece un doblete de doblete de dobletes que integra 2H y que fue asignado a protones axiales de carbonos 8 y 10, el resto de los protones del anillo ciclohexánico, se encuentran agrupados en las señales que se encuentran entre δ 2.2 y 1.35 ppm; en δ 1.3 y 0.9, aparecen dos señales simples que integran para 3H c/u, que fueron asignadas a hidrógenos de metilos en posición 3.

Espectro de masas, m/e (int. relativa, fragmentación); aparece el ión molecular $M^+=366.2$ (5); $M + 1=367.2$ (1.4) y $M + 2=368.2$ (0.4); 241.2 (100, $M^+-C_6H_5SO$); 155.1 (65.5, $M^+-C_5M_{10}O$); 95.1 (58.2, $M^+-C_2H_3O_2-H$); 69.2 (62.4, $M^+-C_2H_2$).

En base a los resultados espectroscópicos obtenidos se llegó a la conclusión de que el compuesto "B", era el producto esperado (9-carbometoxi-3,3-dimetil-8-fenilsulfinil-1,5-dioxospiro-5,5-undecano).





FT-90A SPECTRUM NO. 485
 OPERATOR TC DATE 1/10/82
 NUCLEUS ¹³C FREQUENCY _____
 SYNTHESIZER SETTINGS _____
 EXPERIMENT NAME _____
 FILE NAME _____
 SAMPLE J. S. ...

- pulse Page X

LOCK INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL _____
 SPIN RATE _____ rpm TEMP °C _____
 INSERT _____ mm

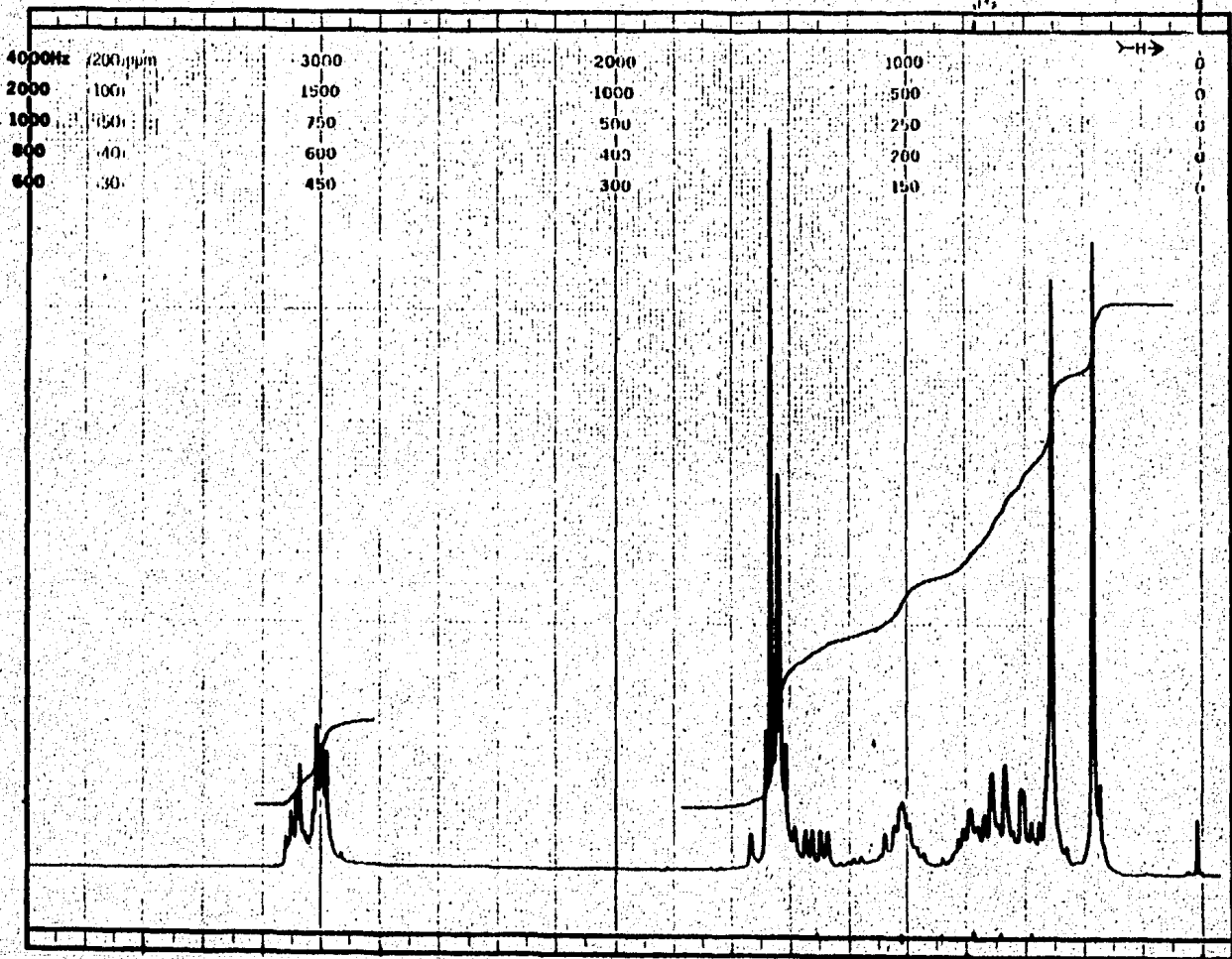
ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) 15000 Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) 15
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec.
 PULSE WIDTH (PW) _____ sec.
 PULSE DELAY (PD) _____ sec.
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____

DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ MHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ Sec.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____ Hz
 REFERENCE LINE (RL) _____





4000Hz (200 ppm)
 2000 100
 1000 50
 800 40
 600 30

3000
 1500
 750
 600
 450

2000
 1000
 500
 400
 300

1000
 500
 250
 200
 150

FT-80A SPECTRUM NO. 111
 OPERATOR _____ DATE _____
 NUCLEUS _____ FREQUENCY _____
 SYNTHESIZER SETTING _____
 EXPERIMENT NAME _____
 FILE NAME _____
 SAMPLE _____

LOCK INTERNAL EXTERNAL
 LOCK SIGNAL _____
 SPIN RATE _____ rps. TEMP _____ °C
 INSERT _____ mm

ACQUISITION
 SPECTRAL WIDTH (SW) _____ Hz
 NO. OF TRANSIENTS (NT) _____
 ACQUISITION TIME (AT) _____ sec.
 PULSE WIDTH (PW) _____ sec.
 PULSE DELAY (PD) _____ sec.
 DATA POINTS (DP) _____

TRANSMITTER OFFSET (TO) _____
 HIGH FIELD _____ LOW FIELD _____
 RECEIVER GAIN (RG) _____

DECOUPLER MODE (DM) _____
 DECOUPLER OFFSET (DO) _____
 NOISE BANDWIDTH (NB) _____ kHz
 ACQUISITION MODE (AM) _____

DISPLAY
 SENS. ENHANCEMENT (SE) _____ sec.
 WIDTH OF PLOT (WP) _____ Hz
 END OF PLOT (EP) _____ Hz
 WIDTH OF CHART (WC) _____ Hz
 END OF CHART (EC) _____ Hz
 VERTICAL SCALE (VS) _____
 REFERENCE LINE (RL) _____



(A): Durante la caracterización de este compuesto, se presentaron algunos aspectos interesantes que se discutirán enseguida.

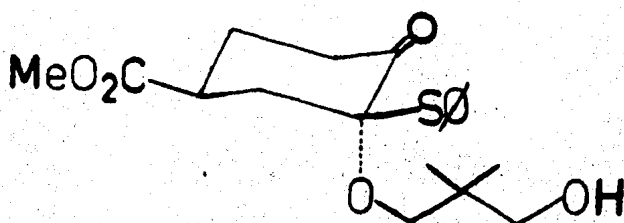
Espectro I.R. (KBr): presentó esencialmente las mismas señales que el producto "B", aunque en 1735 y 1725 cm^{-1} , aparecía una señal "doble" intensa que nos hizo pensar en la posibilidad de tener dos grupos carbonilo diferentes en la molécula; entre 3550 y 3300 cm^{-1} aparece una señal ancha que nos obligó a pensar en la posibilidad de un grupo $-O-H$ en nuestro compuesto.

El espectro de resonancia magnética de protón efectuado en aparato de 80 MHz ., presentó las siguientes señales: centrada en $\delta\ 7.5$, muestra una señal múltiple que integra para $5H$, señal asignada a protones del anillo bencénico; centrada en $\delta\ 3.55$ aparece una señal múltiple que se superpone con una señal simple en $\delta\ 3.5$, estas señales en conjunto integran $7H$, de los cuales tres son asignados a grupo metilo de éster y los restantes cuatro a dos posibles grupos metileno; centrada en $\delta\ 2.9$, aparece una señal múltiple que integra para $2H$; centrado en $\delta\ 2.5$, aparece otro múltiple que integra $1H$ y entre $\delta\ 2.4$ y 1.3 , aparece un grupo de señales que en conjunto integran $6H$, por último en $\delta\ 1.26$ y 0.82 ppm aparecen dos señales simples que integran $3H$ c/u y que fueron asignadas a dos grupos metilo.

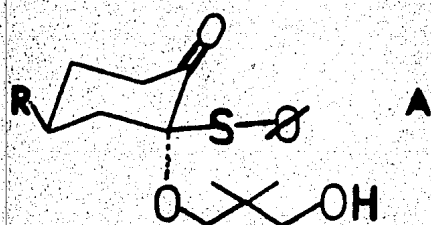
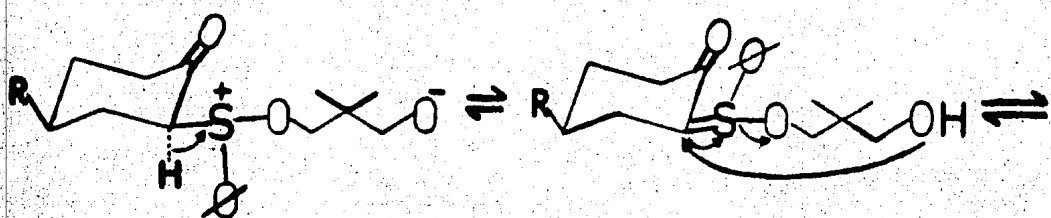
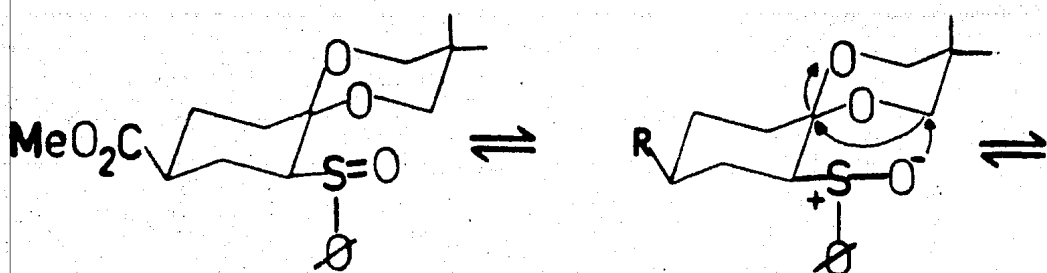
El espectro de masas nos indicó que el peso molecular para este compuesto era el mismo que el presentado por el compuesto "B" aunque el patrón de fragmentación, mostraba pequeñas diferencias éstas no eran tan notables como las observadas en el espectro de resonancia magnética.

Basandonos en los resultados antes indicados, se propuso la siguiente estructura para "A", como una primera aproximación; cabe

mencionar que a diferencia del compuesto anterior, "A" es un producto altamente cristalino con Temp. de Fusión= 119-121°C.

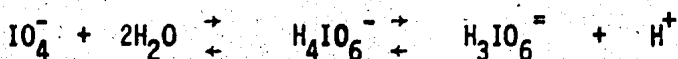


Esta estructura era "concordante" con los datos espectroscópicos obtenidos, para explicar la formación de este compuesto, se propuso el siguiente mecanismo de reacción:



$\text{R} = \text{MeO}_2\text{C}-$

También como primera aproximación, se sugirió que ésta transposición, podría facilitarse por un tipo de catálisis ácida, ya que en un caso, se produce durante la reacción, ácido benzóico, (Oxidación con ac. m-cloroperbenzóico); en el otro caso (Ox. con peryodato de sodio), se sugiere que el peryodato de sodio, podría generar el ácido que catalizara la reacción según la siguiente secuencia de reacciones:



Basandonos en las consideraciones anteriores y, suponiendo que éstas fueran ciertas, se decidió llevar a cabo la oxidación del cetal sulfenilado (13), utilizando una solución "Buffer" de fosfatos (pH=7) con el objeto de efectuar la reacción en ausencia del medio ácido, con lo que estaríamos evitando la "catálisis".

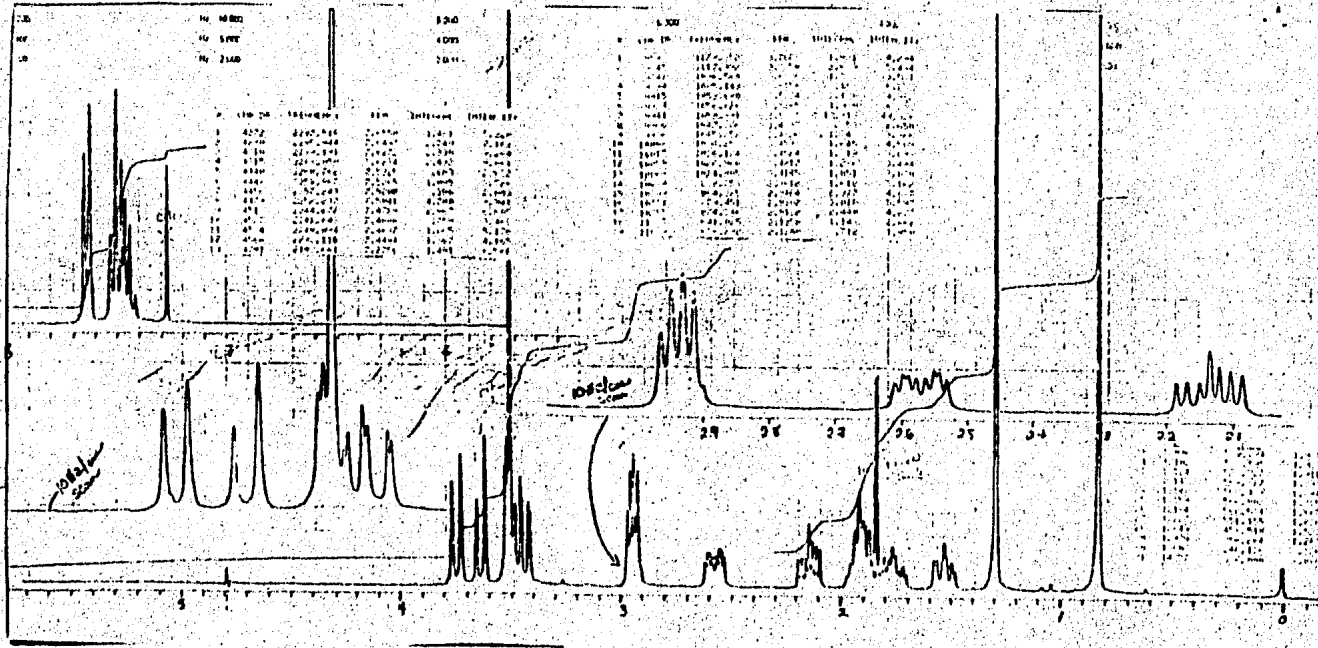
Los resultados así obtenidos, fueron exactamente iguales a los obtenidos en las dos reacciones anteriores.

Con los resultados hasta aquí obtenidos, nos resultaba muy difícil afirmar en forma categórica que la estructura propuesta por nosotros, fuera la correcta. Por lo que se decidió determinar el espectro de resonancia magnética de protón corrido a 300 MHz, con el objeto de lograr una mayor resolución de las señales obtenidas a 80 MHz, los resultados que arrojó esta nueva determinación, fueron sumamente satisfactorios, ya que al tener una mayor separación de las señales causadas por nuestro compuesto, estas se pudieron asignar con mayor precisión y en base a esto, se empezó a pensar en la posibilidad de que "A" y "B" fueran diastereoisómeros, a continuación se muestran los datos del espectro r. m. p. corrido a 300 MHz.

En δ 7.64, aparece una señal que integra 2H, asignada a protones de las posiciones 2 y 6 del anillo bencénico; centrado en δ 7.47, aparece un múltiplete que integra 3H, asignado a protones de las posiciones 3, 4 y 5 del anillo bencénico; se observan dos sistemas AB, uno en δ 3.75 y 3.44 con $J=12$ Hz, y otro en δ 3.64 y 3.52 con $J=11$ Hz, en los cuales incluso se pueden apreciar acoplamientos a larga distancia; en δ 3.51, aparece un singulete que integra 3H, asignado a hidrógenos de metilo de éster; centrada en δ 2.94, aparece una señal múltiple que en conjunto integra 2H se pensó que esta señal era originada por los protones base tanto de sulfóxido como de carbometoxi; el resto de los hidrógenos del anillo ciclohexánico aparecen en las señales comprendidas entre 2.6 y 1.5; por último en 1.3 y en 0.83 ppm, aparecen dos singuletes que integran 3H c/u y que corresponden a los metilos en posición 3.

Cabe aclarar en este momento que la banda entre 3550 y 3300 cm^{-1} , observada en el espectro i.r. determinado en pastilla (KBr) desaparece al determinarlo en solución de CHCl_3 , por lo que se concluye que dicha banda fue causada por la presencia de humedad en la primera determinación, una de las dos bandas observadas en 1735 y 1725 cm^{-1} , asignadas originalmente a dos posibles grupos carbonilo, se supone que es sobretono de la otra, debido a algún tipo de interacción del carbonilo, de éster con el resto de los sustituyentes del anillo ciclohexánico.

Con los resultados hasta aquí obtenidos, tenemos la certeza de que "A" y "B" eran diastereoisómeros, pero nos era muy difícil establecer la estereoquímica de los mismos por lo que, aprovechando el alto grado de cristalinidad presentado por "A", se decidió llevar a cabo el análisis de difracción de rayos x del mismo, los resultados obtenidos a partir de dicho análisis, mostraron a "A" como el epímero de "B",



14 4000
14 5000
14 2100

130
100

5.000

100
100000
100000

Chemical Shift (ppm)	Integration	Area	Height
7.8	0.10	1.0	1.0
7.6	0.15	1.5	1.5
7.4	0.20	2.0	2.0
7.2	0.25	2.5	2.5
7.0	0.30	3.0	3.0
6.8	0.35	3.5	3.5
6.6	0.40	4.0	4.0
6.4	0.45	4.5	4.5
6.2	0.50	5.0	5.0
6.0	0.55	5.5	5.5
5.8	0.60	6.0	6.0
5.6	0.65	6.5	6.5
5.4	0.70	7.0	7.0
5.2	0.75	7.5	7.5
5.0	0.80	8.0	8.0
4.8	0.85	8.5	8.5
4.6	0.90	9.0	9.0
4.4	0.95	9.5	9.5
4.2	1.00	10.0	10.0
4.0	1.05	10.5	10.5
3.8	1.10	11.0	11.0
3.6	1.15	11.5	11.5
3.4	1.20	12.0	12.0
3.2	1.25	12.5	12.5
3.0	1.30	13.0	13.0
2.8	1.35	13.5	13.5
2.6	1.40	14.0	14.0
2.4	1.45	14.5	14.5
2.2	1.50	15.0	15.0
2.0	1.55	15.5	15.5
1.8	1.60	16.0	16.0
1.6	1.65	16.5	16.5
1.4	1.70	17.0	17.0
1.2	1.75	17.5	17.5
1.0	1.80	18.0	18.0
0.8	1.85	18.5	18.5
0.6	1.90	19.0	19.0
0.4	1.95	19.5	19.5
0.2	2.00	20.0	20.0

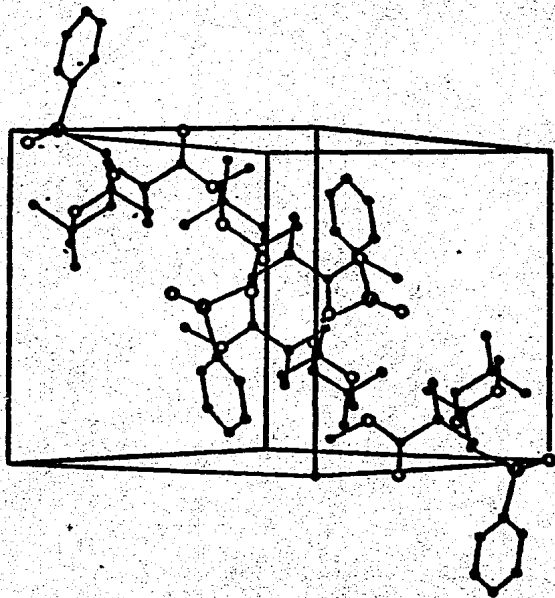
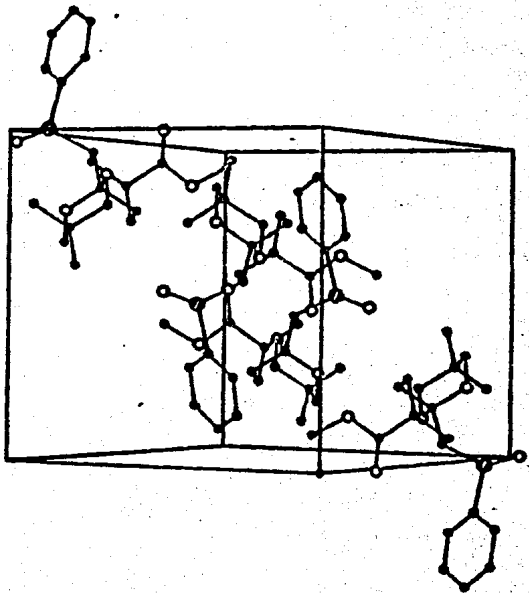
Chemical Shift (ppm)	Integration	Area	Height
1.0	0.10	1.0	1.0
1.2	0.15	1.5	1.5
1.4	0.20	2.0	2.0
1.6	0.25	2.5	2.5
1.8	0.30	3.0	3.0
2.0	0.35	3.5	3.5
2.2	0.40	4.0	4.0
2.4	0.45	4.5	4.5
2.6	0.50	5.0	5.0
2.8	0.55	5.5	5.5
3.0	0.60	6.0	6.0
3.2	0.65	6.5	6.5
3.4	0.70	7.0	7.0
3.6	0.75	7.5	7.5
3.8	0.80	8.0	8.0
4.0	0.85	8.5	8.5
4.2	0.90	9.0	9.0
4.4	0.95	9.5	9.5
4.6	1.00	10.0	10.0
4.8	1.05	10.5	10.5
5.0	1.10	11.0	11.0
5.2	1.15	11.5	11.5
5.4	1.20	12.0	12.0
5.6	1.25	12.5	12.5
5.8	1.30	13.0	13.0
6.0	1.35	13.5	13.5
6.2	1.40	14.0	14.0
6.4	1.45	14.5	14.5
6.6	1.50	15.0	15.0
6.8	1.55	15.5	15.5
7.0	1.60	16.0	16.0
7.2	1.65	16.5	16.5
7.4	1.70	17.0	17.0
7.6	1.75	17.5	17.5
7.8	1.80	18.0	18.0

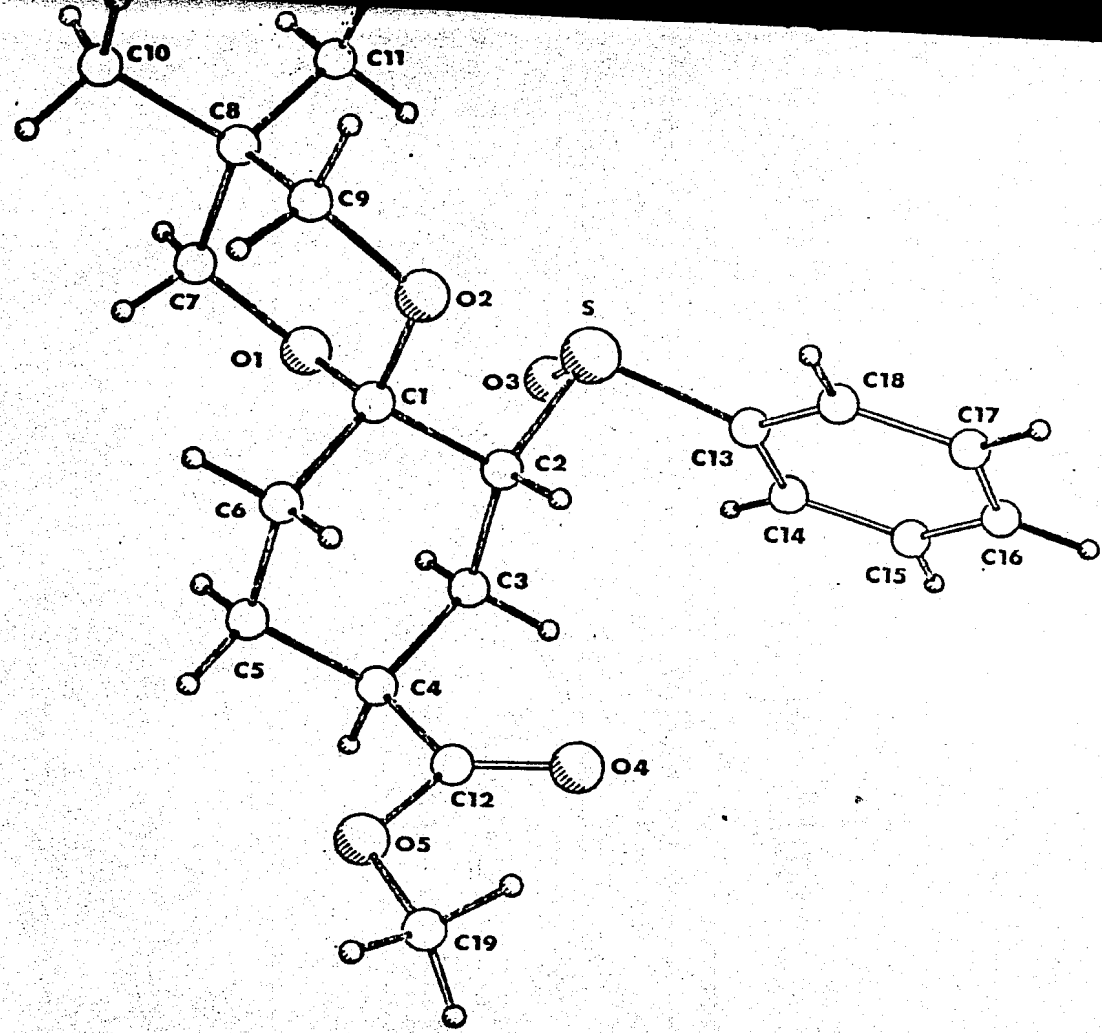
300
11
L.P. 1111
C.T.S.
11/11/63

16
70
500
5L
4000
1

Chemical Shift (ppm)	Integration	Area	Height
7.8	0.10	1.0	1.0
7.6	0.15	1.5	1.5
7.4	0.20	2.0	2.0
7.2	0.25	2.5	2.5
7.0	0.30	3.0	3.0
6.8	0.35	3.5	3.5
6.6	0.40	4.0	4.0
6.4	0.45	4.5	4.5
6.2	0.50	5.0	5.0
6.0	0.55	5.5	5.5
5.8	0.60	6.0	6.0
5.6	0.65	6.5	6.5
5.4	0.70	7.0	7.0
5.2	0.75	7.5	7.5
5.0	0.80	8.0	8.0
4.8	0.85	8.5	8.5
4.6	0.90	9.0	9.0
4.4	0.95	9.5	9.5
4.2	1.00	10.0	10.0
4.0	1.05	10.5	10.5
3.8	1.10	11.0	11.0
3.6	1.15	11.5	11.5
3.4	1.20	12.0	12.0
3.2	1.25	12.5	12.5
3.0	1.30	13.0	13.0
2.8	1.35	13.5	13.5
2.6	1.40	14.0	14.0
2.4	1.45	14.5	14.5
2.2	1.50	15.0	15.0
2.0	1.55	15.5	15.5
1.8	1.60	16.0	16.0
1.6	1.65	16.5	16.5
1.4	1.70	17.0	17.0
1.2	1.75	17.5	17.5
1.0	1.80	18.0	18.0
0.8	1.85	18.5	18.5
0.6	1.90	19.0	19.0
0.4	1.95	19.5	19.5
0.2	2.00	20.0	20.0

C.J.N
3.2.83



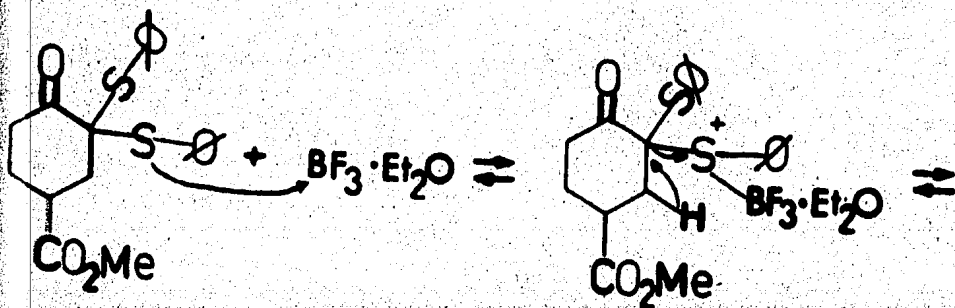


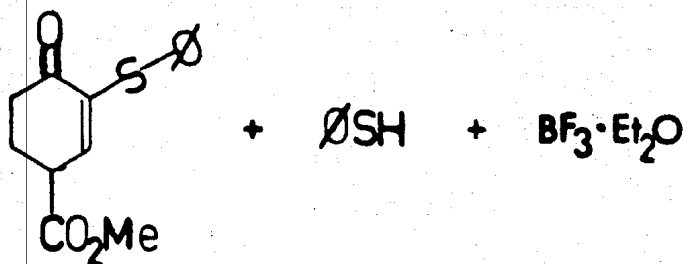
la mayor proporción de "A" se puede explicar en términos de impedimentos estéricos, visualizado fácilmente mediante el uso de modelos.

Una vez establecida la estereoquímica de "A", las señales observadas en el espectro de resonancia fueron fácilmente asignadas, encontrando que las asignaciones hechas por nosotros eran correctas.

Otra etapa de nuestro trabajo, consistió en realizar estudios con el compuesto (12), subproducto de la reacción de sulfenilación del éter de enol de silicio de la 4-carbometoxiciclohexanona (9) con el objeto de determinar si a partir de éste, se podría generar la "enona" final, obteniendo los siguientes resultados.

El compuesto α,α -disulfenilado, es en realidad un tiocetal por lo que se pensó que era factible que se llevara a cabo la eliminación de un grupo sulfenilo, y para esto se efectuó la siguiente reacción; Se hizo reaccionar el compuesto antes indicado, con el ác. de Lewis trifluoro de boro eterato, utilizando cloruro de metileno como disolvente, encontrando que después de 16 hrs. de reacción, se obtenía la enona esperada en un 40 % de rendimiento.





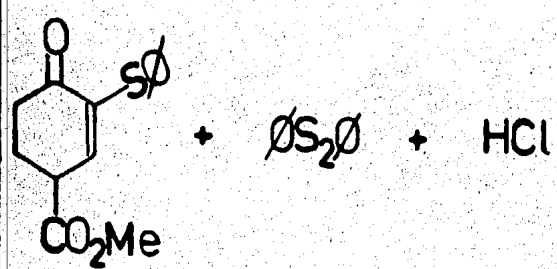
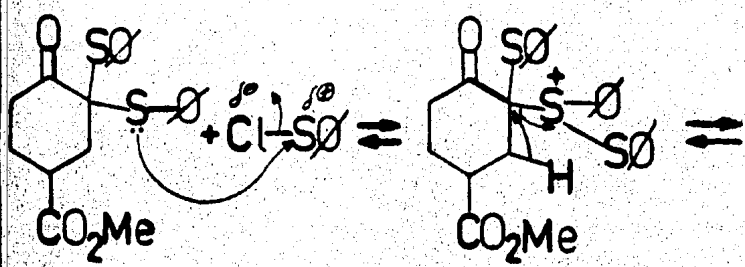
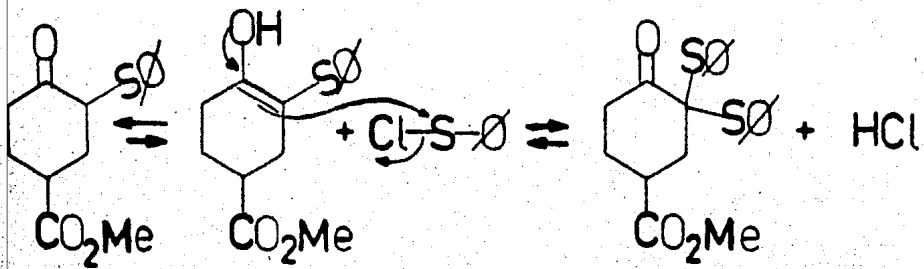
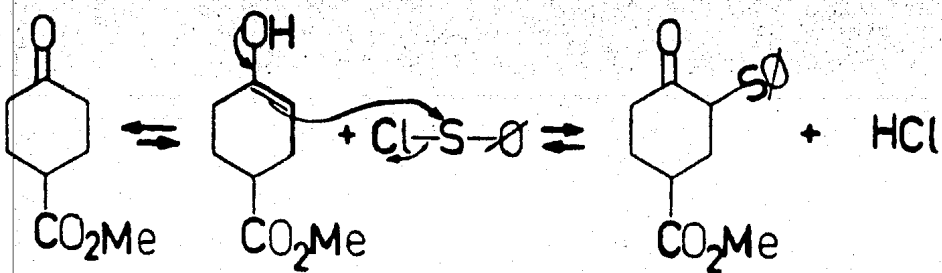
3

Durante el desarrollo de esta última etapa, se encontró reportado en la literatura,¹⁶ la obtención de la 2-fenilsulfenil-2-ciclopenten-1-ona, por sulfenilación directa de ciclopentanona con cloruro de sulfenilo (3 eq.), por lo que decidimos llevar a cabo la sulfenilación directa de nuestra ciclohexanona, anticipando reactividad diferente. En esta parte de nuestro trabajo, nuevamente obtuvimos algunos resultados interesantes que son los siguientes:

a) Si la reacción se llevaba a cabo utilizando cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono como disolvente, únicamente obteníamos el producto α,α -disulfenilado en un 40% de rendimiento.

b) Si la reacción se realizaba utilizando acetonitrilo como disolvente, obteníamos la enona final en 30-35 % de rendimiento.

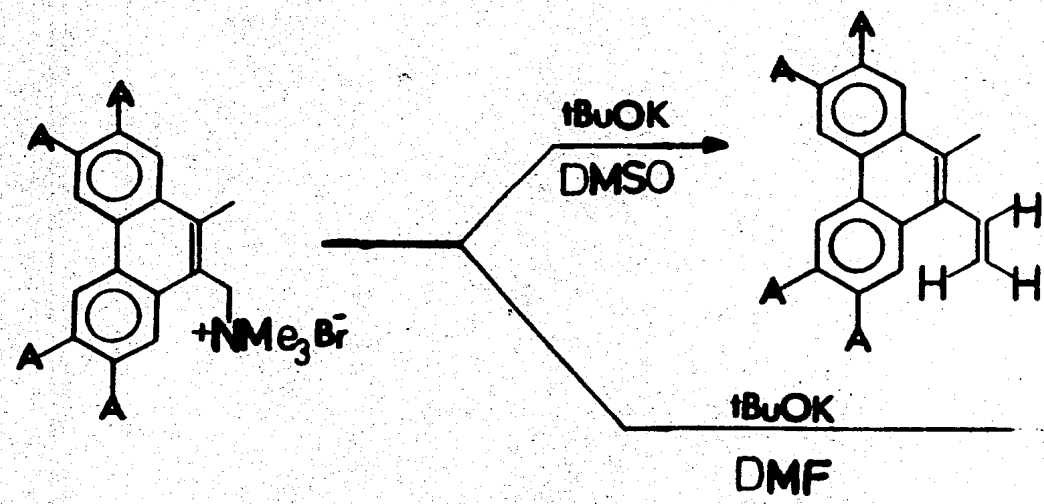
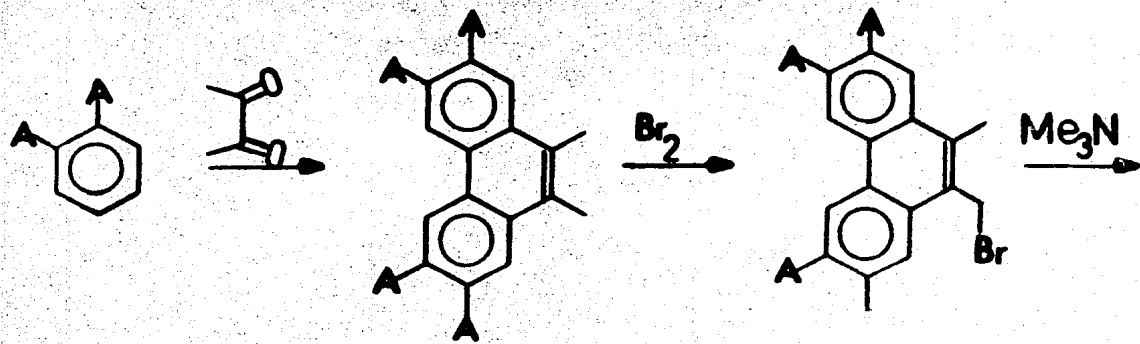
Con el objeto de explicar los resultados antes indicados, se propone el siguiente mecanismo de reacción.



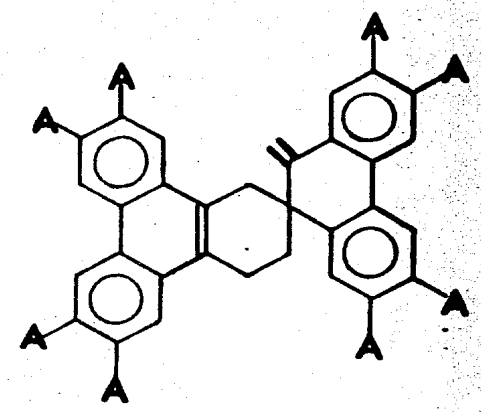
El hecho de que la reacción en los disolventes clorados produzca únicamente el producto disulfenilado, se explica de acuerdo a la siguiente consideración. El acetonitrilo, al ser un disolvente con una constante dieléctrica alta, puede provocar una fuerte polarización de la ligadura C1-S del tercer equivalente de cloruro de bencénsulfenilo, formando un "casi" par iónico, lo que favorece el ataque nucleofílico de un par electrónico de uno de los átomos de azufre del compuesto disulfenilado ya formado en esta etapa de la reacción, lo que nos va a permitir generar el intermediario (12'), el cual nos va a originar la enona final. En cambio, el bajo valor de la constante dieléctrica de los compuestos clorados no favorece dicha polarización y por lo tanto la reacción se detiene en la etapa 2.

Lo anterior, también es concordante con los resultados obtenidos en la reacción del compuesto disulfenilado con trifluoruro de boro eterato, discutidos anteriormente.

Al analizar los resultados obtenidos al término de este trabajo, se puede afirmar que éstos son satisfactorios, ya que se logró sintetizar el compuesto propuesto y se analizaron aspectos sumamente interesantes, que se presentaron a lo largo del proyecto, lo que sin lugar a dudas representa una aportación a la química general.



$A = -OCH_3$

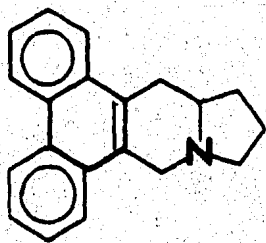


2. Parte B.

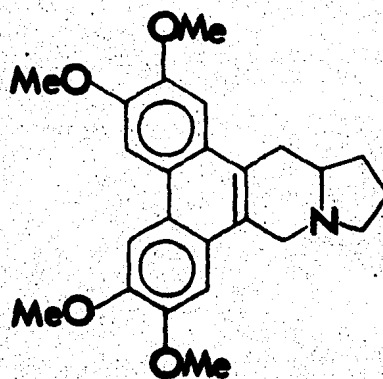
"Estudios en Síntesis de Quinodimetanos Polimetoxilados: Síntesis de 2, 3, 6, 7-Tetrametoxi-9,10-Fenantroquinodimetano"

Los alcaloides son compuestos nitrogenados normalmente aislados de plantas. En su mayoría tienen algún tipo de actividad biológica, lo que ha hecho que sean profusamente estudiados, tanto desde el punto de vista de su elucidación estructural como para el desarrollo de métodos sintéticos que permitan la disposición de las cantidades necesarias de producto final para el desarrollo de pruebas farmacéuticas.

Dentro de la gran variedad estructural conocida dentro de este grupo de sustancias se encuentra un pequeño grupo de bases aislados principalmente de plantas de la familia Asclepidaceae y que se conocen con el nombre genérico de fenantroindolizidinas (1), en base al tipo de sistema de anillación que representan¹



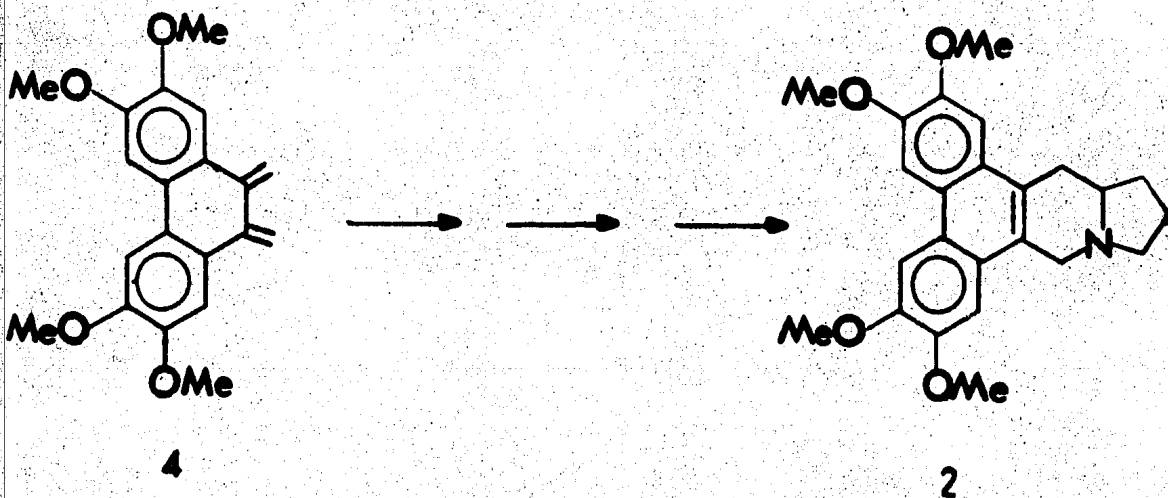
1



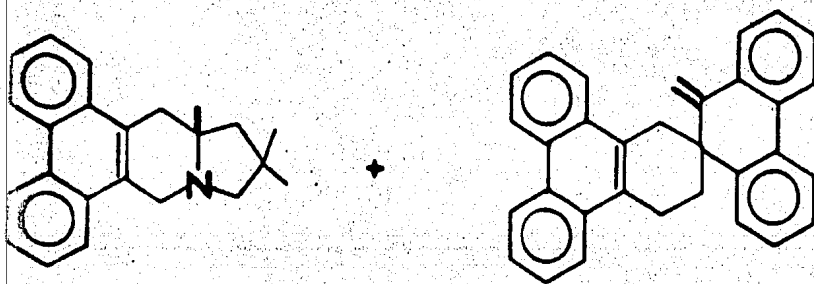
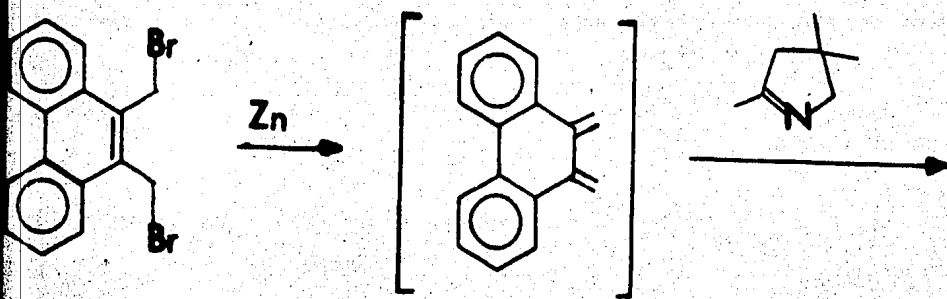
2

Las fuentes mas conocidas de alcaloides de esta familia son plantas del género Tilophora y Cynanchus vincetoxicum. La Tiloforina misma (2) es el alcaloide principal de la Tilophoraasthmatica. Este alcaloide exhibe propiedades biológicas sumamente interesantes, entre las que se puede incluir la de tipo citotóxico.²

En el trabajo que aquí se presenta, se discutirán los estudios realizados con el objeto de sintetizar el 2,3,6,7-tetrametoxi-fenantro-9,10-quinodimetano (4), compuesto que en un momento dado podría ser el intermediario clave para la obtención general de este tipo de sustancias.



Se ha reportado anteriormente la existencia del sistema del fenantroquinodimetano sin sustituir, como un sistema de alta y variada reactividad. Su presencia ha sido inferida por medio de su reacción con sistemas dienofílicos varios.³ Danhart y Wiegrebe⁴ han de hecho sintetizado análogos polimetilados del sistema base de las fenantroindolizidinas mediante la reacción del 9,10-bisbromometil fenantreno y la 2,4,4-trimetil-1-pirrolina en presencia de zinc metálico, como se muestra a continuación:



Sin embargo, el método no es de aplicación general y los rendimientos obtenidos son en extremo bajos, alrededor del 10 % debido principalmente al aislamiento en buena proporción del dímero correspondiente.

Basándonos pues en la carencia de un método general de síntesis y tomando en consideración la actividad biológica mostrada por este tipo de sustancias alcaloidales, decidimos realizar un estudio sintético tendiente a la preparación de fenantroindolizidinas polimetoxiladas a partir de los 9,10-dimetil polimetoxifenantrenos correspondientes.

Los métodos utilizados para la obtención en general de 9,10-fenantroquinodimetanos han sido los siguientes:

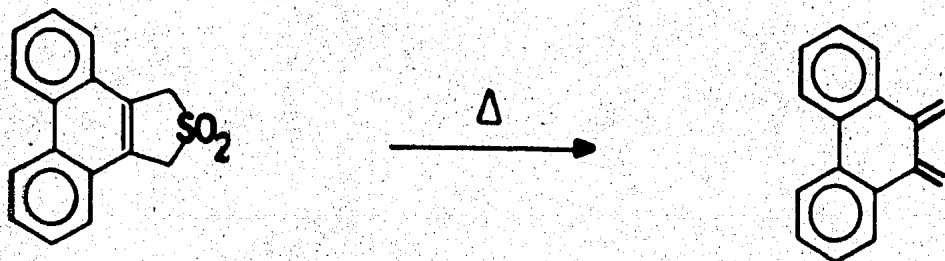
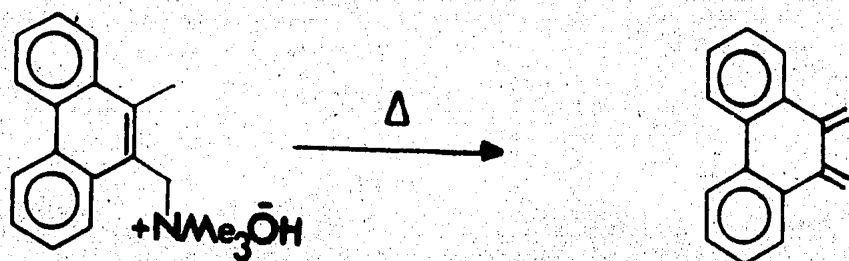
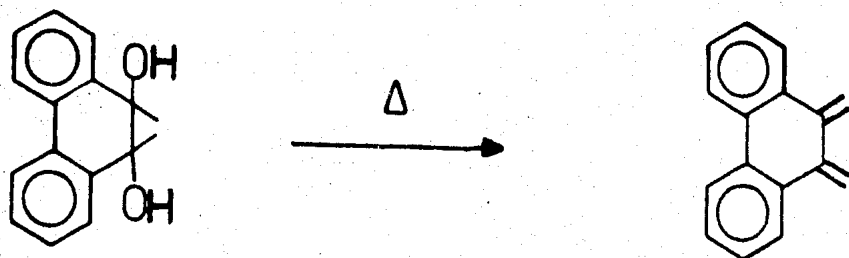
a) Deshidratación de los dioles (glicoles) terciarios apropiados por calentamiento en ftalato de dietilo;⁵

b) Descomposición térmica de hidróxidos de trimetil-10-metil-9-fenantrimetilamonio;⁶

c) Descomposición térmica de la sulfona 3,4-(9,10-fenantro)-2,5-dihidro,1,1-dioxatofeno;⁷

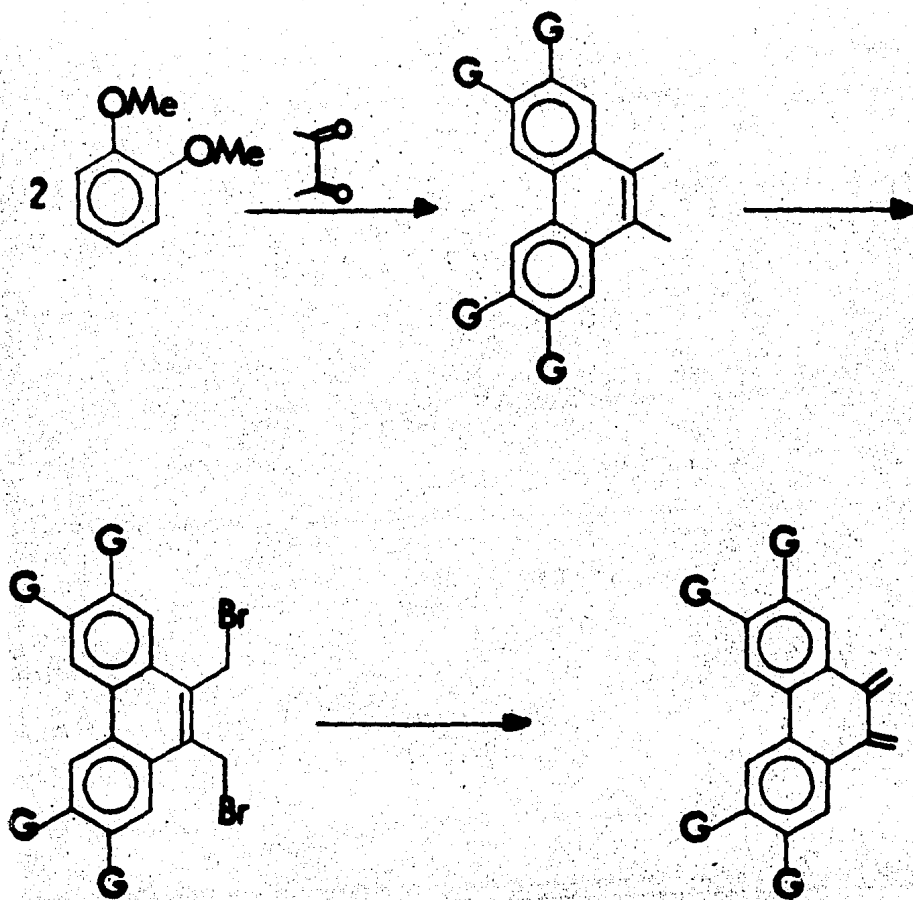
d) Dehalogenación de 9,10-bisbromometilfenantreno en presencia de polvo de zinc⁴

Los primeros tres métodos se encuentran indicados a continuación y el cuarto de ellos se discutió anteriormente.



En el caso de nuestro trabajo se pensó en obtener el 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-fenantroquinodimetano (4) por dehalogenación del bisbromometil derivado correspondiente, el cual a su vez podría obtenerse a partir del 9,10-dimetilfenantreno apropiado por tratamiento con varios agentes halogenantes.

De hecho, la preparación de este último compuesto se encuentra reportada en la literatura²³ y procede mediante la condensación de compuestos aromáticos activados, con dicetonas. Por lo tanto, mostramos en el siguiente diagrama la ruta que se pensó inicialmente era la mas factible:



Como se puede observar en dicho diagrama, las materias primas eran también fácilmente asequibles: veratrol (o-dimetoxibenceno) y diacetilo (2,3-butanodiona).

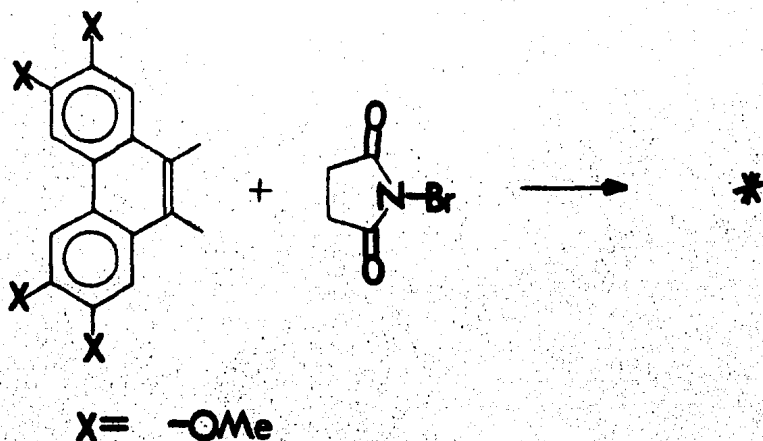
Sin embargo, aunque la preparación del fenantreno polimetoxilado no presentó ningún problema, obteniéndose con un rendimiento del 58 % en forma de un sólido incoloro con Temperatura de Fusión: 220-22°C. su reactividad particular se mostró en pleno durante los experimentos de halogenación benzilica. La caracterización de este compuesto se hizo por métodos espectroscópicos (I.R., r.m.p., masas).

Espectro I.R. (KBr): en 3090 cm^{-1} , presenta una banda débil debida a la vibración de tensión vs de ligadura $=\text{C-H}$; 2940 cm^{-1} , banda debida a la vibración de tensión C-H alifático; 2840 cm^{-1} , banda debida a la vibración de tensión simétrica de CH_3 , característica del grupo $-\text{OCH}_3$ aromático; en 1620 cm^{-1} , 1520 y 1450 cm^{-1} , aparecen bandas de intensidad media, debidas a las vibraciones de tensión de ligaduras C=C aromáticas; 1480 cm^{-1} banda de deformación de la ligadura C-H alifática; 1250 cm^{-1} banda muy intensa debida a la vibración de tensión asimétrica del C-O-C; 1040 cm^{-1} , vibración de tensión simétrica del C-O-C mas débil que la anterior; 850 cm^{-1} , flexión fuera del plano de ligadura $=\text{C-H}$.

Espectro r.m.p. (CDCl₃): δ 7.8, singulete que integra 2H (Ar-H, H₄ y H₅); δ 7.37, singulete que integra 2H (ArH H₁ y H₈); en δ 4.1 y 4.05, aparecen dos señales simples que en conjunto integran 12H ($-\text{OCH}_3$); por último en δ 2.18, aparece un singulete que integra 6H (Ar-CH₃).

Espectro de masas: m/e (int. relativa, fragmentación). $M^+ = 326.5$ (100 %); $M + 1$ (21.7); $M + 2$ (3.0); 312.5 (27.5, $M^+ - \text{CH}_2$) 268.4 (17.9 $M^+ - \text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2$).

Como se mencionó anteriormente, la reactividad particular del 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-dimetilfenantreno, se mostró en pleno durante los experimentos de halogenación benzilica. Inicialmente se utilizó la N-bromosuccinimida (NBS)²⁴ obteniéndose siempre mezclas de productos inestables y de difícil caracterización.

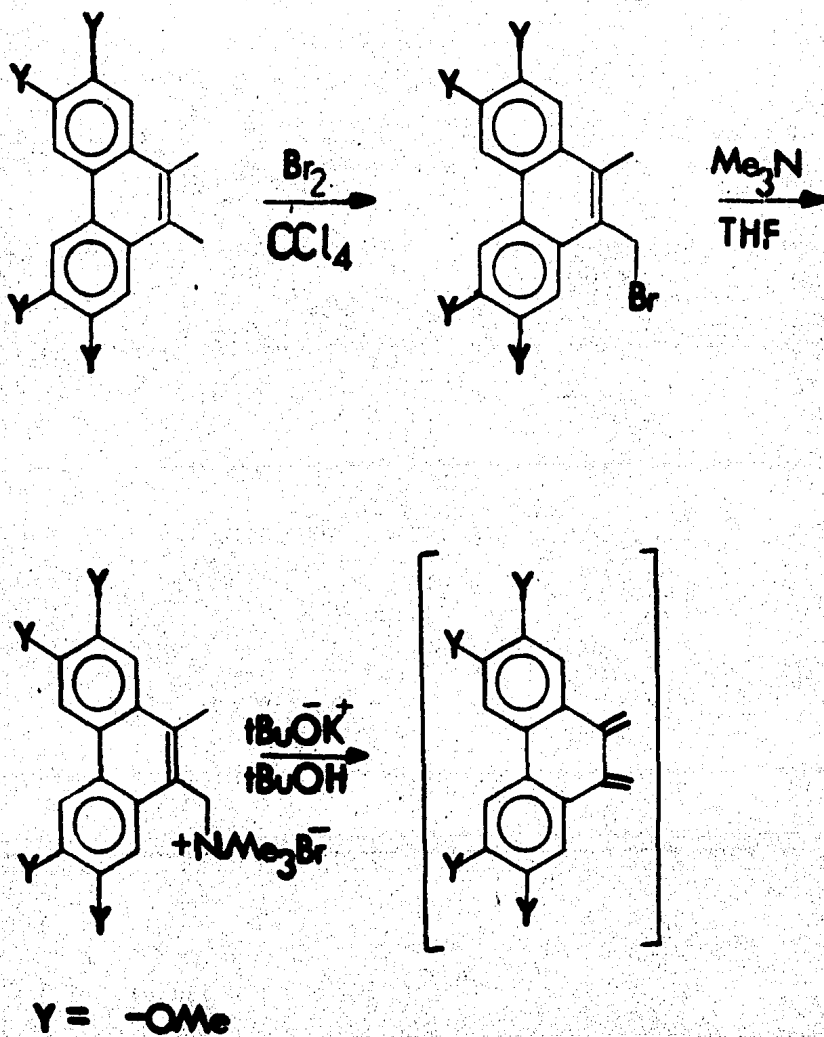


A continuación se utilizó bromo en tetracloruro de carbono.²⁴ La reacción se siguió por tlc. y aunque aparentemente se había obtenido un solo producto, que se purificó por cristalización, la espectroscopia r.m.p. nos indicó que habíamos obtenido una mezcla de los compuestos 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-bisbromometilfenantreno y 2,3,6,7-tetrametoxi-9-metil-10-bromometilfenantreno en una relación 1:4 respectivamente, por lo que se procedió a intentar la obtención del derivado clorado correspondiente, utilizando el reactivo halogenante cloruro de sulfurilo²⁴ (SO_2Cl_2), esta reacción produjo una mezcla compleja de productos que no

se aislaron para identificación.

En vista de los resultados antes indicados, decidimos modificar ligeramente nuestra ruta sintética original.

La modificación introducida consistió en lo siguiente: Se propuso la generación del quinodimetano deseado por medio de la reacción de una sal de amonio cuaternaria, de tipo bencílico (obtenida a partir del monobromo derivado formado durante la halogenación con bromo) con una base fuerte no nucleofílica, como por ejemplo con *t*-butóxido en presencia de disolvente hidroxílico por ejemplo *t*-butanol, como se muestra a continuación:



Cabe mencionar en este momento que la mezcla de tetrametoxifenantrenos mono- y dibromado, obtenidos durante la reacción de bromación antes indicada, no pudo ser separada debido a que ambos productos descomponían al intentar la purificación por cromatografía y coprecipitaban al intentar la purificación por cristalización, por lo que la caracterización de los mismos se realizó en forma indirecta a partir de los datos espectroscópicos obtenidos por r.m.p. y masas, los cuales se indican a continuación:

Espectro i.r. (KBr): 3020 cm^{-1} vs $=\text{C-H}$; 2940 cm^{-1} vs C-H alifático; 2840 cm^{-1} , vibración de tensión CH_3 , característica de $-\text{O-CH}_3$; 1620 , 1520 y 1440 cm^{-1} , vibraciones de tensión de ligadura C=C de compuestos aromáticos; 1480 cm^{-1} , deformación de ligaduras C-H alifáticas; 1250 cm^{-1} , banda de vibración de tensión asimétrica de lig. C-O-C; 850 cm^{-1} , flexión fuera del plano de ligaduras C-H; el espectro no se corrió a frecuencias menores por lo que no es posible identificar la banda de tensión de enlace C-Br, que aparece en la región de 600 a 500 cm^{-1} .

Espectro r.m.p. (CDCl_3): en δ 7.7, aparece un singulete que integra 4H, Ar-H; δ 7.45, singulete que integra 3H, Ar-H; δ 7.4 singulete que integra 1H, Ar-H (monobromado); δ 5.07, singulete que integra 6H, $-\text{CH}_2\text{-Br}$; entre δ 4.2 y 4, aparece un grupo de señales simples que en conjunto, integran 24H, $-\text{O-CH}_3$; δ 2.75, singulete que integra 3H, $-\text{CH}_3$ del derivado monobromado.

Espectro de masas, m/e (int. rel., fragmentación); $M^+ = 482.1$ (1.2); $M + 2$ (2.0); $M + 4$ (1.1), patrón de compuestos dibromados 403 (90 %, $M^+ - \text{Br}$); 325 (100 %, $M^+ - \text{Br}$); 324 (35.3 %, $M^+ - \text{H}$); 281 (24.7 %, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$).

La modificación introducida en nuestra ruta sintética, nos condujo finalmente a resultados bastante satisfactorios, ya que la sal cuaternaria

de amonio, obtenida mediante tratamiento del compuesto bromado con trimetilamina en tetrahidrofurano seco, se produce en forma cuantitativa, esta sal se obtiene como un sólido cristalino de color blanco con $T_f = 195^\circ\text{C}$, a continuación se indican sus datos espectroscópicos:

Espectro i.r. (KBr): aparecen las bandas características de vibraciones de flexión y de tensión de ligaduras -C-H y -C=C- de hidrocarburos aromáticos y alifáticos; también se observan las bandas debidas a las tensiones asimétrica y simétrica de ligaduras C-O-C; debido a que las sales cuaternarias de amonio, no presentan bandas características de absorción, este espectro no nos proporciona mayor información.

Espectro r.m.p. (DMSO- d_6): Se obtiene un espectro de muy baja resolución, las señales observadas, se asignaron como se indica a continuación; entre δ 8.25 y 7.5, aparecen las señales originadas por los protones aromáticos; centrada en δ 5.3, aparece una señal múltiple, asignada a hidrógenos de metileno en posición 9 centrada en δ 4.05, aparece un grupo de señales simples, asignadas a hidrógenos de metoxilos, por último en δ 2.6 ppm., aparece una señal simple sobrepuesta con la señal causado por el DMSO, esta señal fue asignada al metilo en posición 10.

Espectro de masas, m/e (int. relativa., fragmentación); no se observa el ión molecular; 325.3 (100 %, señal que corresponde a la pérdida de $\text{C}_3\text{H}_9\text{NBr}$); 162.7 (14.2 %, $\text{M}^+ - \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$); 58.2 (17 %, $\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_4\text{O}$).

La reacción de eliminación indicada en el diagrama sintético, se llevó a cabo en dimetilsulfóxido seco, dado que la sal es totalmente insoluble en t-butanol, que a su vez es el disolvente normalmente utilizado en este tipo de eliminaciones. Al no emplear ningún agente dienofílico capaz de atrapar el quinodimetano formado, se pensaba en aislar el

dímero correspondiente.²⁰ Para nuestra sorpresa el producto obtenido, fue el 9-metil-10-vinil-fenantreno tetrametoxilado mostrado, el cual es un sólido con Tf= 205-207°C, cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

Espectro i.r. (KBr): 3080 cm^{-1} , señal originada por la vibración de tensión =C-H; entre 3000 y 2900 cm^{-1} , doblete debido a la tensión simétrica y asimétrica de -C-H alifático; 2830 cm^{-1} vibración de tensión de CH_3 en -O- CH_3 ; 1615, 1500 y 1970 cm^{-1} , vibración de tensión -C=C- de compuestos aromáticos; 1250 cm^{-1} , banda muy intensa debida a la vibración de tensión asimétrica de ligaduras C-O-C, la intensidad aumenta debido a C=C de vinilo.

Espectro r.m.p. (CDCl_3); δ 7.8, singulete que integra 2H, Ar-H δ 7.45, singulete que integra 1H, ar-H; δ 7.4, singulete que integra 1H, Ar-H; δ 7.1, doblete de doblete con $J_{ax} = 18$ Hz, $J_{ab} = 12$ Hz que integra 1H que es el protón "a"; δ 5.8 doblete de doblete con $J_{ba} = 12$ Hz, $J_{bx} = 4$ Hz, que integra 1H que es el protón "b"; δ 5.35, doblete de doblete con $J_{xa} = 18$ Hz, $J_{xb} = 4$ Hz, que integra 1H, que corresponde al protón "x"; centrados en δ 4.15, aparecen varias señales simples que en conjunto integran 12 H, asignadas a protones de metoxilos, por último en δ 2.67, aparece un singulete que integra 3H, asignado a metilo 10.

Espectro U.V. (CHCl_3): $\lambda_{\text{max}} = 260$ nm; $\log. \epsilon = 5.09$; $\lambda_{\text{max}} = 290$ nm; $\log. \epsilon = 4.87$.

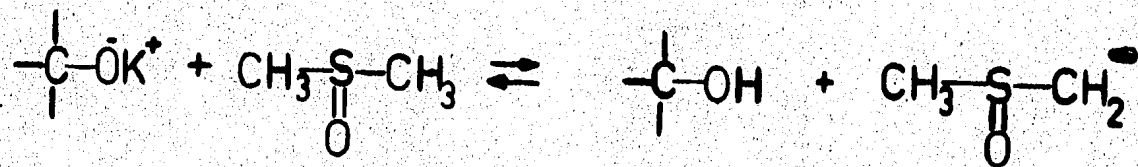
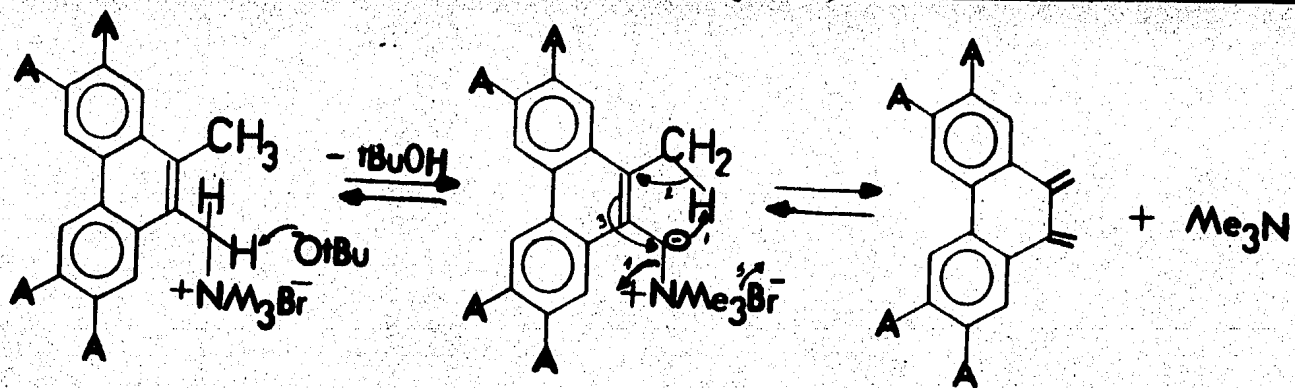
Espectro de masas, m/e (intensidad relativa, fragmentación): $M^+ = 338$ (79.7 %), $M + 1$ (17.4 %); 307 (100 %, $M^+ - \text{OCH}_3$); 276 (26.7 % $M^+ - \text{OCH}_3$); 261 ($M^+ - \text{CH}_3$).

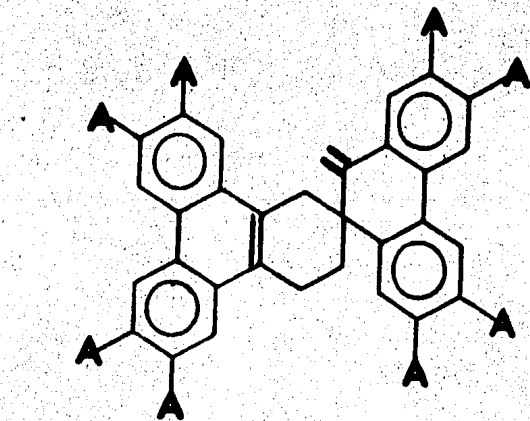
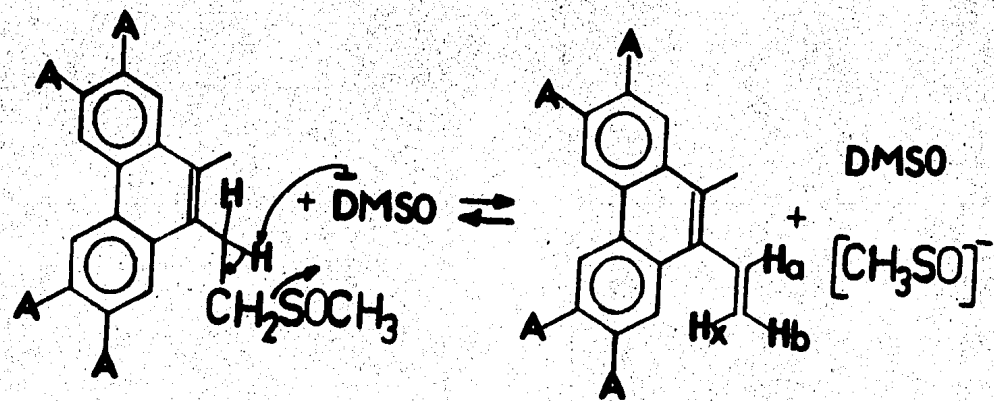
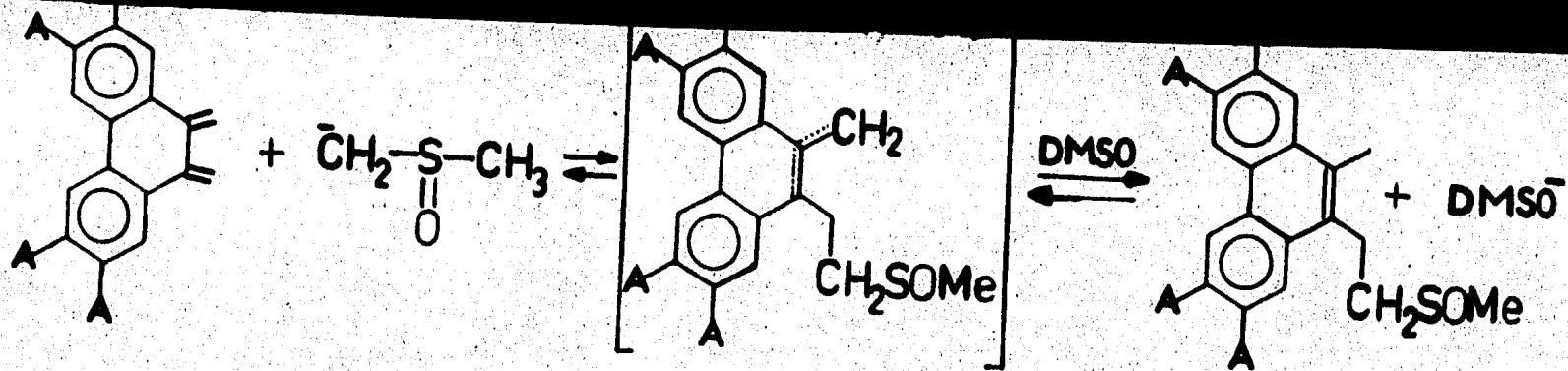
Aunque la reacción anterior no era esperada, se encontraron antece-

dentés de la reacción del dimetilsulfóxido con ciertos dienos (ej. 1,3-butadieno) en los que existe la inserción de un átomo de carbono por parte del DMSO (en forma de su anión dimesilo generado mediante el tratamiento básico).

En base a lo anterior, se propone el siguiente mecanismo de reacción con el objeto de explicar la formación del intermediario indicado.

a) El mecanismo propuesto para la reacción de la sal cuaternaria de amonio con base es el siguiente:





dímero esperado

A = $-\text{OCH}_3$

El mecanismo propuesto, lo apoya el hecho de que en nuestra reacción, tenemos un gran exceso de base y de disolvente, lo que favorece que se efectúe la reacción que nos genera el anión DMSO^- que es el precursor que nos va a permitir generar el derivado vinílico.

Aunque la reacción anterior en cierta forma representa una evidencia de la formación in situ del quinodimetano deseado, se pensó en complementar ésta mediante la variación del disolvente de la reacción, una vez que se encontró que la sal de amonio era también soluble en dimetilformamida (DMF). Para nuestra satisfacción, el producto principal de esta reacción fue el dímero esperado, prueba concluyente de la formación del intermediario diénico, el cual se obtuvo como un sólido de color amarillo con $T_f = 234-6^\circ$ sus datos espectroscópicos son los siguientes:

Espectro i.r. (KBr): 3080 cm^{-1} , vibración de tensión $=\text{C-H}$; entre 3000 y 2900 cm^{-1} , doblete debido a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica de ligaduras C-H alifáticas; 2830 vibración de tensión característica de $-\text{OCH}_3$; 1615 , 1500 y 1470 cm^{-1} , vibraciones de tensión de ligaduras C=C de compuestos aromáticos; 1250 cm^{-1} , banda muy intensa debida a la vibración de tensión de ligaduras C-O-C, la intensidad aumenta debido a la ligadura C=C de vinilo.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.9, singulete que integra 2H, Ar-H; δ 7.85, singulete que integra 1H, Ar-H; δ 7.6, singulete que integra 1H, Ar-H; δ 7.25, singulete 2H, Ar-H; δ 7.2; singulete 1H, Ar-H; δ 6.9, singulete 1H, Ar-H; presenta un sistema AB con $J = 12 \text{ Hz}$ en δ 7.15 y 5.15, debido a los protones de metileno terminal; centradas en 4.1, aparecen un grupo de señales simples que en conjunto integran 24H, señales correspondientes a hidrógenos de metoxilos; δ 3.5, singulete que integra 2H, que corresponde a hidrógenos de anillo ciclohexánico; δ 2.85 triplete que

integra 2H, $-\text{CH}_2-$ de anillo ciclohexánico; δ 2.05, triplete que integra 2H que corresponden a los hidrógenos restantes, en anillo ciclohexánico.

Espectro U.V. (CHCl_3); λ max ($\log \epsilon$); 267.5 nm (5.26); 291 nm (4.96); 305.5 nm (4.82).

Espectro de masas, m/e (Int. rel. fragmentación); M^+ = 649 (17.4 %); $M + 1$ (8.3 %); 325 (30.3 %, $M^+ - \text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$); 324 (100 %, $M^+ - \text{H}$); 309 (28.4 %, $M^+ - \text{CH}_3$).

Como corolario a este trabajo se piensa en un futuro, realizar reacciones de cicloadición con dienófilos apropiados con el fin de generar el esqueleto básico de los alcaloides de las fenantroindolizidinas.

III. PARTE EXPERIMENTAL.

Generalidades: Los espectros de infrarrojo (i.r.), se realizaron en espectrofotómetro Perkin-Elmer 559 B de doble haz, en pastilla de bromuro de potasio (KBr) para los sólidos y en película para los líquidos, usando aire como referencia.

Los correspondientes de resonancia magnética de protón (r.m.p.), se determinaron en un espectrómetro Varian EM-390 en CDCl_3 y DMSO-d^6 , teniendo el tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro δ . Según el tipo de señal, los símbolos empleados en la descripción de los espectros de r.m.p. representan lo siguiente: s= singulete, d= doblete, t= triplete, c= cuarteto, q= quintuplete, dd= doblete doble, m=multiplete, etc.

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro Hewlett-Packard 5985-A.

La separación y/o purificación de los productos sintetizados se efectuó por cromatografía en capa preparativa (c.c.p.), desarrollada en cromatoplasmas de sílica gel Merck GF₂₅₄, de dimensiones 20 x 20 ó 20 x 100, según el caso. Para la cromatografía en columna se empleó sílica gel Merck 60 (70-230 mallas ASTM) o alúmina neutra 90, en la observación de las sustancias en placas, se usó una lámpara UVSL-25, en el caso de que absorbiera en el U.V. y como reveladores, vapores de yodo (I_2) y/o una solución de ácido sulfúrico al 30 % (H_2SO_4 30 %) seguida de calentamiento.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Kofler de plataforma caliente y no están corregidos.

1. Síntesis de 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-ciclohexen-1-ona.

Obtención de 4-carbometoxiciclohexanol.

Una solución de 25 gr. de p-hidroxibenzoato de metilo y 80 ml de etanol al 95 %, conteniendo 1 gr. de rodio en alúmina al 5 % (Rh/Al_2O_3 5 %), se agita en un aparato de hidrogenación de "Parr" a temperatura ambiente y a presiones de 60 psi., durante un tiempo de 96 hrs., al término del periodo de agitación, se filtra la solución a través de celita y se evapora el etanol a presión reducida para obtener un aceite incoloro, este aceite se diluye con agua fría y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se lava con solución acuosa fría de hidróxido de sodio al 10 %, ácido clorhídrico diluido y después con solución acuosa de bicarbonato de sodio, después de los lavados, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se remueve a presión reducida para dar 20.71 gr. de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo, el aceite obtenido puede ser oxidado directamente a la cetona.

Espectro i.r. (película): 3550-3300 cm^{-1} , banda ancha (vs O-H); 2975-2850 cm^{-1} , (vs. C-H alif.); 1740 cm^{-1} , banda intensa (vs C=O de éster); 1460 cm^{-1} , (δ C-H alif.); 1250 cm^{-1} , (C-O-C de éster).

Espectro r.m.p. ($CDCl_3$): δ 3.85 (t, $J = 5$ Hz, 1H de C-4); δ 3.67 (s, 3H, $-OCH_3$); δ 2.4 (td, 1H, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, hidrógeno base de carbometoxi); δ 1.95 (td, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 4H de C-2 y C-6); δ 1.7 (t, $J = 5$ Hz, 4H de C-3 y C-5); al irradiar la señal en 1.7, se simplifica la señal en 1.95 y la señal en 3.85, aparece como singulete, lo que corrobora las asignaciones hechas.

Obtención de 4-carbometoxiciclohexanona.

a) Sistema de dos fases:

A un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con agitador

magnético, condensador para reflujo y un embudo de adición, conteniendo una solución de 5 gr. de 4-hidroxyciclohexanocarboxilato de metilo disueltos en 45 ml de éter, se adiciona en un periodo de tiempo de 30 min., una solución de ácido crómico (preparada por disolución de 2.95 gr de dicromato de sodio dihidratado en 3.8 gr. de ácido sulfúrico concentrado y diluyendo con 15 ml de agua) con agitación vigorosa y manteniendo la temperatura abajo de 20°C se continua la agitación por 6^h a temperatura ambiente, tiempo en el que se forman dos fases, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con tres porciones de éter, las cuales se combinan con la fase orgánica, se lava la solución con bicarbonato de sodio (soln. saturada), se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el éter a presión reducida, se obtienen 1.98 gr. de 4-carbometoxiciclohexanona como un aceite incoloro (40 %) $T_b = 118^\circ\text{C}$ $P = 1.5 \text{ mm Hg}$.

b) Oxidación con clorocromato de piridinio.

En un matraz de dos bocas de 500 ml equipado con agitador mecánico y condensador para reflujo, se colocan 7 gr. de 4-hidroxyciclohexanocarboxilato de metilo disueltos en 100 ml de diclorometano seco, a esta solución se agregan 52.5 gr. de clorocromato de piridinio (5.5 eq.) disueltos en diclorometano seco, la solución resultante se agita durante 12 hrs., al término de este periodo de tiempo, la mezcla resultante se diluye con éter, se filtra a través de celita, se lava con solución de HCl 10 %, se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente, la mezcla obtenida se cromatografía en columna y se obtienen 5.53 gr. de producto puro (R= 80 %).

Espectro i.r. (pelicula): bandas entre 2980-2850 cm^{-1} (vas. C-H alif.); bandas intensas en 1745 y 1725 cm^{-1} (vs C=O de éster y de cetona); bandas anchas e intensas entre 1020 y 1210 cm^{-1} (vas. C-O-C de éster).

Espectro rmp. (CDCl_3): δ 3.65 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); δ 2.7 (td, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H, base de carbometoxi); δ 2.35 (m, 4H, de metilenos α a carbonilo); δ 2.15 (m, 4H, hidrógenos de posiciones 3 y 5).

Obtención de trimetilsililacetato de etilo.

En un matraz de bola de dos bocas de 1 litro, equipado con agitador magnético embudo de adición y un condensador adaptado para destilación, se cargan 300 ml de benceno seco y 16 gr. (0.25 gr. átomo) de granalla de zinc recién lijada, para asegurarse de que el medio este seco, se destilan 50 ml de benceno.

El condensador se coloca en posición de reflujo y se pone una trampa de cloruro de calcio; una solución de 21.8 gr. (0.2 mol) de trimetil-clorosilano redestilado ($T_b = 57^\circ\text{C}$) y 41.8 gr. (0.25 mol) de bromoacetato de etilo (Aldrich) en 50 ml de benceno seco y 50 ml de éter anhidro es adicionada en un periodo de 30 minutos manteniendo la mezcla a reflujo lento. Durante la adición, se agrega un cristal de yodo para ayudar a iniciar la reacción (ocasionalmente la reacción es vigorosa, requiriendo enfriamiento).

Después de la adición, la mezcla es refluja hasta que el zinc se disuelva 1-3^h; la mezcla es enfriada en baño de hielo y se adicionan 200 ml. de HCl 1N, durante quince minutos con agitación, la mezcla se agita durante quince minutos mas, tiempo en el que se forman dos fases, se aísla la fase orgánica y se lava con 50 ml de HCl 1N, las fases acuosas combinadas se extraen con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, solución de bicarbonato y nuevamente con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporan los solventes a presión reducida, se obtienen 22 gr. (70 %) de ETSA.

Espectro i.r. (película): 2960 cm^{-1} (vs C-H, alif.); 1730 cm^{-1} banda intensa (vs, C=O de éster); 1420 cm^{-1} (δ C-Si); 1260 cm^{-1} (balanceo $\text{CH}_3\text{-Si}$); 850 y 700 cm^{-1} (vs, C-Si-C).

Espectro rmp (CDCl_3): sistema A_3X_2 en 1.1 (3H) y 3.95 δ (2H) con $J=8\text{ Hz}$ δ 1.75 (s, 2H, Si- $\underline{\text{CH}_2}$ -); δ 0.15 (s, 9H, $\underline{\text{Me}_3}\text{-Si-}$).

Obtención de 4-carbometoxi-2-fenilsulfenilciclohexanona.

a) Preparación de 4-carbometoxi-1-trimetilsililoxiciclohexeno.

0.85 ml de una solución 1M en T.H.F. de fluoruro de tetra-nbutilamonio, (TBAF, 0.849 mMol, 0.03 eq.), se añadieron a una mezcla de 4.5 gr. (28.85 mMol) de 4-carbometoxiciclohexanona y 5.08 gr. (31.73 mMol, 1.1 eq.) de ETSA disueltos en T.H.F. bajo atmósfera inerte y enfriados a 0°C . La reacción se lleva a cabo inmediatamente y es ligeramente exotérmica, el color de la mezcla de reacción cambia a café, al término de la adición, la mezcla de reacción se agita durante una hora a temperatura ambiente, después de lo cual se enfría la mezcla de reacción a -78°C y se agregan 4.2 gr. de cloruro de bencensulfenilo (29.06 mMol) disueltos en la mínima cantidad de diclorometano seco, al término de la adición la mezcla de reacción se agita durante 90 min. a temperatura ambiente después de lo cual, se vierte sobre una mezcla hielo/bicarbonato y se extrae con acetato de etilo, el producto obtenido, se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/hexano en una relación 7/3, se obtiene 600 mg. de producto α,α -disulfenilado (5.6 %) y un aceite transparente el cual se destila para producir 5.3 gr. de producto puro (70 %).

Nota: Cuando se utilizó una cantidad mayor de cloruro de bencensulfenilo, se obtuvieron rendimientos menores de productos monosulfenilado (50 %) y rendimientos mayores de producto disulfenilado (40 %).

Datos espectroscópicos para 4-carbometoxi-2,2-difenilsulfenilciclohexanona $T_f = 110-111^\circ\text{C}$.

Espectro i.r. (KBr): $3100-3000\text{ cm}^{-1}$ (vs C-H arom.); 1750 y 1725 cm^{-1} (vs C=O de éster y de cetona); 750 y 690 cm^{-1} (δ C-H aromático), características de bencenos monosustituídos.

Espectro rmp. (CDCl_3): δ 7.6 (m, 4H, protones de C-2 y C-6 de anillos bencénicos); δ 7.3 (m, 6H, hidrógenos de C-3, 4 y 5 de anillos bencénicos); δ 3.6 (s, 3H, de metilo de éster); δ 3.15 (t, d, $J_1 = 15\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, hidrógenos de metileno α a carbonilo); δ 2.5 (dd, $J_1 = 8\text{ Hz}$, $J_2 = 3\text{ Hz}$, 1H, hidrógeno base de carbometoxi); δ 2.3 (dd, 2H de C-3); δ 1.8 (cd, $J_1 = 15\text{ Hz}$, $J_2 = 8\text{ Hz}$, 2H de C-5).

Datos espectroscópicos de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfenilciclohexanona. $T_b = 145^\circ\text{C}/1\text{ mm Hg}$.

Espectro i.r. (película): $3100-3000\text{ cm}^{-1}$ (vs C-H arom.); 1750 y 1725 cm^{-1} (vs C=O de éster y de cetona); 750 y 690 cm^{-1} (δ C-H arom.) características de bencenos monosustituídos.

Espectro rmp. (CDCl_3): δ 7.25 (m, 5H, Ar-H); δ 3.85 (t, $J = 5\text{ Hz}$, 1H, base de sulfenilo); δ 3.65 (s, 3H, metilo de éster); 2.95 (m, 2H, hidrógenos de metileno alfa a carbonilo); δ 2.5 (td, $J_1 = 8\text{ Hz}$, $J_2 = 3\text{ Hz}$, 1H, base de carbometoxi); δ 2.3 (dd, $J_1 = 8\text{ Hz}$, $J_2 = 5\text{ Hz}$, 2H de C-3); δ 1.95 (cd, $J_1 = 8\text{ Hz}$, $J_2 = 3\text{ Hz}$, 2H de C-5).

Obtención de 4-carbometoxi-2-fenilsulfenilciclohexanona. (no aislada para caracterización).

a) Oxidación con ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA).

A 0.5 gr. (1.89 mMol) de sulfuro disueltos en 5 ml. de diclorometano seco, enfriados a -78°C y bajo atmósfera inerte, se adiciona lentamente una solución de 0.345 gr. (1 eq.) de mCPBA disueltos en una pequeña cantidad de diclorometano, al término de la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, la reacción se lleva a cabo en unos cuantos minutos, al término de ésta, la mezcla resultante se diluye con acetato de etilo, se lava con solución de bicarbonato de sodio, solución de bisulfito de sodio, nuevamente con bicarbonato y por último con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora el solvente a presión reducida, el producto obtenido no se aisló para caracterización por ser sumamente inestable.

b) Oxidación con peryodato de sodio.

0.5 gr. de sulfuro disueltos en metanol (5 ml.), se enfriarán a 0°C y se adicionó gota a gota una solución de 0.405 gr. (1 eq.) de peryodato de sodio en la mínima cantidad de agua, terminando la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente, al término de ésta (45 min. aprox.), la mezcla se filtra y el precipitado se lava con metanol, el filtrado mas lavados se evaporan a presión reducida, se disuelve el residuo en éter y se seca.

Obtención de 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-2-ciclohexen-1-ona.

a) 1 gr. de sulfuro se oxidó utilizando el método del peryodato.

b) Inmediatamente después de secar el residuo, éste se disuelve en diclorometano seco (25 ml) y se coloca bajo atmósfera inerte, a esta solución se adicionan 0.45 ml (0.483 gr, 1.2 eq.) de anhídrido

acético y 0.05 ml. de ácido metansulfónico (0.2 eq. 0.74 gr.) a temperatura ambiente, la mezcla resultante se deja en reposo por 16 hrs, el solvente y el ácido acético resultante se remueven al vacío y el producto crudo se cromatografía en una columna de sílica gel, obteniéndose 755 mg. (76 %) de producto.

Espectro i.r. (película): 3100-3000 cm^{-1} (vs C-H, Ar-H); 2960-2850 cm^{-1} (vs C-H alif.); 1750 cm^{-1} (vs C=O de -éster); 1685 cm^{-1} (vs C=O de cetona α,β -insaturada); 1600 cm^{-1} (vs C=C) 1490 cm^{-1} (vas C-H, Ar-H); 1450 cm^{-1} (vas C-H, Ar-H y vas C-H alif) 750 y 690 cm^{-1} (δ fuera del plano C-H, Ar-H), características de bencenos monosustituídos.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.3 (m, 5H, Ar-H); δ 6.35 (d, $J=6$ Hz, 1H, protón vinílico de posición 3); δ 3.6 (s, 3H, metilo de éster); δ 3.35 (td, $J_1=6$ Hz, 1H de C-4); δ 2.55 (m, 2H de C-6) δ 2.2 (m, 2H de C-5); al irradiar la señal en 3.35, se simplifica la señal en 2.2 y la señal en 6.35, aparece como un singulete lo que corrobora las asignaciones hechas.

Espectro U.V. (MeOH): λ max.=300 nm; ϵ max=7743.69 $\frac{\text{lt}}{\text{mol}}$

$\log \epsilon = 3.88$

Espectro de masas, m/e (int. relativa, fragmentación): $M^+=262.3$ (100 %); $M+1$ (17.07 %); $M+2$ (7.3 %) (patrón de compuestos conteniendo azufre); 203.3 (79.6, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$); 147.2 (52.2, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_4 - \text{CO}$); 97.2 (41.6, $M^+ - \text{CH}_2\text{S} - 2\text{H}$).

Obtención del cetal neopentílico de la 4-carbometoxi-2-fenil-sulfenilciclohexanona (3,3-dimetil-9-metoxicarbonil-7-fenilsulfenil-1,5-dioxospiro [5,5] undecano).

A un matraz bola de 50 ml. equipado con agitador magnético, trampa de Dean-Starck, refrigerante en posición de reflujo, protegido de la humedad del medio con una trampa de cloruro de calcio se adicionan 500 mg de cetona disueltos en 20 ml. de benceno seco, a esta solución se adicionan 780 mg de neopentilglicol (2,2-dimetil-1,3-propandiol) (4 eq.) disueltos en la mínima cantidad de benceno y unos cristales de ác. p-toluensulfónico (pTS); la mezcla se calienta a reflujo por 4 hrs, se enfría, se le agrega solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente a presión reducida, se obtienen 600 mg de producto, el cual es un sólido blanco con $T_f = 82-83^\circ\text{C}$.

Espectro i.r. (KBr): $3100-3000\text{ cm}^{-1}$ (vs C-H, Ar-H); 2960 y 2850 cm^{-1} (vs y vs C-H alifático); 1735 cm^{-1} (vs C=O de éster 1600 y 1450 cm^{-1} (vs C=C arom.); 1470 y 1370 cm^{-1} (vs C-H alif.) 1170 , 1140 y 1000 cm^{-1} (tensión C-O-C-O-C); 750 y 690 cm^{-1} (δ C-H Ar-H).

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.45 (m, 2H, Ar-H); δ 7.25 (m, 3H, Ar-H); δ 3.85 (t, 1H, base de sulfenilo); δ 3.55 (s, 3H, metilo de éster); δ 3.45 (s, 4H, hidrógenos de metilenos de las posiciones 2 y 4); δ 2.8 (m, 1H, base de carbometoxi); entre 2.2 y 1.8, parece un grupo de señales que en conjunto integran 6H de anillo ciclohexánico; en 1 y 0.9 ppm, aparecen dos señales simples que integran para 3H cada una, asignadas a hidrógenos de metilos en posición 3.

Obtención del cetal neopentílico de la 4-carbometoxi-2-fenil-sulfinilciclohexanona (3,3-dimetil-9-metoxicarbonil-7-fenilsulfinil,1,5-dioxospiro [5,5] undecano).

La oxidación del cetal sulfenilado, se llevó a cabo siguiendo las técnicas indicadas para la obtención de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfinilciclohexanona.

Datos espectroscópicos del isómero "B" (gpo. metoxicarbonilo en posición 9 ecuatorial).

Espectro i.r. (soluc. CHCl_3): 3060 cm^{-1} (vs C-H, Ar-H); 2960 y 2870 cm^{-1} (vas y vs C-H alif.); 1735 cm^{-1} (vs C=O de éster); 1580 y 1450 cm^{-1} (vs C=C, Ar-H); 1480 y 1370 cm^{-1} (vas y vs C-H alif.); 1180 , 1120 y 1100 cm^{-1} (tensión C-O-C-O-C); 1040 cm^{-1} banda de intensidad media (vs S=O); 750 y 690 cm^{-1} (δ C-H, Ar-H).

Espectro r.m.p. (CDCl_3); δ 7.7 (m, 2H, hidrógenos de las posiciones 2 y 6 del anillo bencénico); δ 7.5 (m, 3H, hidrógenos 3, 4 y 5 del anillo bencénico); en δ 3.75 y 3.55, se observa un sistema AB con $J=11$ Hz, asignado a protones de metileno en posición 4; δ 3.65 (s, 3H de metilo de éster); sobrepuesta con las dos señales anteriores, se encuentra la señal originada por los hidrógenos del metileno en posición 2; δ 3.3 (dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=4$ Hz, 1H, hidrógeno base del sulfóxido); δ 3.0 (dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=4$ Hz, hidrógeno axial del carbono en posición 9); δ 2.55 (ddd, 2H, asignado a protones axiales de carbonos 8 y 10); el resto de los hidrógenos del anillo ciclohexánico, se encuentran agrupados en las señales que se encuentran entre 2.2 y 1.35; en δ 1.3 y 0.9, aparecen dos señales simples que integran para 3H cada una y que fueron asignadas a hidrógenos de metilos en C-3.

Espectro de masas, m/e (int. relativa, fragmentación):

Aparece el ión molecular $M^+ = 366.2$ (5 %); $M + 1$ (1.4 %); $M + 2$ (0.4 %); 241.2 (100 %, $M^+ - C_6H_5SO$); 155.1 (65.5 %, $M^+ - C_5H_{10}O$) 95.1 (58.2 %, $M^+ - C_2H_3O_2-H$); 69.2 (62.4 %, $M^+ - C_2H_2$).

Datos espectroscópicos del isómero "A" (grupo metoxicarbonilo en posición 9 axial).

Espectro i.r. (solución $CHCl_3$); presenta esencialmente las mismas señales que el compuesto "B".

Espectro r.m.p. ($CDCl_3$) (300 MHz): δ 7.64 (m, 2H, hidrógenos de las posiciones 2 y 6 del anillo bencénico); δ 7.47 (m, 3H, hidrógenos de las posiciones 3, 4 y 5 del anillo bencénico); se observan dos sistemas AB, uno en 3.75 y 3.44 con $J = 12$ Hz y otro en 3.64 y 3.52 con $J = 11$ Hz en los cuales incluso se pueden apreciar acoplamiento a larga distancia y que fueron asignados a hidrógenos de los metilenos en las posiciones 2 y 4; δ 3.51 (s, 3H, de metilo de éster); centrada en 2.94 δ , aparece una señal múltiple que en conjunto integra para 2H, al analizar esta señal encontramos lo siguiente; se encuentran sobrepuestas una señal doble-doble con $J_1 = 12$ Hz, y $J_2 = 4$ Hz, que corresponde al protón base del sulfóxido (C-7); y una señal que es un quinteto que corresponde al protón base del carbometoxi, es decir a protón en C-9; el resto de los hidrógenos del anillo ciclohexánico, aparecen en las señales comprendidas entre 2.6 y 1.5; por último en 1.3 y 0.83 ppm, aparecen dos singuletes que integran 3H cada uno y que corresponden a los hidrógenos de los metilos en posición 3.

Espectro de masas, m/e (int. relativa, fragmentación):

$M^+ = 366.3$ (2.8 %); $M + 1$ (0.8 %); $M + 2$ (0.3 %); 241.3 (36.5 %, M^+ - C_6H_5SO); 152.2 (22.7 %, M^+ - $C_5H_{10}O$); 125.1 (100 %, M^+ - CH_2O); 97.1 (35.6 %, M^+ -CO).

Análisis de difracción de rayos "X":

Cristales del compuesto "A", $C_{19}H_{26}O_5S$, se hicieron crecer por evaporación lenta de una solución de acetona, estos cristales fueron monoclinicos, agrupamiento especial $P2_1/a$ con constantes de celda unitaria: $a=11.094$ (1), $b=11.324$ (2), $c=15.298$ (2) Å, $\beta=96.22$ (1)°, $V=1911$ (2) Å³, ρ calcd.= 1.27 g cm⁻³, $\mu=16.15$ cm⁻¹ F (000)=752 y $Z=4$. Los parámetros de rejilla fueron derivados del ambiente angular formado por la reflexiones de una máquina de 20 centros (Nicolet R 3 difractor de 4 ciclos, radiación monocromática Cu K, $\lambda=1.5418$ Å). Colección de datos (ω -forma de exploración; $3^\circ < 2\theta < 115^\circ$) rindiendo 2392 reflexiones, de las cuales 1496 fueron independientes con $I > 2.5$ (I). La estructura fue resuelta por métodos directos y refinada por el método de mínimos cuadrados con factores de temperatura anisotrópica para los átomos de hidrógeno nores y con un factor de temperatura isotrópica fijo, $U=0.06$ Å², para los átomos de hidrógeno. Los cálculos fueron efectuados en una computadora Nova 4 y los mapas fueron llevados a un trazador de planos Tektronix. El paquete del programa fue SHELXTL.

Obtención del cetal neopentílico de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfonilciclohexanona. (método del peryodato utilizando Buffer de fosfatos).

A 1.089 mmoles de compuesto, se adicionan 12 ml de THF y 3 ml de agua, 3 ml de solución Buffer de fosfatos de pH 7 y una solución de

2.376 mmoles (2 eq.) de peryodato de sodio en 5 ml. de agua, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 3 hrs. al finalizar este periodo se filtra, el filtrado se diluye con agua y se extrae repetidamente con diclorometano, los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se evapora el disolvente a presión reducida y se purifican los productos por cromatografía en capa fina utilizando como eluyente un sistema hexano/acetato de etilo (3/7), R=100 % si se considera la suma de "A" y "B".

Obtención de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-2-ciclohexen-1-ona, a partir de cetona α,α -disulfenilada.

A 100 mg. de cetona disulfenilada (12) disueltos en 15 ml. de THF seco y bajo atmósfera inerte, se adicionan 0.3 ml (9 eq.) de trifluoruro de boro eterato, la mezcla de reacción se agita durante 16 hrs. a temperatura ambiente, al término de este periodo la mezcla de reacción se vierte sobre una solución de hielo/bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y el solvente se evapora a presión reducida, el producto crudo se purifica por cromatografía en capa fina, obteniendo 30 mg. de "enona" (42.5 %) la cual se caracterizó espectroscópicamente.

Obtención de la 4-carbometoxi-2-fenilsulfenil-2-ciclohexen-1-ona por sulfenilación directa de la 4-carbometoxiciclohexanona. (la técnica para la reacción en CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2 ó CH_3CN , es la misma).

Cloruro de bencensulfenilo (4.40 gr., 33 mmol) es adicionado a una solución de 4-carbometoxiciclohexanona (1.56 gr., 10 mmol) en 15 ml de disolvente seco enfriada en baño de hielo, al término de la

adición la solución se agita por 4^h a temp. ambiente, después de lo cual se vierte en bicarbonato y se extrae con Ac OEt, el producto crudo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose 490 mg de "enona" (32 %) espectroscópicamente caracterizada.

2. Síntesis de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-fenantroquino-
dimetano.

Obtención de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-dimetilfenantreno.²³

A una solución de veratrol (25 g) en 300 ml de ácido sulfúrico acuoso (80 % v/v), se adiciona biacetilo (2,3-butandiona) (7.8 g) gota a gota en un lapso de tiempo de 30 min. con agitación.

La solución adquiere un color púrpura, la mezcla resultante se deja en reposo a temperatura ambiente durante 4 días, después de lo cual se diluye con agua, la mezcla de reacción se neutraliza ligeramente con bicarbonato de sodio y se extrae con cloroformo, el producto obtenido se purifica por cromatografía en columna y se obtienen 12 g de producto (41 % rend.) como un sólido de color blanco con Tf= 218-220°C el cual se caracterizó espectroscópicamente (i.r., r.m.p., masas).

Espectro i.r. (KBr): 3090 cm^{-1} (vs=C-H); 2940 cm^{-1} (vas C-H alifático); 2840 cm^{-1} (vs-O $\underline{\text{CH}_3}$); 1620, 1520, 1450 cm^{-1} (vs y vas -C=C-); 1480 cm^{-1} (deformación C-H alifático); 1250 cm^{-1} (vas C-O-C); 1040 cm^{-1} (vs C-O-C); 850 cm^{-1} (δ =C-H).

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.8 (s, 2H, Ar-H); δ 7.37 (s, 2H, Ar-H); δ 4.1 y 4.05 (s, 12H, -O- $\underline{\text{CH}_3}$); δ 2.18 (s, 6H, Ar- $\underline{\text{CH}_3}$).

Espectro de masas, m/e (int. rel., fragmentación): M^+ =326.5 (100 %); $M + 1$ (21.7 %); $M + 2$ (3.0 %); 312.5 (27.5, $M^+ - \text{CH}_2$) 268.4 (17.9, $M^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{O}$).

Obtención de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-bisbromometilfenantreno.

a) Bromación utilizando NBS.²⁴

1.63 g de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-dimetilfenantreno, se mezclan con 1.78 g (2 eq.) de NBS y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo en 70 ml de CCl_4 seco y se calientan a reflujo durante 3 hrs., la mezcla resultante se filtra en caliente y el precipitado se lava con CCl_4 caliente, el filtrado se concentra a la mitad de su volumen y se deja reposar toda la noche, el precipitado cristalino se filtra, se lava con CCl_4 y se seca.

Se mencionó anteriormente que esta reacción produjo mezclas de productos inestables y de difícil caracterización, las cuales no se aislaron.

b) Bromación con Br_2/CCl_4 .²⁴

A una solución caliente de 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-dimetilfenantreno (1.63 g), en 40 ml de CCl_4 seco, se adiciona en un periodo de tiempo de 10 min. una solución de bromo (3.2 g, 1.02 ml, 2 eq). en 10 ml de tetracloruro, la solución se agita y en un corto periodo de tiempo desaparece el color del bromo, la solución se calienta a reflujo durante una noche, al término de este periodo de tiempo, la mezcla resultante se diluye con cloroformo y se lava con solución saturada de bisulfito de sodio, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente a presión reducida, se obtiene un sólido de color amarillo pálido cuya espectroscopía, nos revela que es una mezcla de productos de mono- y dibromación los cuales se

encuentran en una proporción 4:1, esta reacción no pudo ser modificada en el sentido del producto dibromado y tampoco se pudo separar en sus componentes, por lo que se utilizó en esta forma para llevar a cabo la siguiente reacción. Tf de mezcla 205-208°C.

Espectro i.r (KBr): 3020 cm^{-1} (vs=C-H); 2940 cm^{-1} (vs-C-H alifático); 2840 cm^{-1} (vs característica de $-\text{OCH}_3$); 1620, 1520 y 1440 cm^{-1} (vs -C=C); 1480 cm^{-1} (deformación de ligaduras C-H de hidrocarburos alifáticos); 1250 cm^{-1} (vas C-O-C); 1050 cm^{-1} (vs C-O-C); 850 cm^{-1} (δ =C-H).

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.7 (s, 4H, Ar-H); δ 7.45 (s, 3H) δ 7.4 (s, 1H, Ar-H); δ 5.07 (s, 6H, $\text{CH}_2\text{-Br}$); entre 4.2 y 4.0 (grupo de señales simples, 24H, $-\text{OCH}_3$); δ 2.75 (s, 3H, Ar- CH_3).

Espectro de masas m/e (int. rel., fragmentación): $M^+ = 482.1$ (1.2 %, ión molecular del derivado dibromado); $M + 2$ (2 %); $M + 4$ (1.1 %), patrón de compuestos dibromados; 403 (90 %, $M^+ \text{-Br}$); 325 (100 %, $M^+ \text{-Br}$); 324 (35.3 % $M^+ \text{-H}$); 281 (24.7 %, $M^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$).

Reacción de alquilación de trimetilamina; Obtención de bromuro de 2,3,6,7-tetrametoxi-10-metil-9-fenantrilmetiltrimetilamonio (sal de amonio cuaternaria).

A 1 g de 2,3,6,7-tetrametoxi-10-metil-9-bromometilfenantreno disuelto en 15 ml de T.H.F. seco, enfriado a 0°C, se adiciona un exceso de trimetilamina anhidra, la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 60 min., al término de este periodo de tiempo se ha formado un precipitado de color blanco, la mezcla se

filtra y el precipitado se lava con cloroformo seco. La reacción es cuantitativa, el producto se obtiene como un sólido blanco insoluble en CHCl_3 , CCl_4 , CH_2Cl_2 , AcOEt, Hexano etc., soluble en DMSO, DMF y H_2O . Tf 195°C , sus datos espectroscópicos son:

Espectro i.r. (KBr): 3020 cm^{-1} (vs =C-H); 2940 cm^{-1} (vas, C-H alif.); 2840 cm^{-1} (vs, $-\text{OCH}_3$); $1620, 1520, 1450\text{ cm}^{-1}$ (vs -C=C) 1250 y 1050 cm^{-1} (vas y vs C-O-C); las sales cuaternarias de amonio no presentan señales características y por lo tanto este espectro no nos proporciona mayor información.

Espectro r.m.p. (DMSO- d_6): δ 8.25-7.5 (grupo de señales que en conjunto integran 4H, Ar-H); δ 5.3 (dd, 2H, Ar- CH_2 -NMe $_3$); centrado en 4.1 (grupo de señales simples, 12H, $-\text{OCH}_3$); δ 2.6 (s 3H, Ar- CH_3).

Espectro de masas, m/e (int. rel., fragmentación); no se observa el ión molecular; 325 (100 %, m^+ - $\text{C}_3\text{H}_9\text{NBr}$); 162.7 (14.2 % m^+ - $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$); 58.2 (17 %, m^+ - $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}$).

A 100 mg de sal de amonio disueltos en 70 ml de DMSO seco y protegidos de la humedad del medio con una trampa de cloruro de calcio, se adicionan lentamente 2 ml. de solución saturada de t-butóxido de potasio en t-butanol recién preparada, la mezcla de reacción se agita durante 16 hrs. al término de este periodo, la solución resultante se concentra a 1/4 de su volumen a presión reducida, se vierte en 400 ml de agua y se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora el disolvente, el producto crudo se purifica por cromatografía en capa fina y se obtienen 43 mg. (60 % rend.) de producto el cual es un sólido blanco con Tf $205-7^\circ$ sus datos espectroscópicos son los siguientes:

Espectro i.r. (KBr): 3080 cm^{-1} (vs =C-H); $3000\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ doblete (vas y vs C-H alif.); 2835 cm^{-1} (vs $-\text{OCH}_3$); 1615 , 1500 , 1470 cm^{-1} (vs C=C); 1250 cm^{-1} (vas C-O-C) aumentada en intensidad debido a C=C de vinilo.

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.8 (s, 2H, Ar-H); 7.45 (s, 1H, Ar-H); 7.4 (s, 1H, Ar-H); presenta un sistema ABX en δ 7.1 (dd, $J_{ax}=4\text{ Hz}$, $J_{ab}=12\text{ Hz}$, protón "a"); δ 5.8 (dd, $J_{ba}=12\text{ Hz}$, $J_{bx}=4\text{ Hz}$, protón "b"); 5.35 (dd, $J_{xa}=18\text{ Hz}$, $J_{xb}=4\text{ Hz}$, "x") centradas en δ 4.15 (grupo de señales simples, 12H, $-\text{OCH}_3$); 2.67 (s, 3H, Ar- CH_3).

Espectro U.V. (CHCl_3); $\lambda_{\text{max.}}=260\text{ nm}$. $\log \epsilon=5.09$; $\lambda_{\text{max.}} 290\text{ nm}$, $\log \epsilon=4.87$.

Espectro de masas, m/e (int. rel., fragmentación); $M^+=338$ (79.7 %); $M+1$ (17.4 %); 307 (100 %, $M^+ - \text{OCH}_3$); 276 (26.7 %, $M^+ - \text{OCH}_3$); 261 ($M^+ - \text{CH}_3$).

Obtención del dímero spirocíclico del 2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-fenantroquinimetano.

A 100 mg. de sal de amonio disueltos en 70 ml. de DMF seca, protegidos de la humedad atmosférica con trampa de cloruro de calcio, se adicionan lentamente 2 ml. de solución saturada de t-butoxido de potasio en t-butanol recién preparada, la mezcla de reacción se agita durante 16 hrs., al término de este tiempo, la solución se concentra a 1/4 de su volumen a presión reducida, se vierte en 400 ml. de agua y se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora el disolvente, el producto crudo se purifica por cromatografía en capa fina y se

obtienen 60 mg, (83 % rend.) de producto, como un sólido amarillo con $T_f = 234-6^\circ\text{C}$, cuyos datos espectroscópicos son los siguientes:

Espectro i.r. (KBr): 3080 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}=\text{C-H}$); $3000-2900\text{ cm}^{-1}$ doblete (ν_{s} y ν_{s} C-H alif.); 2830 cm^{-1} (ν_{s} $-\text{OCH}_3$); 1615 , 1500 , 1470 cm^{-1} (ν_{s} C=C); 1250 cm^{-1} banda intensa (ν_{s} C-O-C).

Espectro r.m.p. (CDCl_3): δ 7.9 (s, 2H, Ar-H); δ 7.85 (s, 1H, Ar-H); 7.6 (s, 1H, Ar-H); 7.25 (s, 2H, Ar-H); 7.2 (s, 1H, Ar-H); 6.9 (s, 1H, Ar-H); presenta un sistema AB con $J=10\text{ Hz}$ en 7.15 y 5.15, asignado a protones de metileno terminal; centradas en 4 (grupo de señales simples, 24H, $-\text{OCH}_3$); 3.5 (s, 2H, $\text{R}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CR}_3$) 2.85 (t, 2H, $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2.05 (t, 2H, $\text{R}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Espectro U.V. (CHCl_3); $\lambda_{\text{max.}}=267.5\text{ nm}$, $\log \epsilon = 5.26$; $\lambda_{\text{max.}} 291\text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.96$; $\lambda 305.5\text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.82$.

Espectro de masas, m/e (int. rel., fragmentación); M^+ 649 (17.4 %); $M + 1$ (8.3 %); 325.5 (30.3 %, $M^+ - \text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$); 324.5 (100 %, $M^+ - \text{H}$); 309.5 (28.4 %, $M^+ - \text{CH}_3$).

CONCLUSIONES

Al analizar los resultados obtenidos al término del presente trabajo, se puede afirmar que éstos son satisfactorios, ya que:

1. Se lograron sintetizar los compuestos inicialmente propuestos.
2. Al mismo tiempo se analizaron aspectos sumamente interesantes que se presentaron a lo largo del proyecto, lo que sin lugar a dudas representa una aportación a la química.
3. El presente trabajo representa la base de una serie de estudios que actualmente se realizan con el objeto de generar el esqueleto básico de alcaloides tanto del tipo de las montaninas como de las fenantroindolizidinas, la importancia de estos estudios es, fundamentalmente el estudio de los aspectos químicos de los mismos ya que lo que se pretende es generar rutas de síntesis generales aplicables a la obtención de productos químicos de interés farmacológico.

V. BIBLIOGRAFIA

1. Manske, R. H., (editor)
The Alkaloids
Vol. XI
Chapter 10 pag. 375-377
Academic Press
N. Y. (1968).
2. Manske, R. H., (editor)
The Alkaloids
Vol. XV
Chapter 3 pag. 137-138
Academic Press
N. Y. (1968).
3. Monteiro, H. J. and Gemal, A. L., *Synthesis*, 437-438 (1975).
4. Monteiro, H. J. and Souza, J. P., *Tetrahedron Lett.*, 921-24 (1975).
5. Finnegan, R. A. and Bachman, P. L., *J. Org. Chem.*, 30, 4145-4150 (1965).
6. Applequist, D. E. and Klieman, J. P., *ibid.*, 26, 2178-2183 (1961).
7. Kay, I. A., and Matthews, R. J., *ibid.*, 28, 325,329 (1963).
8. Corey, E. J. and Suggs, W. J., *Tetrahedron Lett.*, 2647-2650 (1975).
9. Field, L. and Locke, M. J., *Organic Synthesis.*, 46, 62-64 (1966).
10. Kuwajima, I. and Fukuda, Y., *Tetrahedron Lett.*, 327-330 (1973).
11. Trost, B. M. and Salzmann, T. N., *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6840-42 (1973).

12. Murai, S. et. al., J. C. S. Chem. Comm., 946-947 (1972).
13. Nakamura, E. et. al., J. Am. Chem. Soc., 98, 2346-2348 (1976).
14. Fessenden, R. J. and Fessenden, J. S. J. Org. Chem., 3535-37 (1967).
15. Rinehart, K. L. Jr.
Oxidación y Reducción de Compuestos Orgánicos
Editorial Alhambra, S.A.
España (1977).
16. Monteiro, H. J., J. Org. Chem., 42, 2324-2325 (1977).
17. Still, W. J. et. al., J. Org. Chem., 47, 560-561 (1982).
18. Govindachari, T. R., Heterocycles, 11, 587-613 (1978).
19. Cragg, J. E. and Herbert, R. B., J. Chem. Soc., Perkin Trans., I,
2487-2490 (1982).
20. Dannhardt, G. and Wiegrebe, W. Archiv. der Pharmazie., 310, 802-
810 (1977).
21. Millar, L. T. and Wilson, K. V., J. Chem. Soc., 2121-2127 (1964).
22. Gardner, P. D. and Sarrafizadeh, H. R., J. Amer. Chem. Soc., 82,
4287-4290 (1960).
23. Stille, J. K. and Foster, R. T., J. Org. Chem., 28, 2708-2713 (1963).
24. Manson, D. L. and Musgrave, O. C., J. Chem. Soc., 1011-1013 (1963).
25. Hauptmann, S., Chem. Ber., 93, 2604-2612 (1960).
26. Anhalt, J. P. et. al., J. Org. Chem., 37, 1015-1019 (1972).
27. Martin, D. and Hauthal, H. G.
Dimethyl Sulphoxide
Chapter 9, pag. 349-355
Van Nostrand Reinhold Co. Ltd.