

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

FACULTAD DE QUIMICA



**PREPARACION DE NUEVOS COMPUESTOS
DERIVADOS DEL 2,4,5-TRIMETOXIFENILO**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

MARIA PLACIDA TOXQUI TULA

México, D. F.

1974



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

324

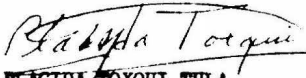
CLASS 1974
NO. 305
TECHA 1006
PR&C

337

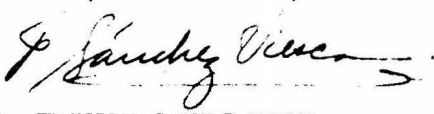
	PRESIDENTE:	Dr. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA
JURADO ASIGNADO	VOCAL:	Dra. ELVIRA SANTOS DE FLORES
ORIGINALMENTE	SECRETARIO:	Dra. ROCIO POZAS HORCACITAS
SEGUN EL TEMA	1er. SUPLENTE:	MAESTRO MAURO CRUZ MORALES
	2o. SUPLENTE:	MAESTRO IGNACIO HUERTA BERDEJA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE
LA FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M.

SUSTENTANTE:


MARIA PLÁCIDA TOXQUI TULA

ASESOR DEL TEMA:


Dr. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA

ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN LA
FACULTAD DE QUIMICA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
BAJO LA DIRECCION DEL
DR. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA.

I N D I C E

- I.- Introducción.
- II.- Discusión teórica.
- III.- Esquemas.
- IV.- Parte experimental.
- V.- Espectrogramas.
- VI.- Conclusiones.
- VII.- Bibliografía.

I.- INTRODUCCION

En el área de la investigación química, en el campo de la Química Orgánica Aromática, el grupo de los compuestos polimetoxilados ha tenido y tiene actualmente un continuado interés debido a que muchos productos naturales pertenecen a este tipo de sustancias y, además, a que la síntesis de muchos de ellos plantea dificultades especiales.

Dentro del grupo de los compuestos aromáticos polimetoxilados, se ha encontrado (investigaciones realizadas en este laboratorio) que los derivados bencénicos que contienen dos (o tres) grupos metoxilo en posiciones orto y para a otro grupo funcional, presentan propiedades químicas muy diferentes a las observadas en los dimetoxi compuestos en los que un metoxilo se encuentra insertado en posición meta. Esta diferencia de comportamiento químico es mayor, como cabe suponer, cuando la comparación se hace con los monometoxi-derivados. Es decir, la química de los compuestos polimetoxilados plantea no sólo problemas de condiciones experimentales, tales como marcadas diferencias en solubilidad, velocidad y temperatura de reacción, etc., sino que los efectos de resonancia, así como los estéricos, no sólo varían la energía de activación de las reacciones, los potenciales de oxido-reducción de los compuestos y la reactividad en general, sino que impiden que se lleven a cabo reacciones que se efectúan normalmente en derivados metoxilados más sencillos. Esto último crea problemas teóricos ya que, al invalidar el uso de reacciones muy útiles en síntesis orgánica, dificulta seriamente la preparación de compuestos polimetoxilados más complejos.

El presente trabajo es una contribución al estudio de los com

puestos derivados del 2,4,5-trimetoxifenilo.

II.- DISCUSION TEORICA

La reducción de un carbonilo a metileno en aldehidos y cetonas puede llevarse a cabo mediante la reducción de Clemmensen o efectuando una reacción de Wolff-Kishner. En el primer caso, se calienta el aldehido o cetona con cinc amalgamado y ácido clorhídrico. El segundo método consiste en hacer reaccionar la hidrazona (o la semicarbazona) con un hidróxido alcalino. Pueden seguirse varias técnicas experimentales: calentamiento sin disolvente, calentamiento a reflujo en dietilen-glicol (modificación de Huang-Minlon), o en condiciones más suaves, en sulfóxido de dimetilo y ter-butóxido de potasio como catalizador. Se encuentran referencias al respecto en libros recientes (1, 2).

El 2,4,5-trimetoxi-etilbenceno se preparó a partir de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona mediante la reacción de Wolff-Kishner, vía la hidrazona. La descomposición de ésta se llevó a cabo sin disolvente, calentando a 140° la hidrazona con KOH pulverizado. No se empleó la semicarbazona debido a su alto pf ($197-200^{\circ}$), siendo el de la hidrazona de $113-115^{\circ}$. (Cf. 3, preparación del 2,4,5-trimetoxitolueno).

En el espectro de rnm del trimetoxi-etilbenceno (I) se observa (ppm, valores δ) un triplete en 1.16 (CH_3), un cuadruplete en 2.58 (CH_2) y señales sencillas en 3.75, 3.80 y 3.83 (3 OCH_3) y en 6.48 y 6.68 (hidrógenos aromáticos aislados). En el espectro del 2,4,5-trimetoxi-fenetol (2,4,5-trimetoxi-etoxibenceno, II) (4), tanto los hidrógenos aromáticos como los metoxilos son equivalentes (señales en 6.58 y 3.81); el metilo origina un triplete en 1.40 y el cuadruplete del metileno, en 4.06, se confun

de parcialmente con la señal de los metoxilos.

El 2,4,5-trimetoxi-etilbenceno se aisló mediante destilación al alto vacío. Del residuo de ésta se obtuvo por cristalización de metanol acuoso un producto con pf 138-139^o. En su espectro infrarrojo no hay absorción en las regiones de NH y de carbonilo. En rnm se observa además de las señales debidas a hidrógenos aromáticos aislados (7.20 y 6.53) y a grupos metoxilo (3.91, 3.88 y 3.83), un pico de fuerte intensidad en 2.23 (integración 3:1 con respecto a las señales aromáticas), el cual corresponde a un grupo metilo sobre carbono sp². Este espectro y el de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona son isomorfos, localizándose el CH₃ de la metilcetona en 2.56. El compuesto se identificó como la azina de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona, III. Esta se preparó haciendo reaccionar la hidrazona de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona con 2,4,5-trimetoxiacetofenona y también directamente, a partir de hidracina y de la trimetoxi-acetofenona.

Los α -cetoles, debido a la interacción de ambos grupos funcionales, tienen una reactividad muy especial. Se preparó la semicarbazona de la ω -hidroxi-2,4,5-trimetoxiacetofenona, IV, intermediario de interés para su posible utilización en una reacción de Wolff-Kishner. Sin embargo, la concomitante formación de 2,4,5-trimetoxi-estireno (por deshidratación del alcohol resultante) hace inadecuado el uso de esta reducción.

La ω -hidroxi-2,4,5-trimetoxiacetofenona se oxidó haciendo pasar una corriente de O₂ en solución alcohólica alcalina. Se separó un sólido, el cual se identificó como asaronato sódico. Es probable que la secuencia de reacciones sea (esquema I) la oxidación al trimetoxifenil-glioxal, con la consecuente transposición

de éste al ácido trimetoxi-mandélico y oxidación al ácido trimetoxifenil-glioxílico, cuya ruptura alcalina originaría CO_2 y trimetoxi-benzaldehido, el cual finalmente se oxidaría al ácido. (Cf. 5, oxidación de la veratroína).

Los aldehidos aromáticos pueden hacerse reaccionar con compuestos que posean hidrógenos activos, dando lugar a la condensación aldólica y a otras reacciones relacionadas (6). La condensación de un aldehido aromático con un aldehido o cetona alifáticos, en presencia de una base fuerte, para formar un aldehido o cetona α,β -no saturado, se conoce con el nombre de reacción de Claisen-Schmidt.

En especial, se han hecho reaccionar aldehidos aromáticos con ciclohexanona y con ciclopentanona (3, 7), obteniendo las diariliden-ciclanonas respectivas. Con α -tetralona (8) hay condensación con el único metileno activo.

La 2-(2,4,5-trimetoxibenciliden)-tetralona-1, V, se preparó por condensación de 2,4,5-trimetoxibenzaldehido con α -tetralona, utilizando KOH como catalizador. El carbonilo de este compuesto absorbe en el infrarrojo en 1655 cm^{-1} , siendo bastante compleja la absorción en la región de 1300 a 450 cm^{-1} .

Se intentó hacer reaccionar este derivado con hidroxilamina, en diferentes condiciones experimentales. Se obtuvo una compleja mezcla de reacción, por lo cual se ensayó la reacción empleando asariliden-butanona (Véase más abajo).

La reacción de un aldehido o de una cetona con hidroxilamina para formar una aldoxima o una cetoxima es una reacción muy ampliamente empleada para la identificación de compuestos carbonílicos. Sin embargo, en el caso de las cetonas α,β -no

saturadas esta reacción se complica en extremo debido a las posibilidades de reacción, lo cual se traduce, en muchas ocasiones, en una compleja mezcla de productos, algunos de ellos muy poco estables. Las isoxazolininas son unos de los compuestos resultantes de la reacción de hidroxil-amina con una cetona α,β -no saturada. En un capítulo reciente sobre isoxazolininas, Quilico (9) ha reseñado la formación de siete tipos de compuestos formados en esta reacción. Los investigadores que han estudiado esta reacción son muy escasos, pudiéndose reducir a tres (con sus colaboradores respectivos): A. H. Blatt (10, 11), en Estados Unidos; K. von Auwers (12-14), en Alemania; y R. P. Barnes (15-17) en Estados Unidos. Los trabajos de este último han causado mucha confusión debido a que, careciendo de bases mecánicas, las estructuras propuestas en sus artículos son incorrectas. Esto fué aceptado posteriormente por los mismos autores (18). Es curioso hacer notar que aún este último trabajo tiene errores en la espectroscopía, como señaló Perold y col. (19).

Además de la parte preparativa sobre isoxazolininas, que se acaba de mencionar, existen estudios espectroscópicos, más recientes, sobre éstos y otros compuestos afines. Perold et al. (19) determinaron la absorción ultravioleta en una serie de isoxazolininas y estudiaron la absorción infrarroja de las mismas. Slomp y Wechter (20) estudiaron los espectros de resonancia magnética nuclear de las oximas syn- y anti- α,β -no saturadas, escogiendo como modelo las oximas de la isoforona. Mazur (21) hizo un estudio similar en oximas esteroidales. Finalmente, Aversa y col. (22, 23) estudiaron los espectros de resonancia magnética nuclear de las Δ^2 -isoxazolininas.

En nuestro caso, se estudió la reacción de la hidroxil-amina con la asariliden-butanona (preparada recientemente, 4). Debido a que la reacción de una cetona α,β -no saturada es menos compleja si no se neutraliza el ácido clorhídrico del clorhidrato de hidroxil-amina, se hizo reaccionar la asariliden-butanona (VI) con el clorhidrato de la base (esquema II). A diferencia de lo descrito empleando otros compuestos (10, 14), no se aisló ni la oxima ni la isoxazolina (ambos compuestos neutros), sino un sólido anaranjado cuyo espectro infrarrojo muestra una banda (muy abierta) en 2670, la cual se asignó a un grupo amonio (v. gr. el clorhidrato de una oxima). Véase (24). En efecto, cuando el producto se suspendió en agua y se agregó éter e hidróxido de amonio diluido, se formó un sólido blanco soluble en éter. Por cristalización se aisló una base nitrogenada, con pf 136-142°. Cuando se preparó en mayor cantidad y el sólido resultante se cristalizó fraccionadamente, se obtuvieron muestras con pf 140-146° y 115-119°, cuyos infrarrojos son prácticamente iguales. Esto hizo pensar en la presencia de 2 oximas isómeras (syn y anti), siendo en realidad el sólido anaranjado obtenido en primer término una mezcla de los clorhidratos de las oximas. Se ha descrito (11) la separación de la mezcla de oximas isómeras mediante la formación y cristalización fraccionada de los derivados acetilados. Se acetilaron por separado las fracciones anteriores, las cuales se denominaron "A" y "B". Se encontró, con sorpresa, que ambas dieron, al cristalizarlas fraccionadamente, los mismos dos compuestos acetilados. Al producto con pf más alto (pf 146-148°) se le ha llamado acetato de la oxima-I, y al de pf más bajo (103-105°) acetato de la oxima-II.

En el infrarrojo absorben en 1775 y 1760, respectivamente. El acetato de la oxima-I tiene bandas diferenciales (que no presenta el otro isómero) en 1320, 1265, 945, 880 y 665. El acetato de la oxima-II las tiene en 1302 y 902. Los espectros de resonancia magnética nuclear se indican a continuación en forma tabular:

Grupo	Multiplicidad	Acetato de la oxima-I	Acetato de la oxima-II
CH ₃	Triplete	1.30	1.20
CH ₃ CO	Singulete	2.26	2.22
CH ₂	Cuadruplete	2.71	2.70
CH ₃ O	Singulete	3.88	3.85
"	"	3.90	3.90
"	"	3.93	
H viníl. Doblete		7.05	6.73
"	"	7.48	7.43
H arom. Singulete		6.50	6.46
"	"	7.06	7.05

Por hidrólisis alcalina, a temperatura ambiente, de los acetatos anteriores, se obtuvo la oxima-I (pf 139-142°) y la oxima-II (pf 140-143°). La primera absorbe (ir) en 3250 y 3200 (OH) y en 1625 (C:N); la segunda en 3250 y 3180 y en 1620. Compárese (25). Tienen bandas diferenciales en 1262, 1250, 1050, 928, 790, 682 y 585 (oxima-I) y en 990, 968 y 535 (oxima-II). Los espectros de rnm se dan en la siguiente página (tabla).

Grupo	Multiplicidad	Oxima-I	Oxima-II
CH ₃	Triplete	1.28	1.30
CH ₂	Cuadruplete	2.70	2.91
CH ₃ O	Singulete	3.75	3.78
"	"	3.83	3.85
H arom.	"	6.73	6.75
"	"	7.45	7.38
H viníl.	Doblete	7.58	7.20
"	"	8.08	7.60

Los espectros de rnm, tanto los de los acetatos como los de las oximas, aun cuando diferentes, son muy similares, no pudiendo establecer, en base a ellos, la identidad (syn y anti) de las oximas isómeras. Además, hay que hacer notar que en estos casos hay rotación libre debido a la ligadura sigma existente entre las dos dobles ligaduras (C:C y C:N).

Debido a esto, se dejó hasta aquí la parte experimental y se inició el estudio bibliográfico conducente a la preparación, por otra vía, de los productos esperados al efectuar con cada oxima la transposición de Beckmann y poder identificar así, de una manera inequívoca, tanto los compuestos resultantes como las oximas originales.

De la oxima-anti debe formarse la enamida VII, N-(2,4,5-trimetoxi-estiril)-propionamida; la oxima-syn debe originar la N-etilamida del ácido 2,4,5-trimetoxi-cinámico, VIII.

Para la síntesis de la enamida VII se pensó en la secuencia IX-X-XI. El compuesto de partida sería la O-cloro-2,4,5-trimeto-

xi-acetofenona, recientemente preparada en este laboratorio (26), la cual por reacción con amoníaco daría la ω -amino-trimetoxiacetofenona, X; ésta, por reducción, originaría el alcohol correspondiente, XI, precursor inmediato de la enamida VII.

Efectivamente, en la síntesis de la adrenalina y de otros compuestos relacionados, se ha descrito (27) una secuencia similar. Partiendo de cloroacetocatecol, XII, se obtiene mediante reacción con amoníaco la noradrenalona, XIII, la cual se hidrogena en presencia de Pd/C como catalizador, obteniéndose la noradrenalina (conocida también como arterenol o norepinefrina), XIV. Sin embargo, esta referencia sólo describe a grandes rasgos el proceso seguido industrialmente, sin detallar la parte experimental. Esta se encuentra descrita en la comunicación de Stolz (28), quien llevó a cabo la síntesis por primera vez. La reacción del cloroacetocatecol con amoníaco se efectúa humedeciéndolo con alcohol y agregando solución acuosa de amoníaco al 35%. Esta reacción es posible debido a la presencia de los 2 oxhidrilos fenólicos, los cuales dan solubilidad al cloro^{aceto}catecol; no se ha descrito (29) que la reacción se lleve a cabo con cloruro de fenacilo, y se han seguido otros métodos al emplear una clorocetona neutra.

Mannich y Hahn (30) han descrito la síntesis de α -aminoacetonas empleando un haluro de fenacilo y hexametileno-tetramina (urotropina). Sin embargo, al preparar la ω -amino-acetoveratrina (3,4-dimetoxi- ω -amino-acetofenona), utilizan la ω -bromoacetoveratrina, más reactiva, y no el derivado clorado. Cf. 31.

Asscher y col. (32) describen la preparación de derivados de la β -fenil-etilamina, del tipo de la adrenalina, mediante reacción de éteres fenólicos con amino-acetonitrilos, obteniendo

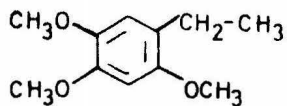
las ω -amino-acetofenonas correspondientes. Para la preparación del compuesto X se haría reaccionar 1,2,4-trimetoxibenceno con clorhidrato de amino-acetonitrilo en presencia de tricloruro de aluminio anhidro. Cf. 33. (El clorhidrato de amino-acetonitrilo no lo hay actualmente en México).

Las β -hidroxifenetilamidas son intermediarios para la obtención de isoquinolinas (34) (síntesis de Pictet-Gams). Estos autores, en la síntesis de la papaverina (35), prepararon los siguientes compuestos, afines a los que interesan en este trabajo: a partir de la acetoveratróna (3,4-dimetoxiacetofenona) obtuvieron la isonitroso-acetoveratróna, XV, mediante reacción con nitrito de amilo y etóxido de sodio como catalizador. La reducción del grupo oximino se llevó a cabo con cloruro de cinc, ácido clorhídrico concentrado y ácido sulfhídrico, obteniendo el clorhidrato de la amino-acetoveratróna, XVI. La amida que prepararon fue la homoveratroíl- ω -amino-acetoveratróna, resultante de la reacción del clorhidrato de amino-acetoveratróna con el cloruro de homoveratroílo (cloruro del ácido 3,4-dimetoxifenil-acético). La reducción del carbonilo cetónico al alcohol, en la amida anterior, la efectuaron con sodio amalgamado.

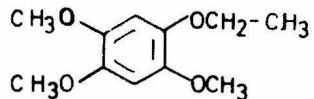
La síntesis de la N-etil-amida del ácido 2,4,5-trimetoxicinámico, VIII, compuesto resultante de la transposición de Beckmann de la oxima-syn, no ofrece dificultad especial ya que se puede preparar mediante reacción del cloruro de 2,4,5-trimetoxicinamóilo con etilamina. El ácido 2,4,5-trimetoxicinámico se ha preparado (36) por reacción de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído con ácido malónico (reacción de Knoevenagel). Cf. 37, 38.

III.- E S Q U E M A S .

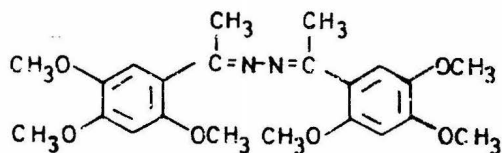
ESQUEMA GENERAL



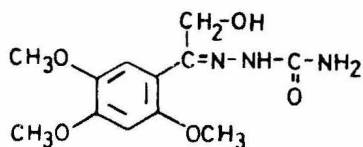
I



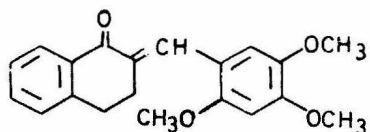
II



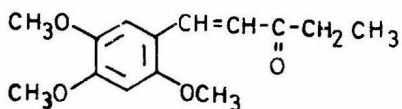
III



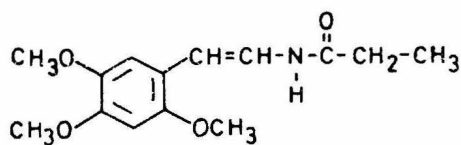
IV



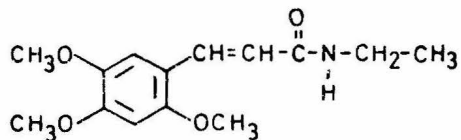
V



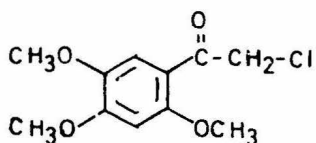
VI



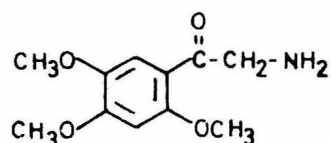
VII



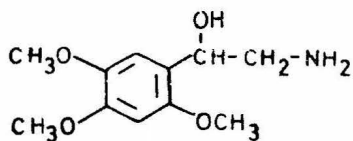
VIII



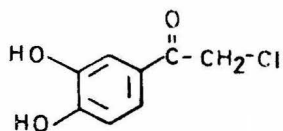
IX



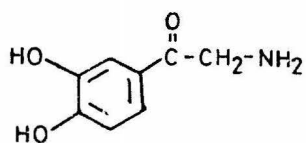
X



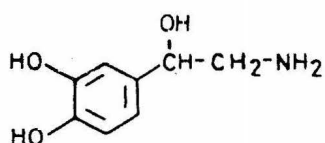
XI



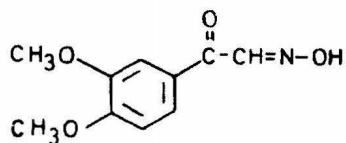
XII



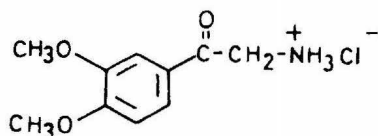
XIII



XIV

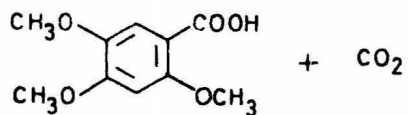
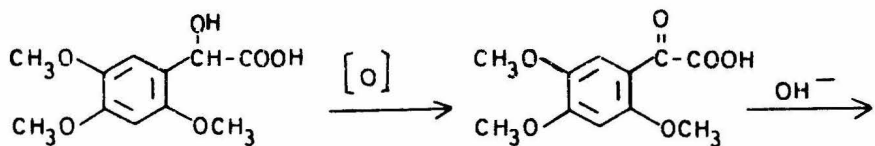
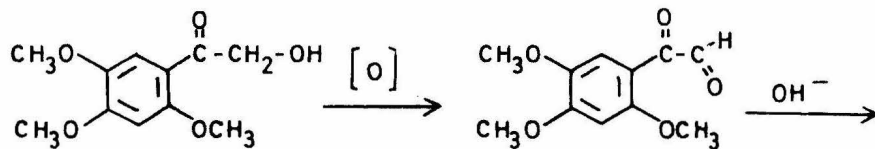


XV

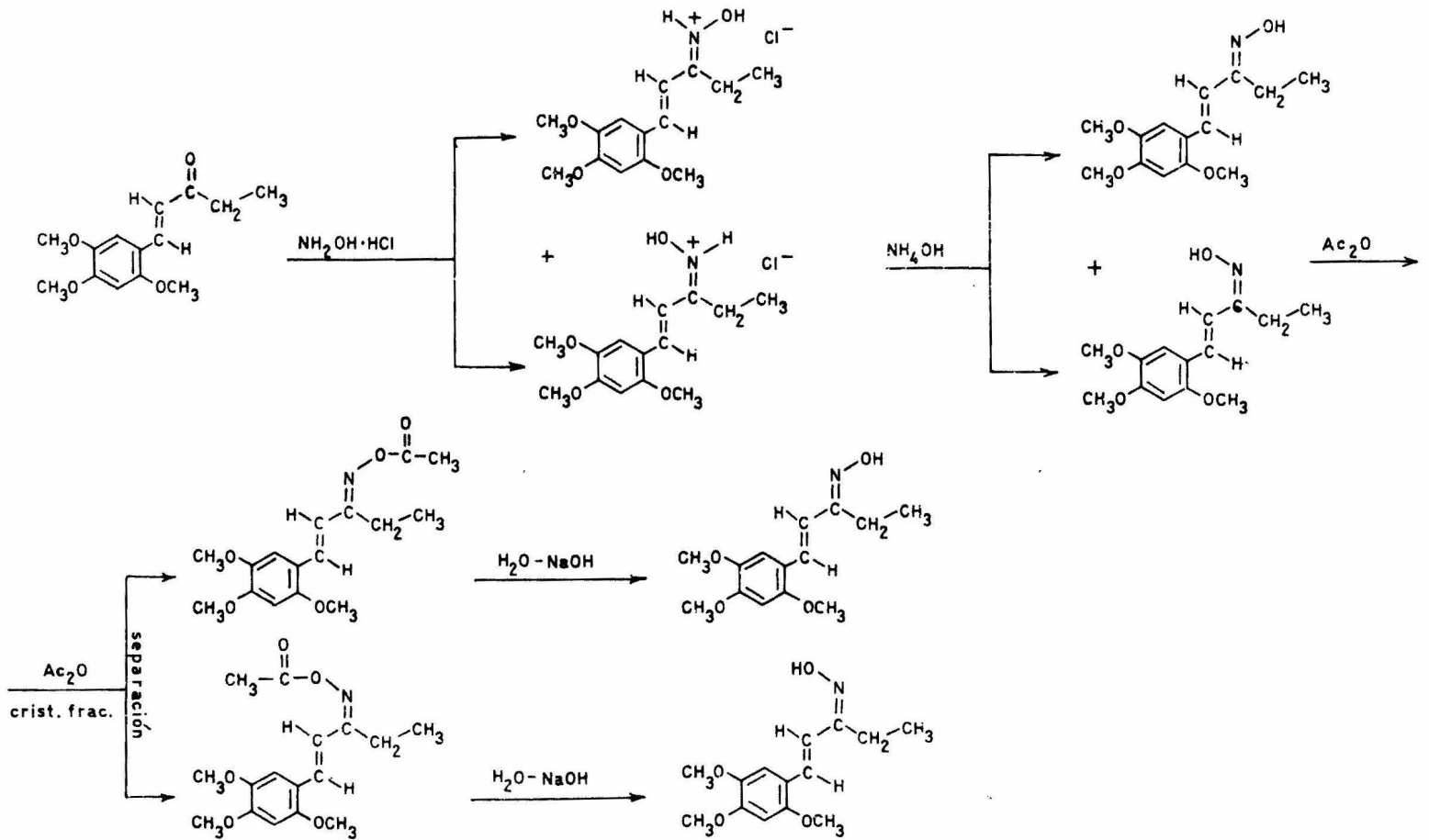


XVI

ESQUEMA I



ESQUEMA II



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

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, en pastilla de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro Varian A-60, en CDCl_3 , utilizando tetrametil-silano como referencia interna.

2,4,5-Trimetoxiacetofenona.- Se preparó siguiendo el método descrito recientemente (26). ν_{max} (KBr) 1660 cm^{-1} . Rm 2.56 (CH_3).

Semicarbazona de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona.-

a) Calentando a reflujo. A una mezcla de 5 g de la acetofenona, 5 g de clorhidrato de semicarbácida, 55 ml de etanol y 15 ml de agua, se agregaron, poco a poco, 3.75 g de NaHCO_3 y se calentó a reflujo durante 2 h. Por cristalización se obtuvieron las siguientes fracciones: pf $235-245^\circ$, $195-199^\circ$, $189-192^\circ$, $169-173^\circ$ y $135-140^\circ$. Debido a la composición heterogénea del sólido resultante, se ensayó la formación de la semicarbazona a temperatura ambiente.

b) A temperatura ambiente. 1 g de la acetofenona se disolvió, calentando, en 4 ml de metanol. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregó una solución de 1 g de clorhidrato de semicarbácida y 1 g de AcONa anh. en 12 ml de agua, observando elevación de temperatura en la mezcla de reacción. Se agitó de vez en cuando durante 45 min, empezando a depositarse la semicarbazona. Se filtraron 1.29 g con pf $186-189^\circ$. Se disolvió en EtOH ($\sim 100 \text{ ml}$), se descartó un sólido insoluble, cristalizando 1 g

con pf 194-200°. Una segunda recristalización de EtOH dió producto con pf 197-200°. Pf descrito (39) 186-188°. ν_{\max} (KBr) 3445 (N-H) y 1690 cm^{-1} (CO, amida primaria, libre).

Hidrazona de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona.- 10 g de la acetofenona, 20 ml de etanol y 30 ml de hidrato de hidracina se calentaron a reflujo durante 1 1/2 h. Se destilaron 17 ml de disolvente, se dejó enfriar, cristalizando, después de un tiempo de reposo, 10.4 g con pf 113-115°. ν_{\max} (KBr) 3320 y 3185 cm^{-1} (N-H).

2,4,5-Trimetoxi-estilbenceno, (I).- En un matraz Erlenmeyer de 250 ml y boca esmerilada se colocó una mezcla de 5 g de la hidrazona de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona y 10 g de KOH previamente pulverizado, evitando en lo posible su hidratación. Se colocó un tubo de desprendimiento de gases con junta esmerilada, y el matraz, con la mezcla uniformemente esparcida en el fondo, se calentó a 140° en un baño de silicón. El desprendimiento de N_2 se observó por burbujeo en benceno. Al terminar éste, se enfrió el matraz y se agregó agua, disolviéndose el KOH sobrante y separándose una pequeña cantidad de aceite. Se extrajo con éter, se combinó ^{con} la fracción etérea proveniente de otro lote (6 g de hidrazona y 12 g de KOH) y se lavó con H_2O hasta pH neutro. Se secó con Na_2SO_4 anh. y se concentró a volumen pequeño. El residuo se destiló al vacío (matraz de 60 ml, con agitación magnética) usando una columna Vigreux (6 cm de longitud) con chaqueta al vacío. Se utilizó una bomba de alto vacío Speedivac ED-150, Edwards High Vacuum Ltd. y un manómetro Dubrovin Vacuum Gauge, Welch Sc. Co., escala 0-20 mm. P.e. 106-108°/6.8 mm. Rendimiento, 7.15 g. Al enfriar, el destilado solidificó en forma de rosetas, quedando un

sólido blanco, de aspecto alcanforado. Rmn 1.16 (triple) CH_3 , 2.58 (cuádruple) CH_2 .

Al residuo de la destilación se le agregó metanol y agua, cristalizando un sólido con pf 127-132°. Se cristalizó de éter, obteniendo 0.25 g con pf 136-138°. Recristalizado de cloruro de metileno-éter, fundió a 138-139° (0.2 g), el cual se identificó como la azina de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona. Rmn 2.23 (CH_3), 3.83, 3.88, 3.91 (OCH_3), 6.53 y 7.20 (H arom.).

Azina de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona, (III).-

a) Método indirecto. 448 mg (2 m-moles) de la hidrazona de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona y 420 mg (2 m-moles) de 2,4,5-trimetoxiacetofenona se calentaron a 125° (temp. baño) hasta fusión de la mezcla, se agregaron 0.03 ml (2 gotas) de AcOH y se continuó el calentamiento durante 10 min. Se dejó enfriar, agregó agua y talló con una varilla de vidrio, separándose un sólido que se filtró. Rendimiento, 775 mg con pf 128-136° (ablanda antes). Recristalizado de cloruro de metileno-éter fundió a 135-137°. Muy puro funde a 138-139°.

b) Método directo. 420 mg (2 m-moles) de la acetofenona, 0.05 ml (1 m-mol) de hidrato de hidracina, 1 ml de etanol y 0.02 ml (1 gota) de AcOH, se calentaron a reflujo durante 1:30 h. Se pasó en caliente a un Erlenmeyer de 10 ml, se añadió 1 ml de agua y concentró hasta turbidez, se agregó una gota de etanol y se dejó cristalizar; se obtuvieron 272 mg de prismas casi blancos con pf 134-136°. De las aguas madres se filtraron 71 mg con pf 130-134°.

Semicarbazona de la ω -hidroxi-2,4,5-trimetoxi-acetofenona,

(IV).- Se llevaron a cabo experimentos empleando diferentes rela

ciones molares así como diferentes bases (piridina, acetato de sodio y bicarbonato de sodio) y temperaturas distintas. El mejor resultado se obtuvo al calentar a reflujo 1 g de la hidroxí-cetona, 10 ml de etanol, 3 ml de H₂O, 1 g de clorhidrato de semicarbácida y 0.75 g de NaHCO₃ (adicionados poco a poco). Terminado el tiempo de reflujo (2 h) se dejó en reposo durante 24 h. Se filtraron 480 mg (cristales prismáticos) con pf 193-196°. De las aguas madres se obtuvieron 425 mg con pf 190-192°. (Total, 0.9 g). El producto es insoluble en éter, cloruro de metileno y acetato de etilo. Es poco soluble en etanol, del cual cristalizó con pf 197-199°. ν_{\max} (KBr) 3430, 3300 (NH), 1675 (CO).

Tratamiento de la ω -hidroxí-2,4,5-trimetoxí-acetofenona con O₂ en medio alcalino.- A una solución de 2 g de la hidroxí-cetona en 40 ml de etanol se le agregó una solución de 1.2 g de NaOH en igual volumen de alcohol. A la mezcla se le pasó una corriente de O₂ durante 40 min. A los pocos minutos empezó a separarse un sólido de aspecto nacarado. Se filtró 1 g con pf 297-299°. Es soluble en agua. A 500 mg se le agregó 1 ml de AcOH y 8 ml de H₂O. Se filtró un sólido blanco con pf 143°, el cual se identificó como ácido asarónico (40). ν_{\max} (KBr) 3225 (OH), 1730 (CO). Rmn 3.86, 3.96 y 4.06 (OCH₃), 6.56 y 7.53 (H arom.).

α -Tetralona.- Se preparó siguiendo la técnica descrita (41). El sólido se agregó en el transcurso de 2 h (cada 15 min) y se dejó a reflujo 14 h. ν_{\max} (KBr) 1685 cm⁻¹ (CO).

2-(2,4,5-Trimetoxibenciliden)-tetralona-1, (V).- En un matraz redondo de 250 ml se colocaron 20.3 g de asaraldehído disueltos en 225 ml de EtOH y 15 ml de α -tetralona. Se agregó una solución de 4.9 g de KOH en 25 ml de H₂O y se dejó a reflujo 2 1/2 h. Se en-

frió y diluyó con 225 ml de H₂O. Se filtró el producto crudo, se lavó con H₂O y con un poco de metanol, el cual eliminó material resinoso, casi negro. El sólido amarillo se cristalizó de CHCl₃-MeOH. Se obtuvieron 23.1 g de prismas amarillos con pf 130-133⁰. ν_{\max} (KBr) 1655 cm⁻¹.

Asariliden-butanona.- Se preparó siguiendo la técnica descrita (4). ν_{\max} (KBr) 1660 cm⁻¹ (CO).

Clorhidratos de las oximas de la asariliden-butanona.-

250 mg de asariliden-butanona, 70 mg de NH₂OH·HCl (H₄C1NO) y 6 ml de etanol absoluto se calentaron a reflujo durante 1/2 h y se evaporó durante otra 1/2 h. Después de ~10 min de ebullición empezó a separarse un sólido cristalino amarillo-naranja. Se filtraron 223 mg con pf ~175⁰ (con descomposición). Precipita con solución de AgNO₃ al 2% en etanol. Ir: banda de amonio en 2670 cm⁻¹. Se suspendió en agua, se agregó éter y solución de NH₄OH dil. (1:4); se formó un sólido blanco que se disolvió en el éter. La solución etérea se concentró, cristalizando un sólido blanco con pf 136-142⁰ (ablanda antes). ν_{\max} (KBr) 2670 cm⁻¹ ($\text{>C}=\overset{+}{\text{N}}\text{<}^{\text{H}}_{\text{OH}}$).

En otro experimento, realizado a partir de 25 g de asariliden butanona, 7 g de NH₂OH·HCl y 500 ml de etanol absoluto, se usó un agitador magnético para evitar proyecciones al formarse producto sólido. Después del tiempo de reacción, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 1/2 h y se filtró. Se obtuvieron 25.1 g de sólido naranja con pf 158-164⁰. El filtrado se concentró al vacío (Rotavapor), obteniendo 2.8 g con pf 152-160⁰.

Oximas de la asariliden-butanona.- En un vaso de 4 litros, se suspendieron 27.9 g de los clorhidratos anteriores en 500 ml de H₂O, se agregó 1 litro de éter y se neutralizó con 32 ml de

NH₄OH dil. (1:4). Se lavó el vaso con éter y agua. La fracción etérea se lavó con 250 ml de agua. El agua de lavado, junto con la fracción acuosa, se extrajo con 200 ml de éter. La fracción etérea total, a la cual se le agregó éter hasta un volumen de 1.5 l, se secó con Na₂SO₄ anh. Se evaporó hasta un volumen de 600 ml, se enfrió y cristalizó. Se obtuvieron 4.57 g de agujas prismáticas, pequeñas, con pf 140-146^o. El filtrado se concentró a un volumen de 200 ml, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró, obteniendo 5.57 g de sólido similar al anterior. El filtrado se concentró casi a sequedad, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó hexano, obteniendo 11.56 g (cristales pequeños, de color paja) con pf 115-119^o. Se denominaron fracciones "A" y "B", respectivamente.

Reacciones efectuadas con la fracción "A".- El sólido con pf 140-146^o dió reacción negativa con FeCl₃. Da color amarillo con H₂SO₄ conc. No presenta halocromía. Es casi totalmente soluble en NaOH al 10%. Reprecipita al adicionar HCl conc. Da reacción positiva para enoles y criptofenoles (FeCl₃, K₃FeCN₆), color verde que vira a azul. Cf. 42. Decolora la solución de Br₂ en CCl₄ al 5%, formándose un precipitado amarillo.

Nota: tanto la fracción "A" como la "B" dieron los mismos dos acetatos al acetilar, como se indica a continuación.

Acetilación de la "Fracción A".- 10.14 g del sólido con pf 140-146^o y 20 ml de anhídrido acético se calentaron a 100^o durante 2 h (matraz tapado). Se enfrió, se agregaron 250 ml de agua y se filtró el sólido resultante. Se disolvió en metanol caliente (el necesario para disolver) y se enfrió. Se obtuvieron 3.3 g con pf 143-144^o. En las aguas madres cristalizaron 3.1 g

con pf 104-107°. El filtrado se concentró y agregó agua, cristalizando 2 g con pf 102-104°.

Acetilación de la Tracción B^a.- 11.56 g del sólido con pf 115-119° y 22 ml de Ac₂O se calentaron a 100° durante 2 h. Se enfrió, se agregaron 280 ml de agua y se filtró. Se disolvió en MeOH caliente y se enfrió a temperatura ambiente y luego en hielo. Se obtuvieron 5 g (prismas rectangulares de color crema) con pf 144-145°. Las aguas madres se concentraron y se agregó agua, filtrándose 5.3 g con pf 102-104°. No se observó abatimiento del pf al mezclar los productos de pf similar obtenidos en ambas acetilaciones, por lo cual se juntaron.

Acetato de la oxima-I de la asariliden-butanona.- El acetil derivado con pf más alto se cristalizó de metanol (se disolvió en 300 ml y concentró a 200 ml), cristalizando 6.5 g con pf 146-148° (prismas largos rectangulares amarillo pálido). ν_{\max} (KBr) 1775 cm⁻¹ (CO). Rmn 1.30 (CH₃), 7.05 (H vinílico).

De las aguas madres se obtuvieron 0.76 g con pf 144-145° y 0.38 g con pf 140-141°.

Acetato de la oxima-II de la asariliden-butanona.- El acetil-derivado con pf más bajo se disolvió en benceno, se decoloró con Tonsil Optimum (Tierra Clarificante Activada) y con alúmina, y se filtró. Por cristalización de benceno-hexano se obtuvieron 5.3 g de sólido color crema con pf 103-105°. ν_{\max} (KBr) 1760 cm⁻¹ (CO). Rmn 1.20 (CH₃), 6.73 (H vinílico).

Oxima-I de la asariliden-butanona.- A una solución de 1.5 g del acetato de la oxima-I en 20 ml de etanol se le agregó una solución de 0.5 g de NaOH en 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (a los 30 min se di-

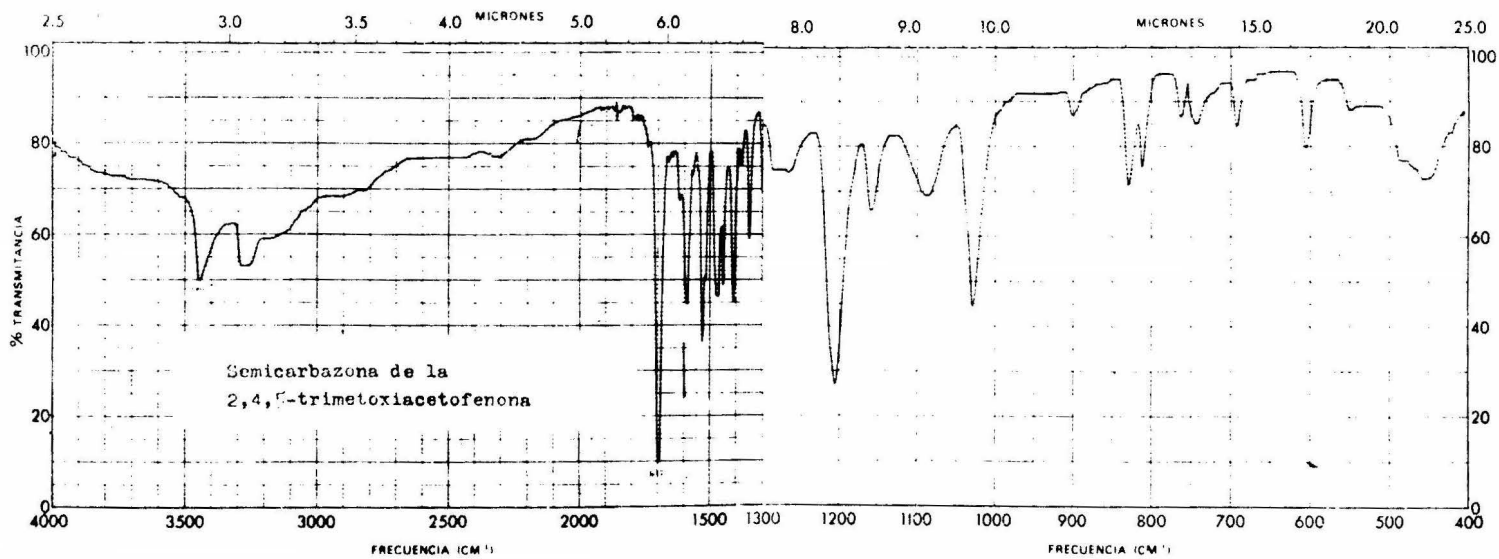
solvió el sólido). Se agregaron 125 ml de agua y se filtró el sólido cristalino separado (1.14 g), con pf 135-140°. Se cristalizó de cloruro de metileno-éter, obteniendo 0.9 g con pf 139-142° (prismas planos, algunos de ellos hexagonales). ν_{\max} (KBr) 3250 y 3200 (OH) y 1625 (C:N). Rmm 2.70 (CH₂), 7.58 y 8.08 (H viníl.)

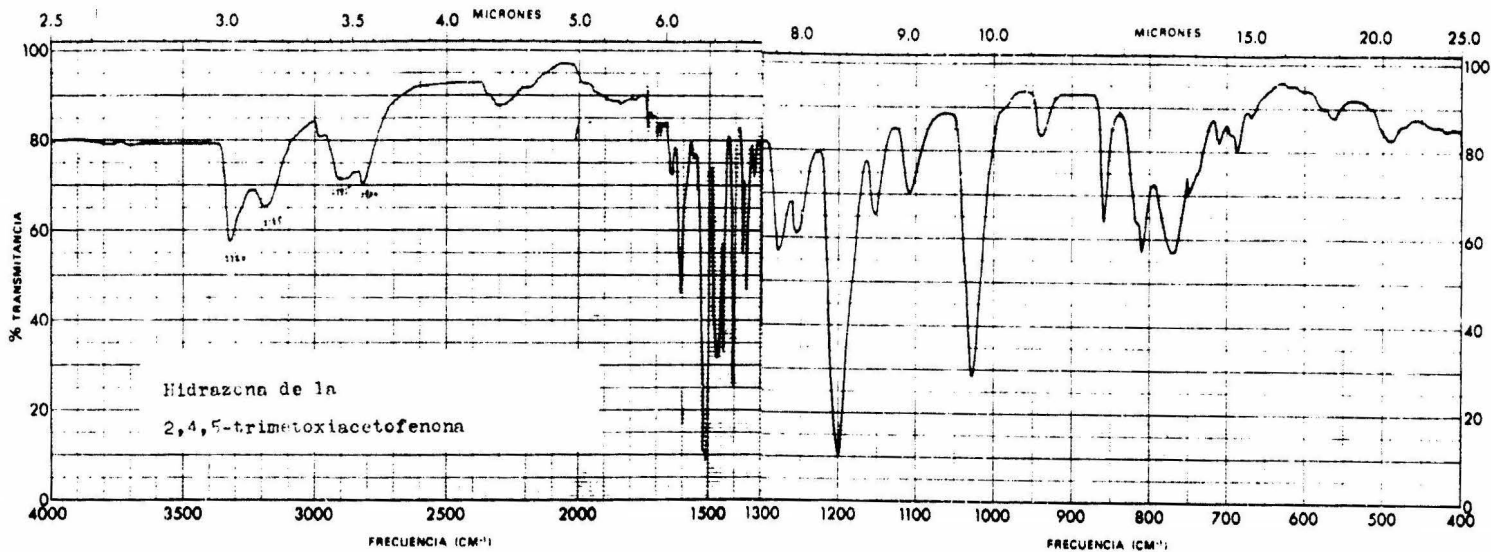
Al mezclar el producto con el acetato original (pf 144-145°) hay abatimiento del pf. De las aguas madres se obtuvieron, después de haber agregado hexano, sólidos con pf 135-140° y 128-132°.

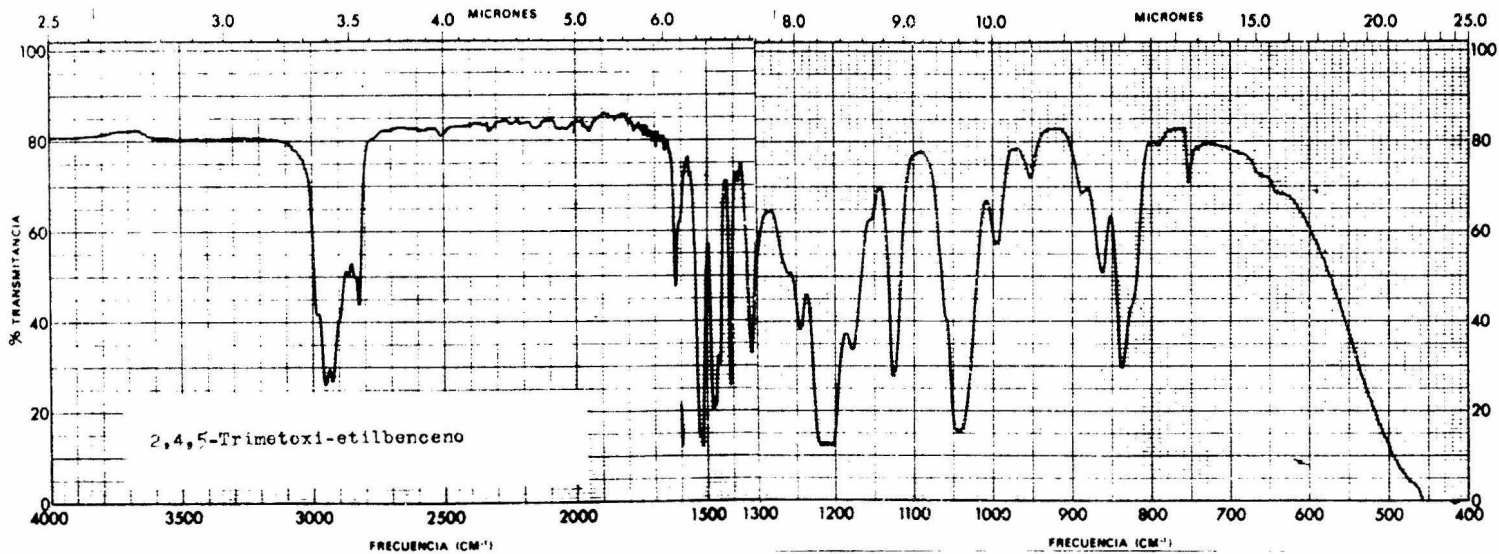
Oxima-II de la asariliden-butanona.- En un matraz Erlenmeyer de 250 ml se disolvieron 2 g del acetato de la oxima-II en 27 ml de etanol y se agregó una solución de 0.66 g de NaOH en 4 ml de agua. A diferencia del experimento anterior, el sólido se disolvió inmediatamente. Se dejó a temperatura ambiente, 10 min con agitación y 1 h en reposo. Se agregaron 165 ml de agua helada y se enfrió en hielo (el producto es mucho más soluble). Se filtraron 1.56 g con pf 130-133°. Recristalizado de cloruro de metileno-éter fundió a 140-143° (1.11 g). ν_{\max} (KBr) 3250 y 3180 (OH) y 1620 (C:N). Rmm 2.91 (CH₂), 7.20 y 7.60 (H viníl.).

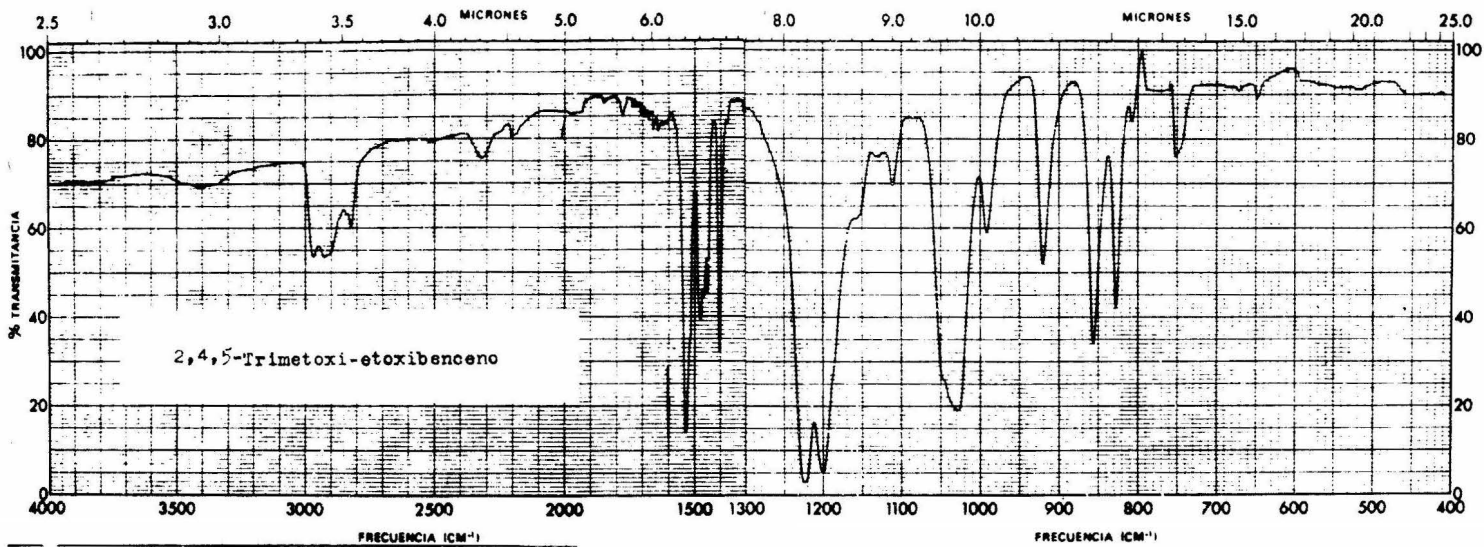
De las aguas madres se obtuvieron 222 mg con pf 135-140°.

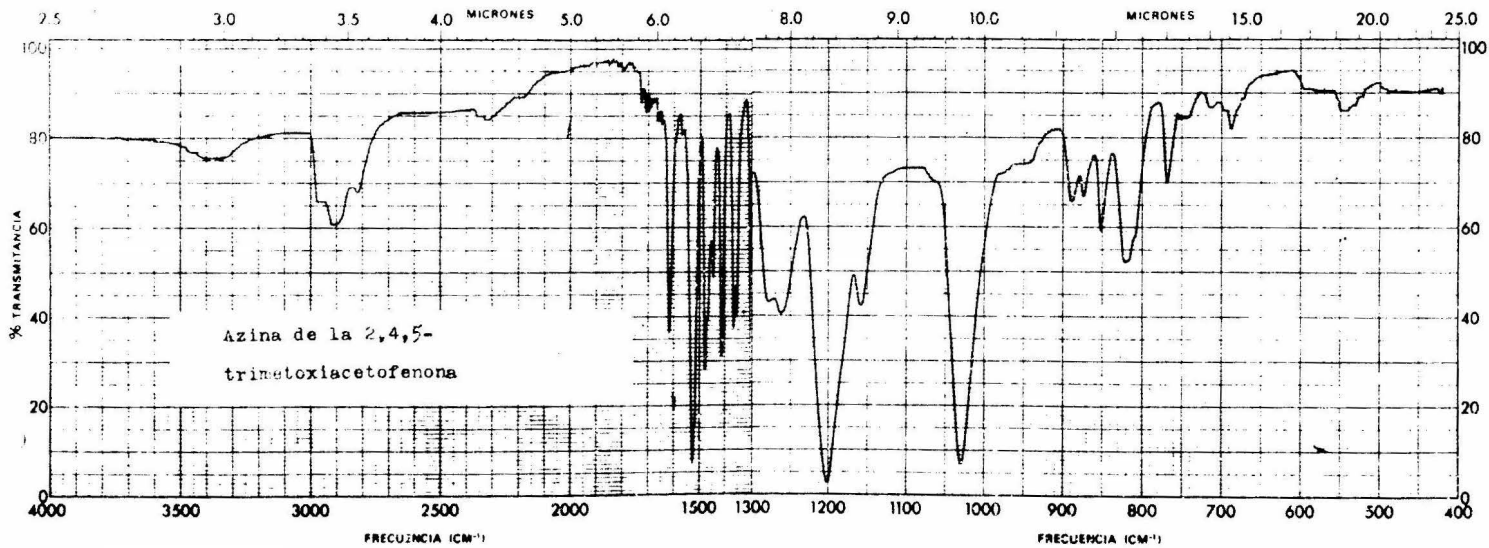
V.- ESPECTROGRAMAS

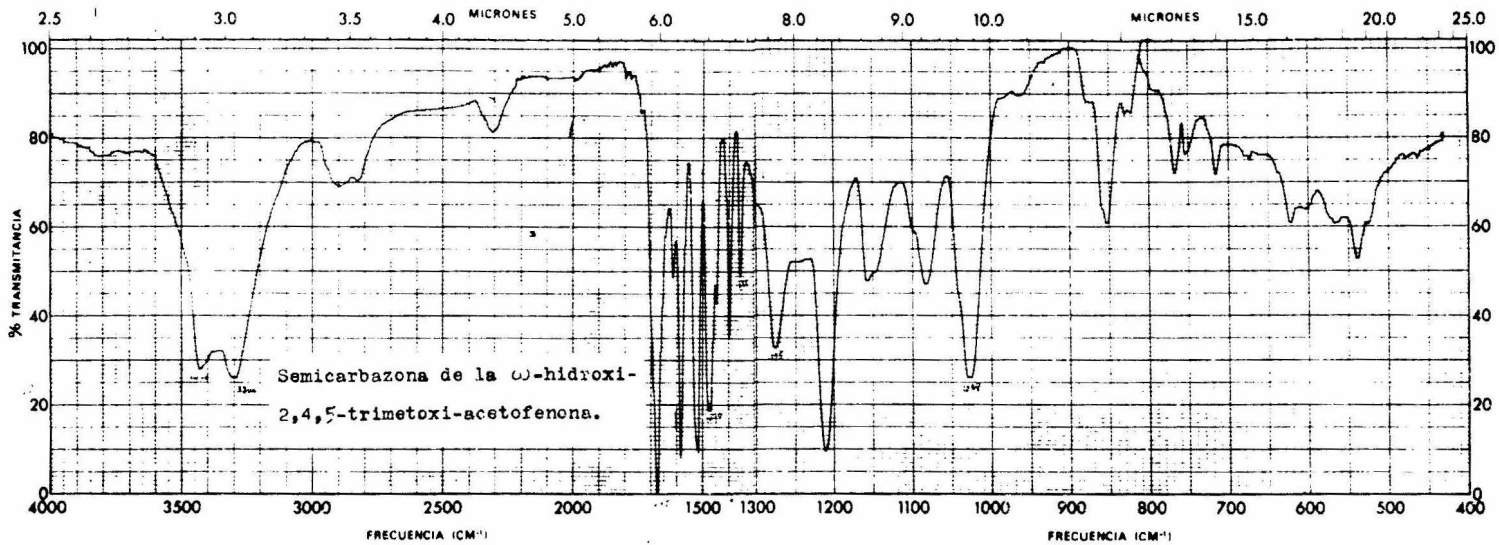


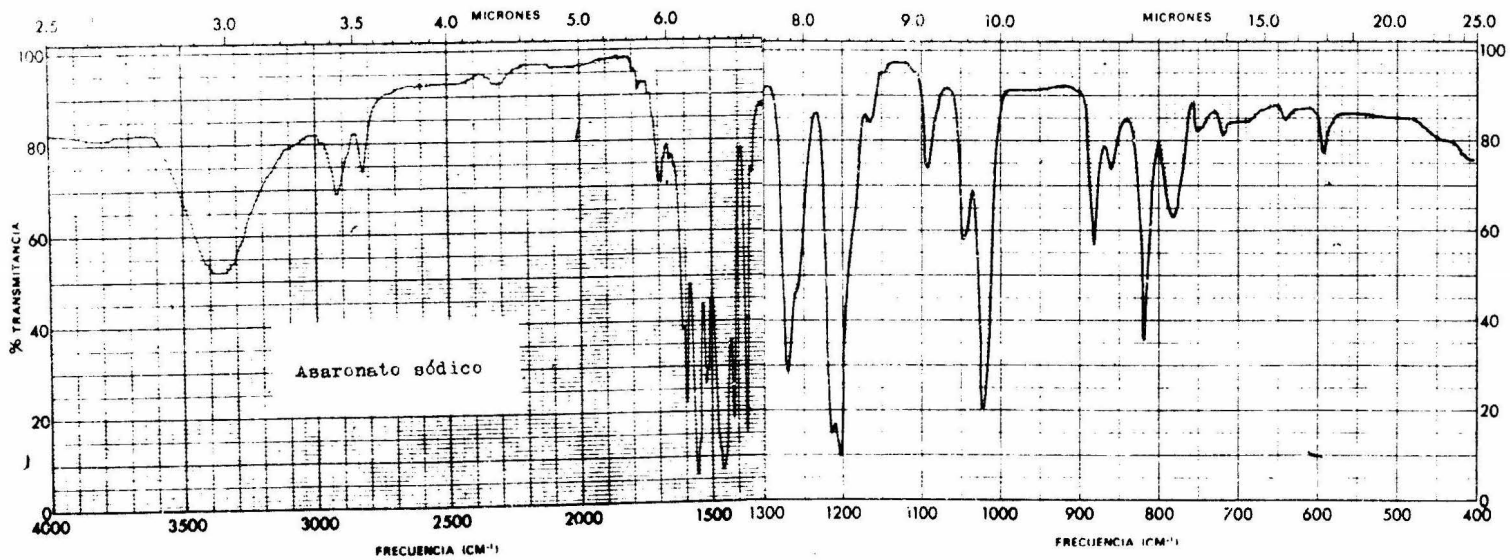


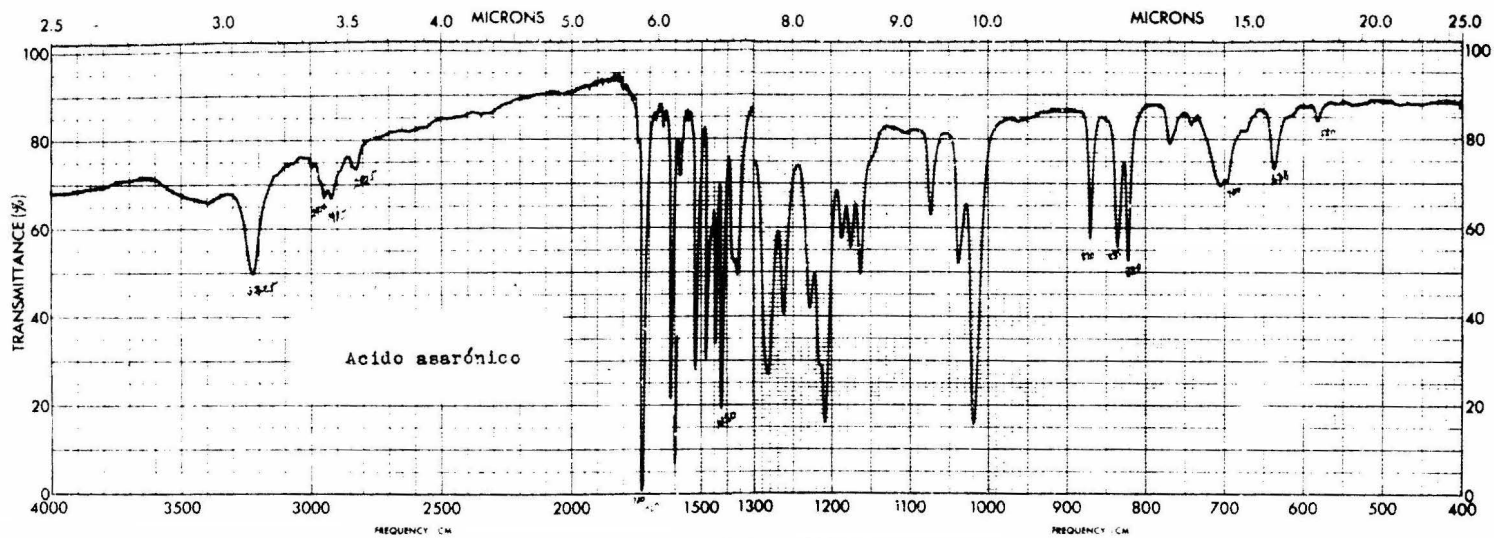


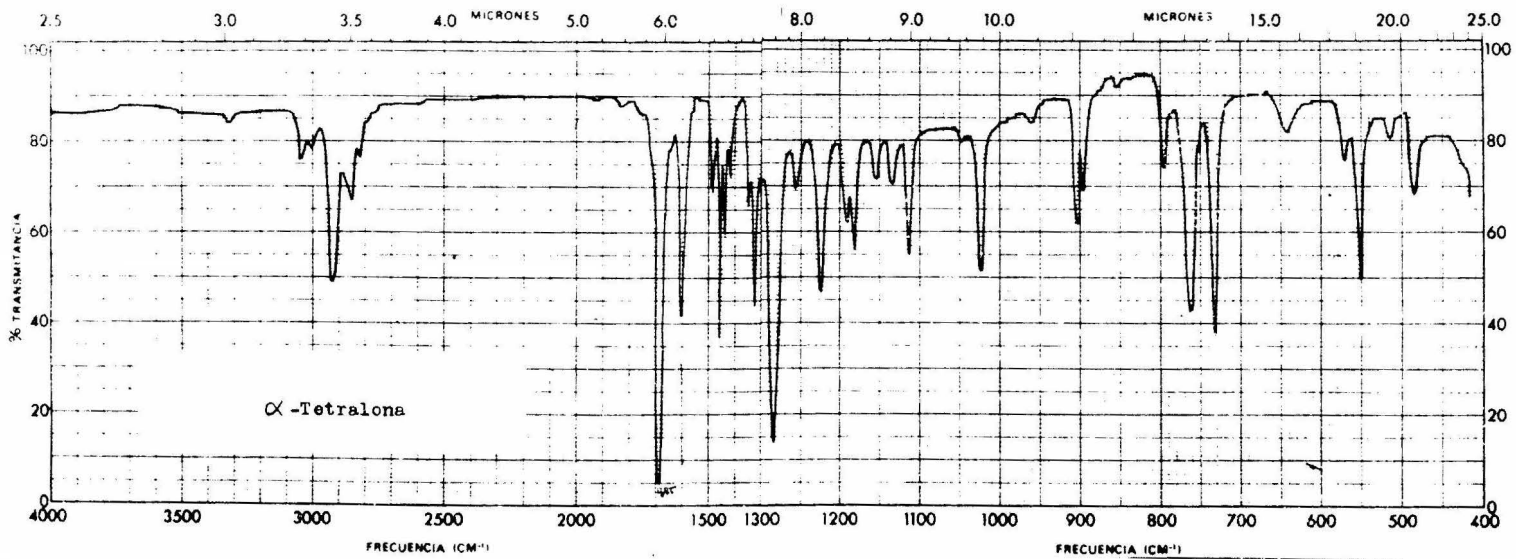


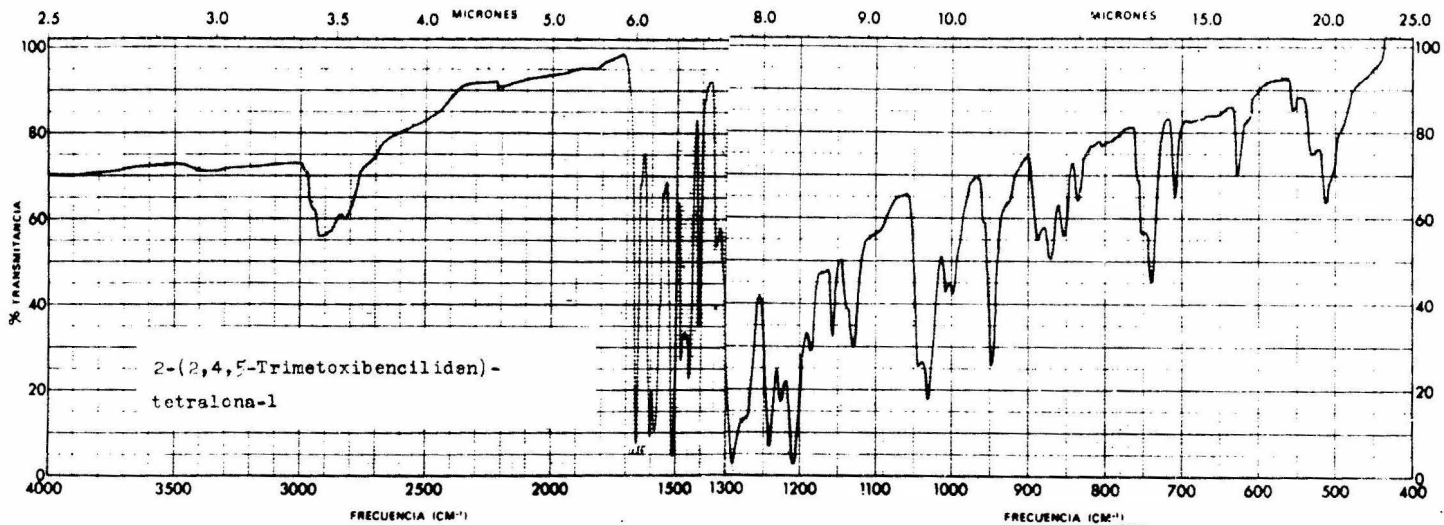


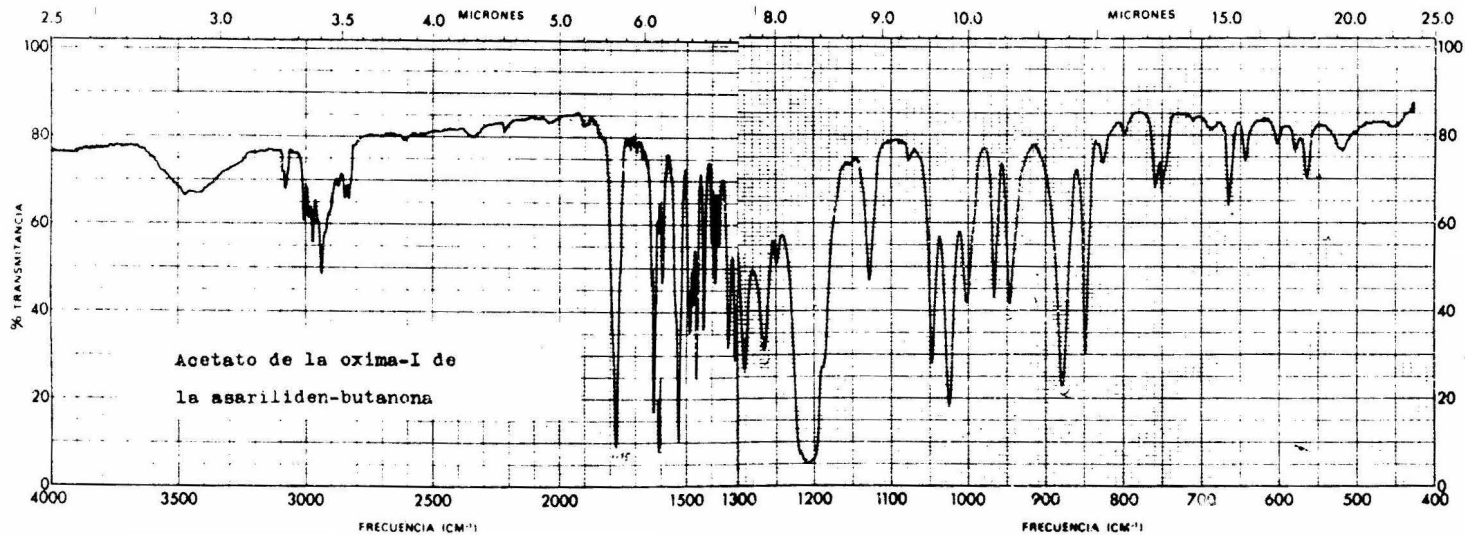


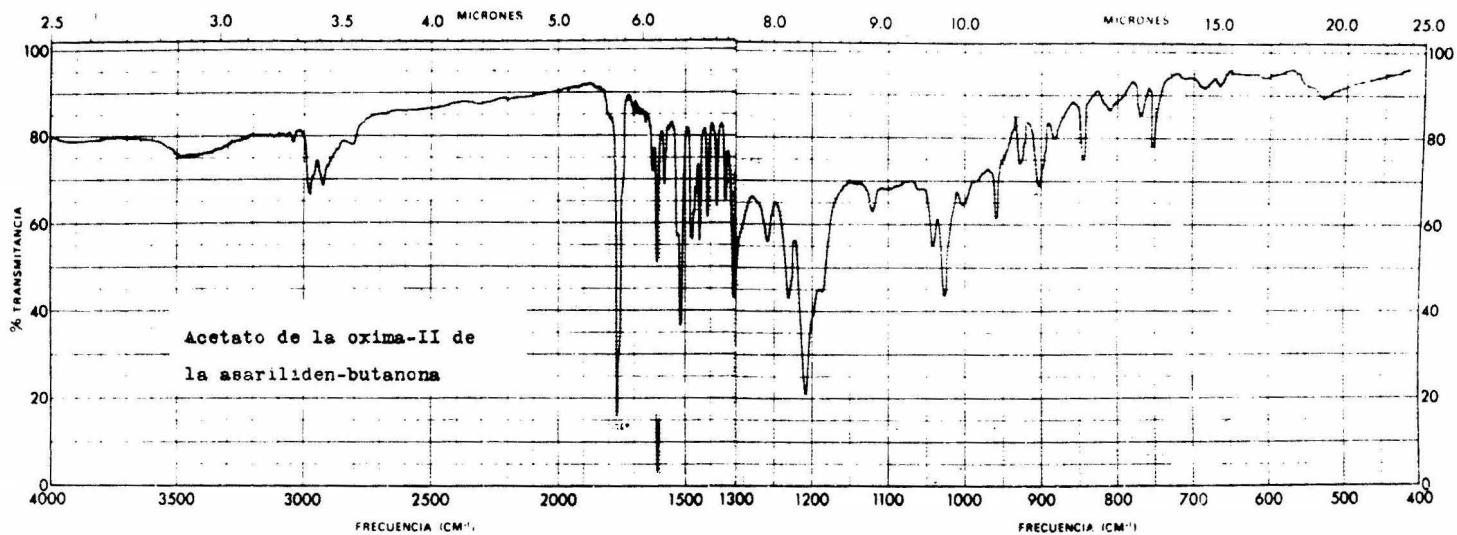


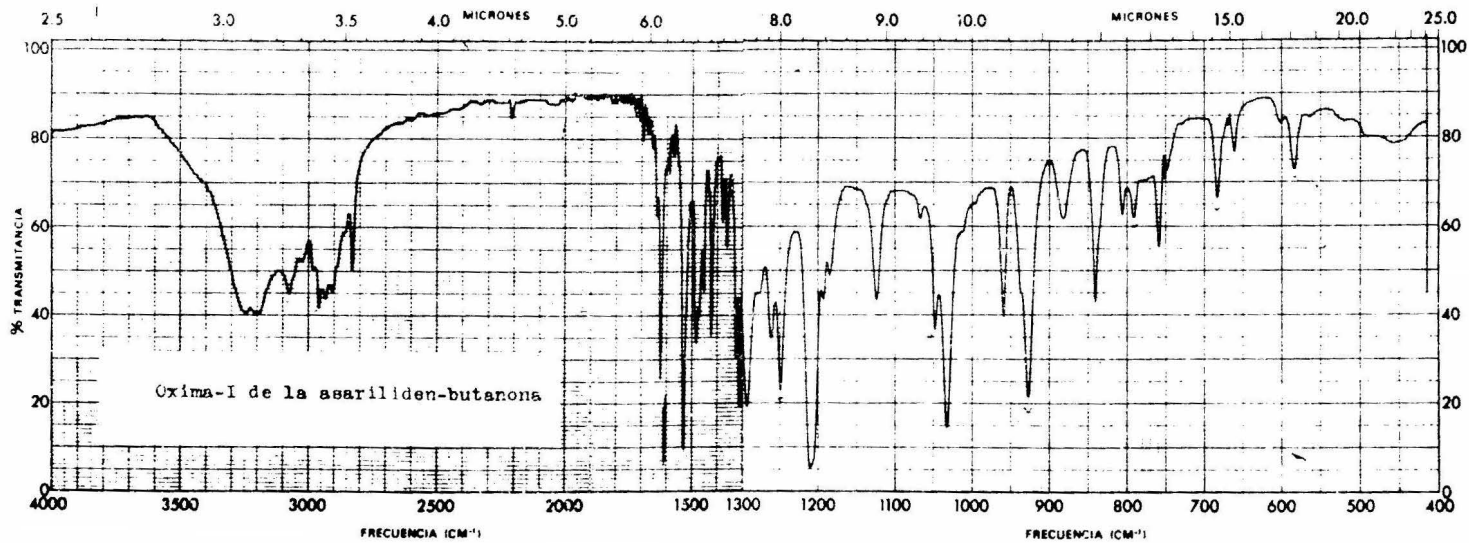


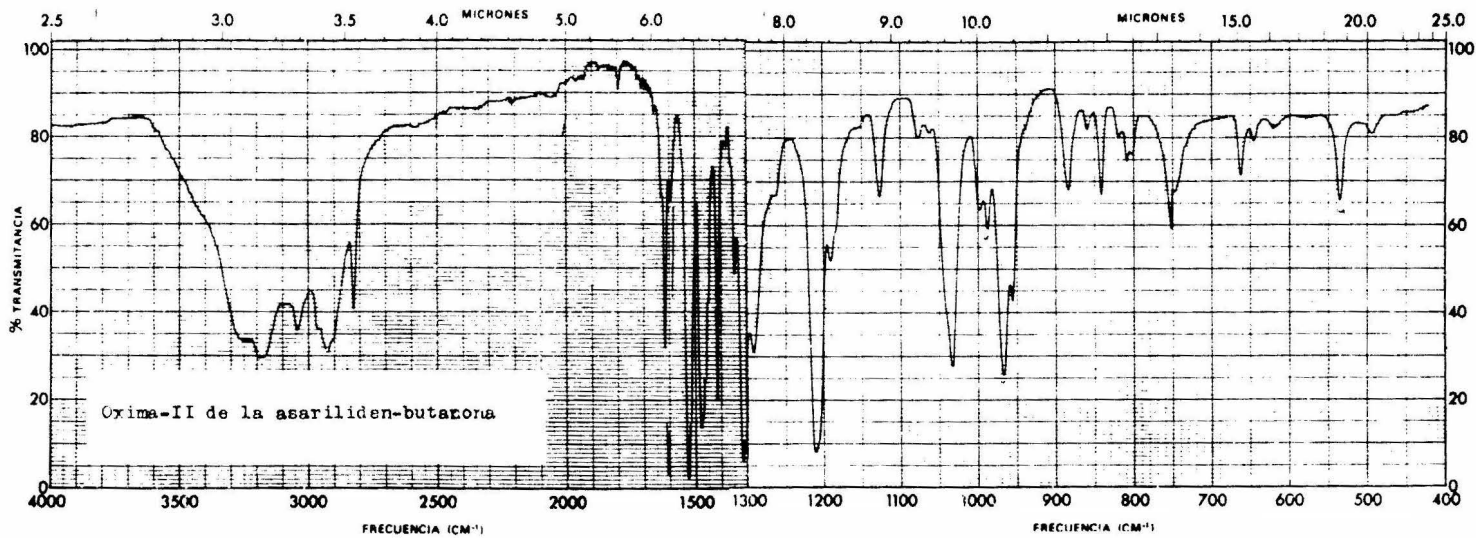




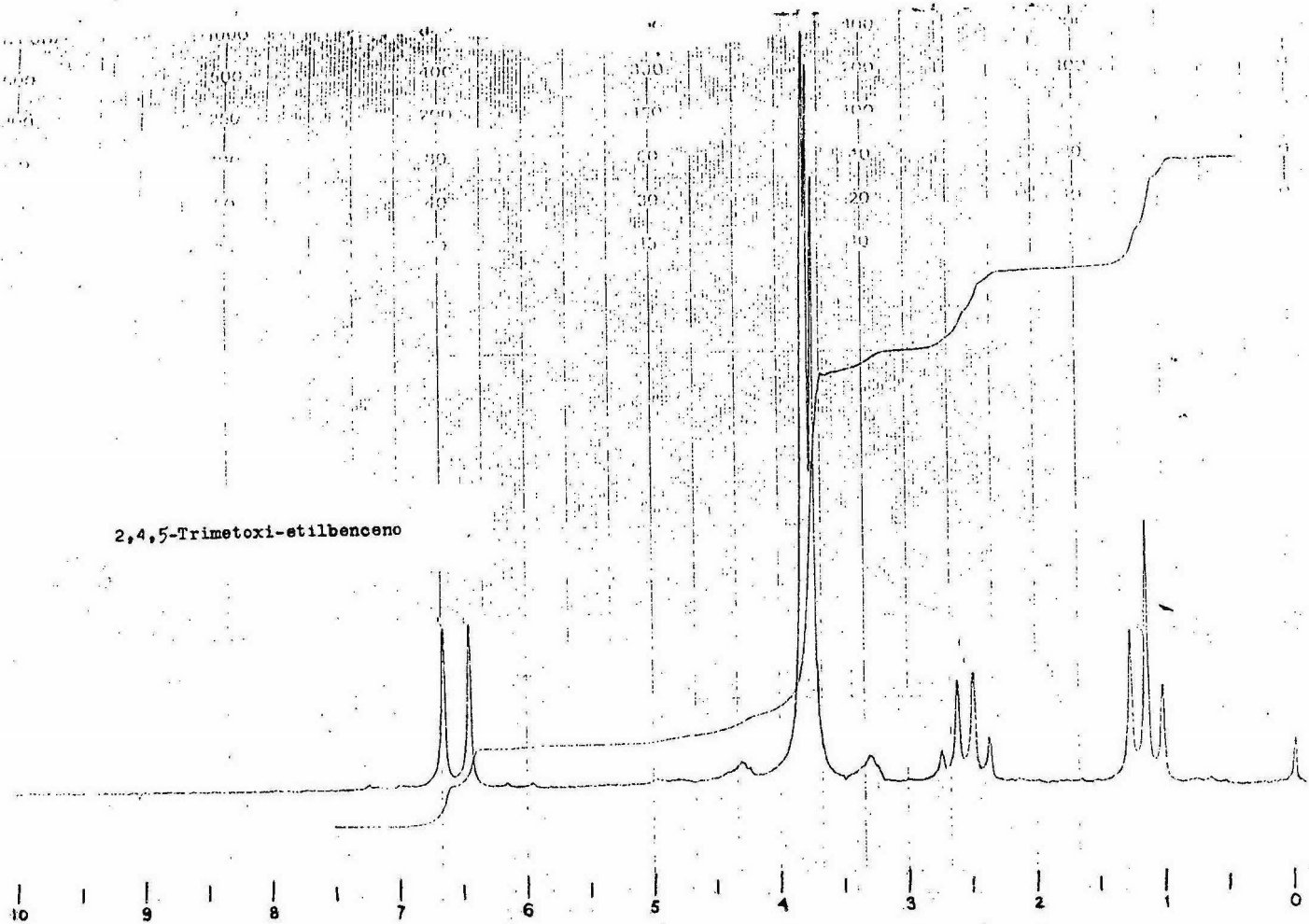


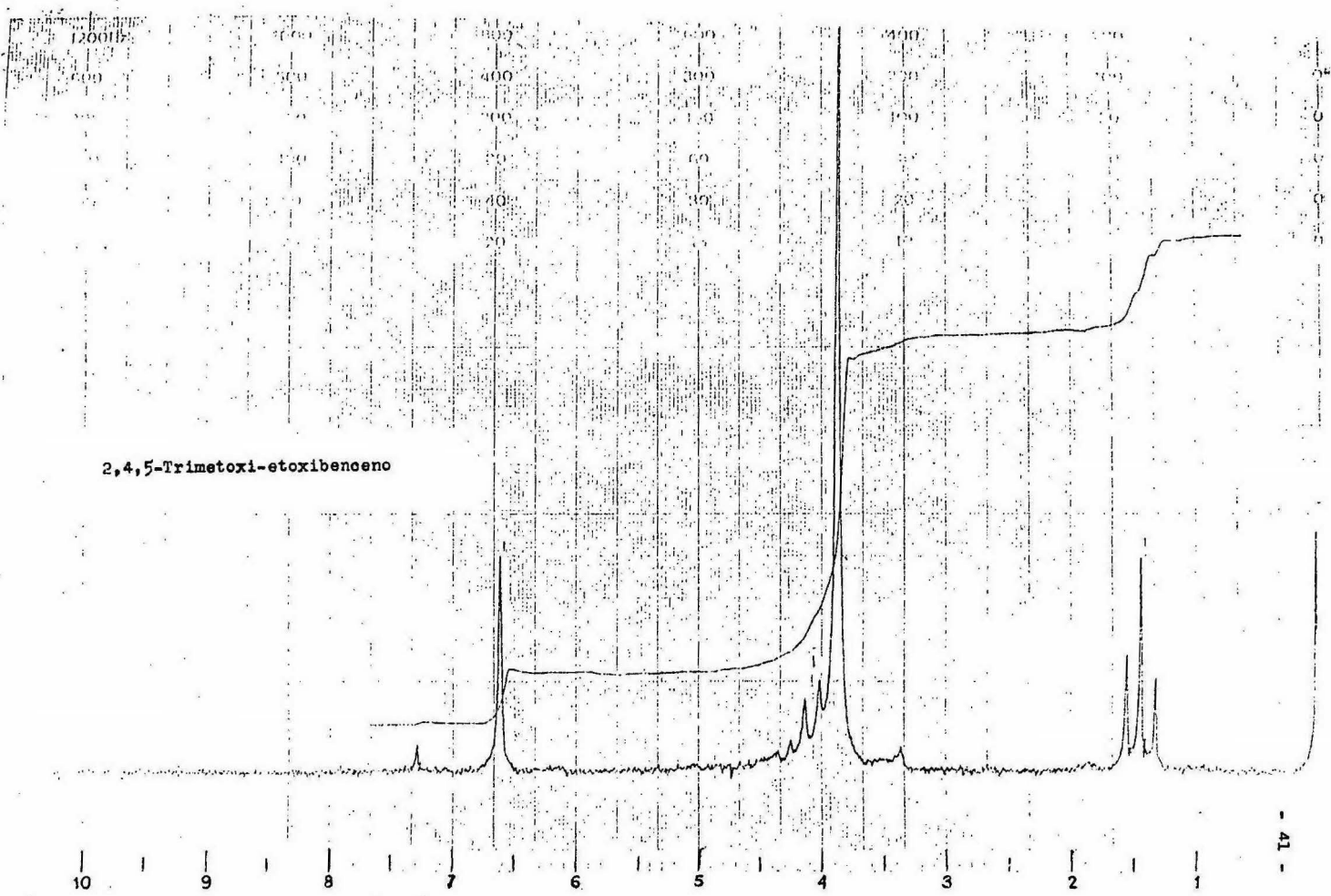






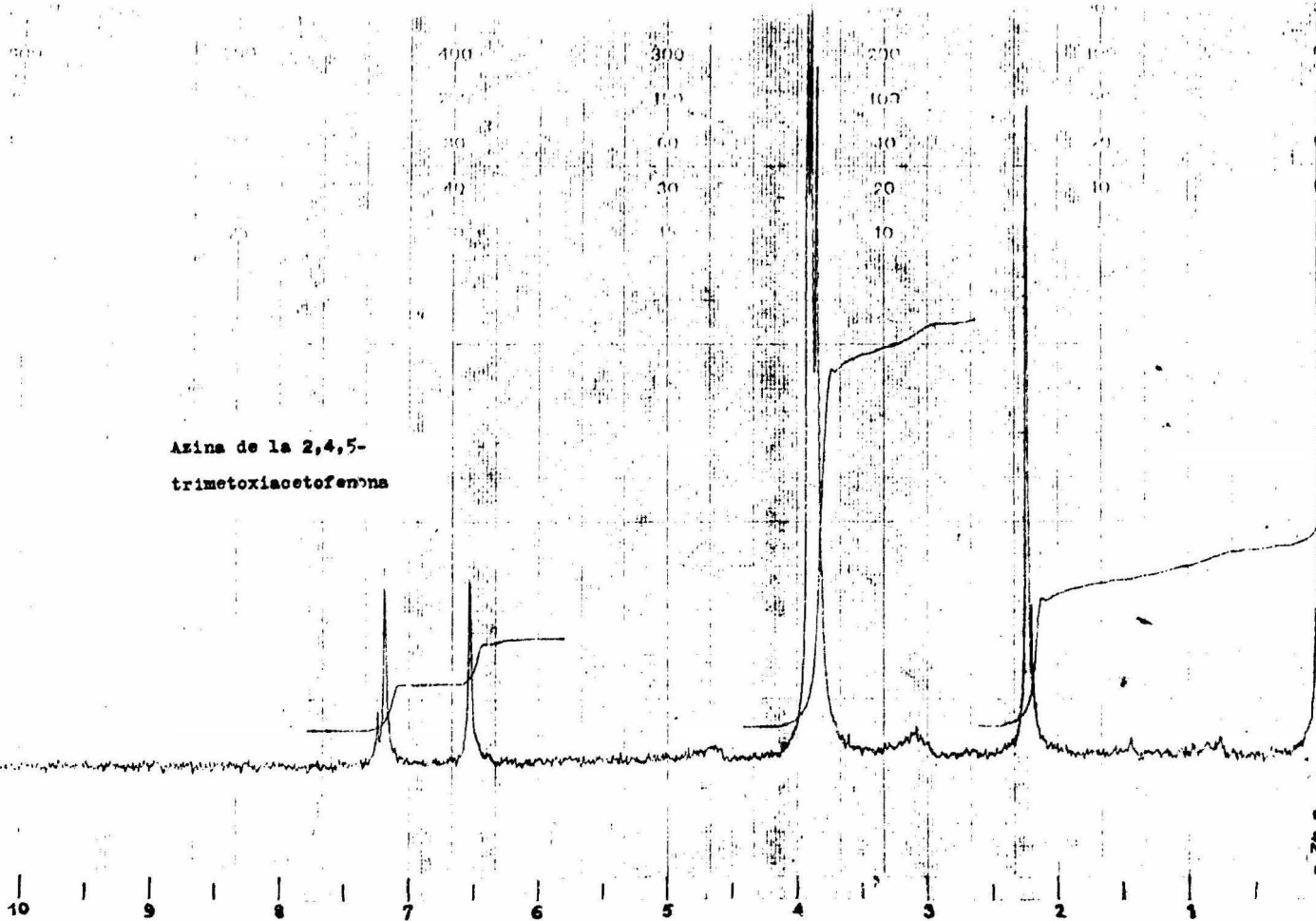
2,4,5-Trimetoxi-stilbenceno

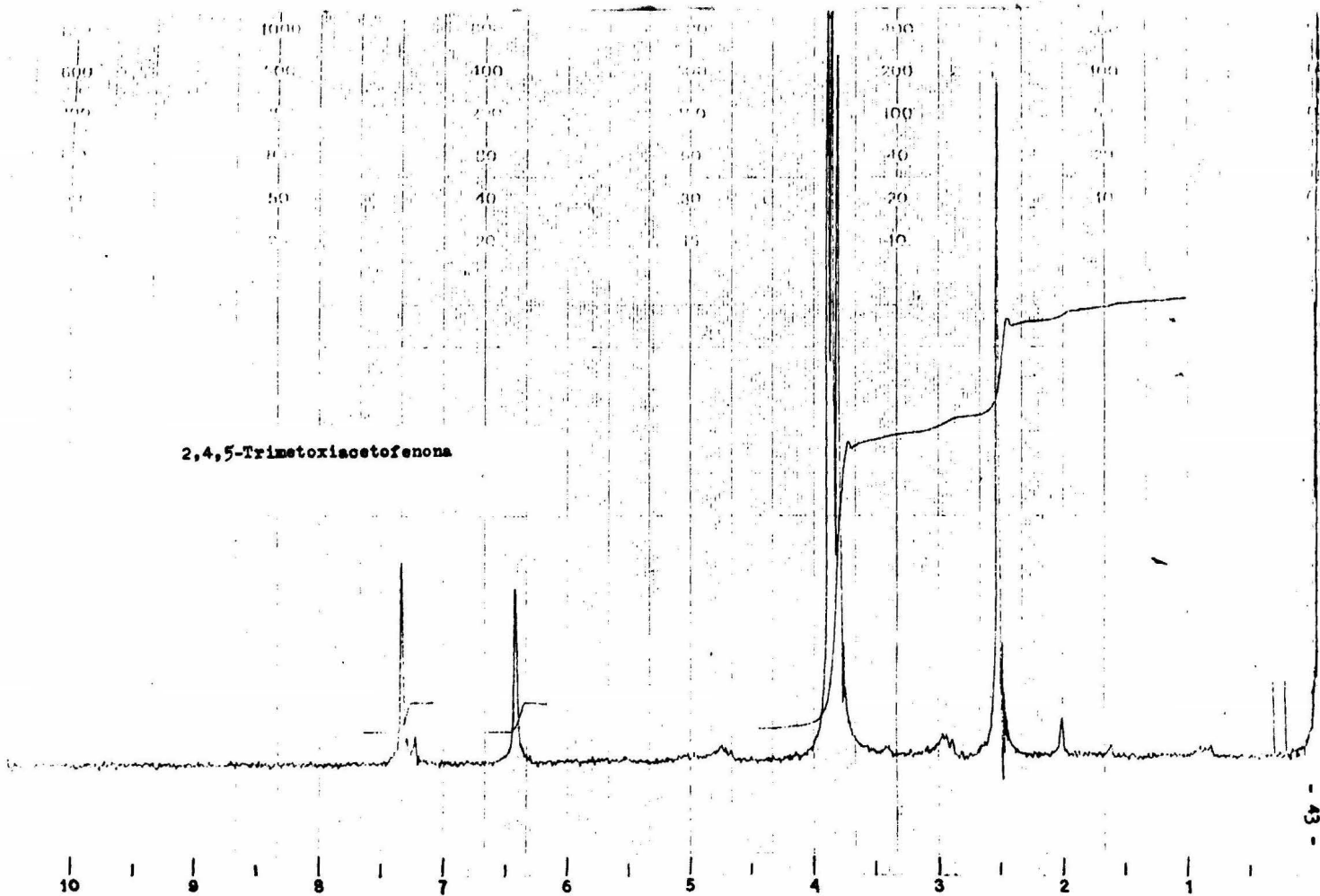


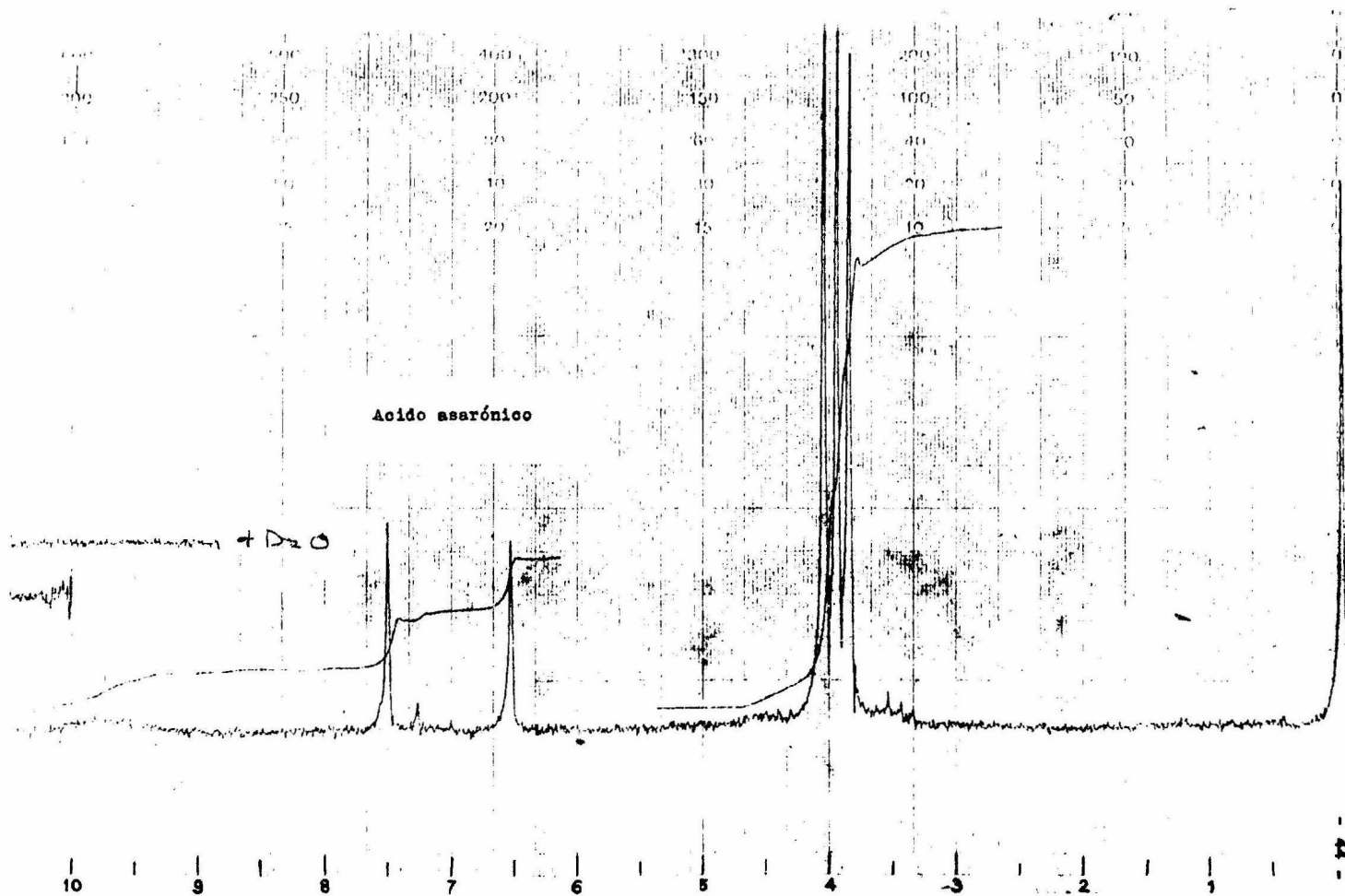


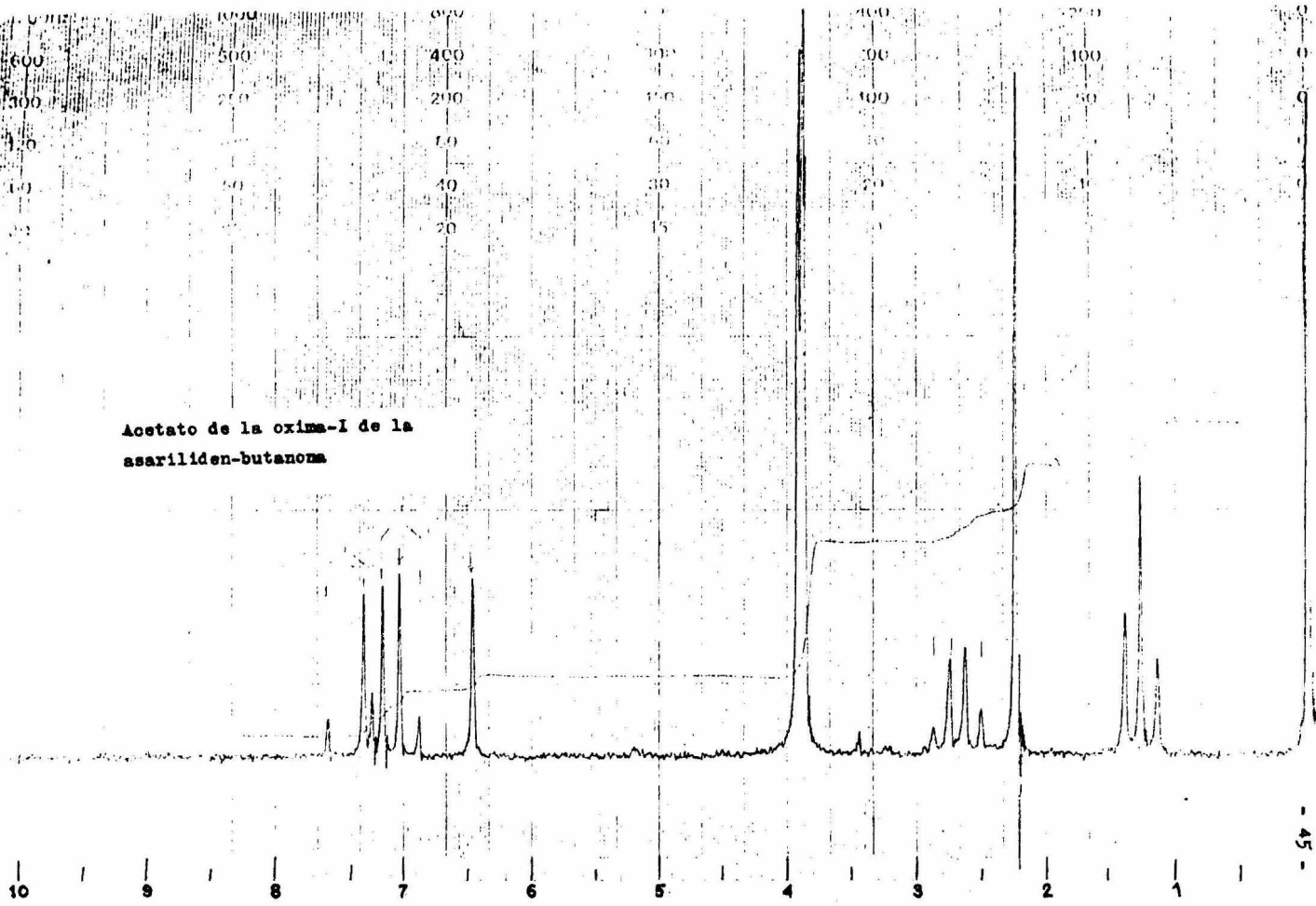
2,4,5-Trimetoxi-etoxibenceno

Azina de la 2,4,5-
trimetoxiacetofenona









120000

600

300

120

60

1000

500

250

100

50

25

800

400

200

100

50

20

600

300

150

75

30

15

400

200

100

40

20

10

200

100

50

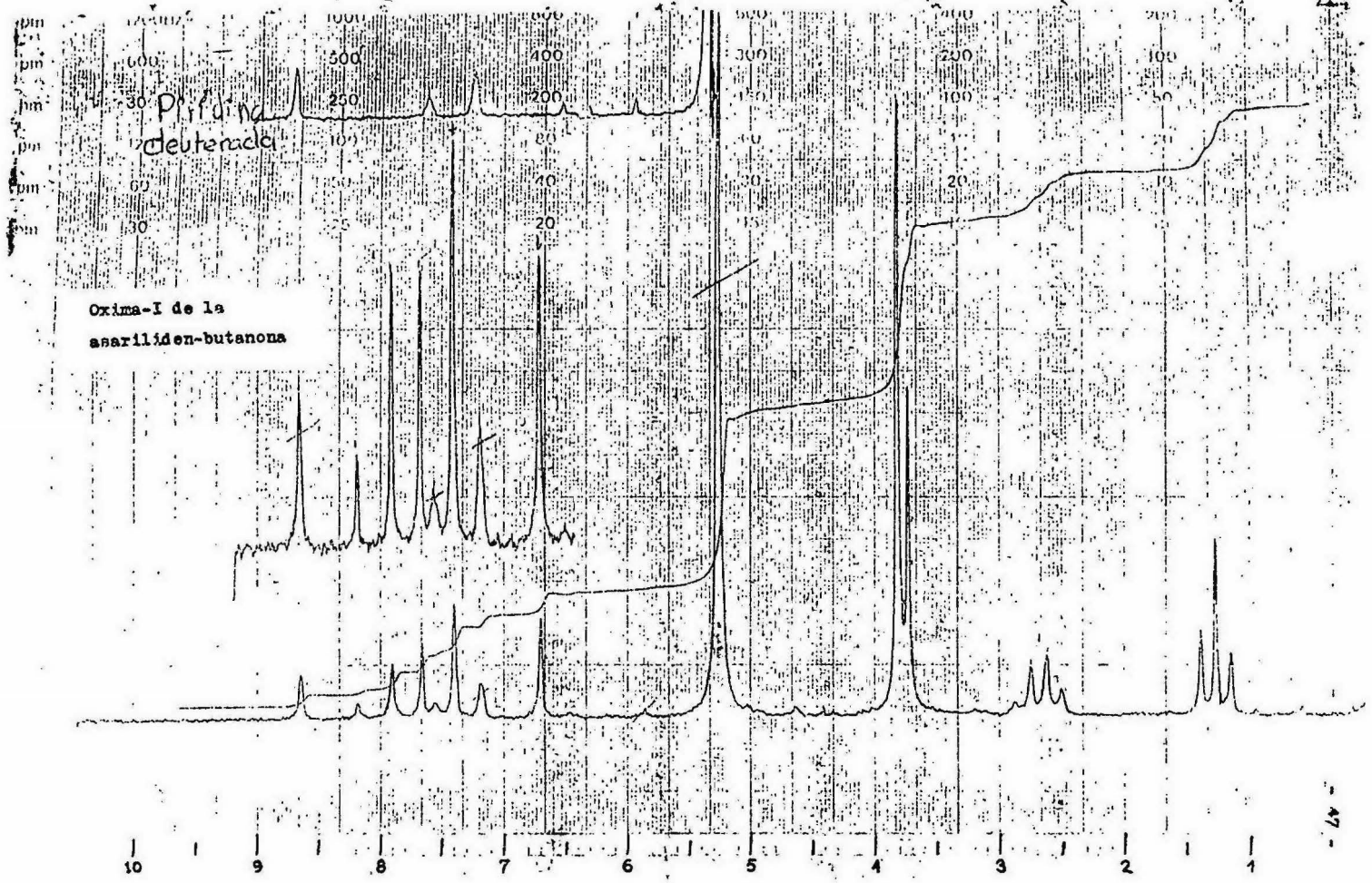
20

10

5

Acetato de la oxima-II
de la asariliden-butanoa

9 8 7 6 5 4 3 2 1



Oxima-I de la
azariliden-butanona

12000

1000

800

600

400

200

0

300

500

400

300

200

100

0

10

50

20

10

10

10

0

20

100

40

30

20

10

0

30

150

60

45

30

15

0

40

200

80

60

40

20

0

50

250

100

75

50

25

0

60

300

120

90

60

30

0

70

350

140

105

70

35

0

80

400

160

120

80

40

0

90

450

180

135

90

45

0

100

500

200

150

100

50

0

Oxima-II de la
asariliden-butanona

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

CONCLUSIONES

1.- En el presente trabajo se describen los productos sintéticos nuevos que seguidamente se mencionan:

Clorhidratos de las oximas syn y anti de la asariliden-butanona.

Acetatos de las oximas syn y anti de la asariliden-butanona.

Oximas syn y anti de la asariliden-butanona.

2-(2,4,5-Trimetoxibenciliden)-tetralona-1.

Hidrazona de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona.

2,4,5-Trimetoxi-etilbenceno.

Azina de la 2,4,5-trimetoxiacetofenona.

Semicarbazona de la ω -hidroxi-2,4,5-trimetoxiacetofenona.

2.- Se efectuó la separación del par de oximas isómeras (y anfóteras), separación rara vez lograda en Química Orgánica.

3.- Se hizo el estudio espectroscópico (infrarrojo y resonancia magnética nuclear) de los compuestos sintetizados, así como una comparación con los espectros de compuestos similares.

4.- Se hizo un estudio bibliográfico encaminado a la síntesis, en un futuro próximo, de compuestos relacionados con los anteriores, con un total de 42 referencias.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*. 2^a Ed., pags. 163-167, 228-239. W. A. Benjamin. Menlo Park, 1972.
- 2.- J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Pags. 891-894. McGraw-Hill. Nueva York, 1968.
- 3.- F. Sánchez-Viesca y R. M. Mainero, *Ciencia, Méx.*, 25, 61 (1966).
- 4.- F. Sánchez-Viesca, *Ciencia, Méx.*, 27, 75 (1970).
- 5.- B. L. Vanzetti, *Gazz. chim. ital.*, 57, 162 (1927).
- 6.- Ref. 1, pag. 629.
- 7.- B. Sandahl y B. Hansen, *J. de Pharm. et de Chim.*, 19, 573 (1934).
- 8.- R. Husain-Siddiqui y Salah-ud-Din, *J. Indian Chem.Soc.*, 17, 148 (1940).
- 9.- A. Quilico, "Isoxazolines", cap. II de "Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen" (R. H. Wiley, Ed.), vol. 17 de "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (A. Weissberger, C. Ed.). Interscience. Nueva York, 1962.
- 10.- A. H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 1133-1141 (1931).
- 11.- A. H. Blatt y J. F. Stone, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 4134-4149 (1931).
- 12.- K. v. Auwers, *Ber.*, 62-B, 1320-1323 (1929).
- 13.- K. v. Auwers, *Ann.*, 484, 178-211 (1930).
- 14.- K. v. Auwers y H. Brink, *Ann.*, 493, 218-240 (1932).
- 15.- R. P. Barnes y L. B. Dodson, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 132 (1945).
- 16.- R. P. Barnes y A. S. Spriggs, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 134 (1945).

- 17.- R. P. Barnes y J. L. Snead, J. Am. Chem. Soc., 67, 138 (1945).
- 18.- R. P. Barnes, G. E. Pinkney y G. McK. Phillips, J. Am. Chem. Soc., 76, 276-278 (1954).
- 19.- G. W. Perold, A. P. Steyn y F. V. K. von Reiche, J. Am. Chem. Soc., 79, 462 (1957).
- 20.- G. Slomp y W. J. Wechter, Chem. & Ind., 41 (1962).
- 21.- R. H. Mazur, J. Org.Chem., 28, 248 (1963).
- 22.- Ma. Ch. Aversa, G. Cum y Ma. Crisafulli, Gazz. chim. ital., 96, 1046 (1966).
- 23.- Ma. Ch. Aversa, G. Cum y Ma. Crisafulli, Gazz. chim. ital., 98, 42 (1968).
- 24.- K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, p. 41. Holden-Day. San Francisco, 1964.
- 25.- R. G. J. Miller y H. A. Willis, ed. Infrared Structural Correlation Tables. Irsco-System. Tabla 6-A1. Heyden. Londres, 1966.
- 26.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia, Méx., 27, 185 (1972).
- 27.- K. R. Payne, The Industrial Chemist, 37, 523 (1961).
- 28.- F. Stolz, Ber., 37, 4149 (1904).
- 29.- E. H. Huntress, Organic Chlorine Compounds, p. 151-159. J. Wiley. Nueva York, 1948.
- 30.- C. Mannich y F. L. Hahn, Ber., 44, 1542-1552 (1911).
- 31.- D. Y. Curtin y M. C. Crew, J. Am. Chem. Soc., 76, 3719 (1954); Chem. Abstr., 49, 102411 (1955).
- 32.- H. D. Moed, M. Asscher, P. J. A. van Draanen y H. Niewind, Rec. trav. chim., 71, 933 (1952).

- 33.- N. V. Philips. Brit. pat. 684,781, Dic. 24, 1952;
Chem. Abstr., 48, 2104i (1954).
- 34.- R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 4, pags.
361-368. J. Wiley. Nueva York, 1952.
- 35.- A. Pictet y A. Gams, Ber., 42, 2943 (1909).
- 36.- M. Jansen, Rec. trav. chim., 50, 299 (1931).
- 37.- P. Santacana, Tesis profesional. Fac. Quím. UNAM. México,
1965.
- 38.- F. Sánchez-Viesca, Ciencia. Méx., 25, 25 (1966).
- 39.- G. Bargellini y G. Avrutin, Gazz. chim. ital., 40-II, 343
(1910).
- 40.- F. Sánchez-Viesca, Ciencia. Méx., 26, 116 (1968).
- 41.- G. Hilgetag y A. Martini, ed., Weygand-Hilgetag Preparative
Organic Chemistry, p. 313. J. Wiley. Nueva York, 1972.
- 42.- S. H. Weber y A. Langeman, Helv. Chim. Acta, 48, 1 (1965).