



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Estudio Sintético para la Obtención de:
4^ºBenciloxi- 6Hidroxi- 5,7,3^ºTrimetoxi Flavona**

T E S I S
Que para obtener el título de:
Q U I M I C O
P r e s e n t a
Joaquín Tamariz Mascarua
México, D. F. 1975

346



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.

CLAS. Tesis
ADQ. 1975
FECHA _____
PROC. U. B. 327



QUIMICA

Jurado asignado:

PRESIDENTE	Dra. Martha Albores Velasco.
VOCAL	Dr. Luis A. Maldonado Graniel.
SECRETARIO	Quim. Mauro Cruz Morales
1er. SUPLENTE	Dr. Victor M. Coronado Bravo.
2do. SUPLENTE	Dr. Gustavo García de la Mora.

Sitio donde se desarrolló la Tesis:

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE QUIMICA

U N A M

Sustentante: Joaquín Tamariz Mascarúa.

Asesor del Tema: Quim. Mauro Cruz Morales.

A M I S P A D R E S
Y
H E R M A N O S

Con profundo agradecimiento al Dr. Gustavo
García de la Mora, que con sus consejos y
apoyo desinteresado hicieron posible la -
culminación de esta tesis.

C O N T E N I D O

- I.- INTRODUCCION
- II.- ANTECEDENTES
- III.- DISCUSION Y RESULTADOS
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

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

Las flavonas (del Latín flavus=amarillo), representan un importante grupo de pigmentos en el reino vegetal. Son las responsables de la coloración amarilla en hojas, pétalos y semillas de gran cantidad de plantas. En la naturaleza se encuentran frecuentemente combinadas con Ramnosa o - Glucosa como en el caso de los glicósidos, ó con taninos. También es posible encontrarlos como compuestos libres o no combinados.

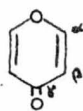
Entre todos los pigmentos naturales que pueden emplearse como colorantes, las flavonas son las más abundantes en la naturaleza. Uno de los miembros de éste grupo, la Luteolina, es el principal colorante de la planta herbácea llamada gucelda ó reseda (Reseda luteola), y se dice que es el colorante más antiguo conocido en Europa. Algunos de los colorantes flavonoides que aún tienen importancia comercial son, además de la reseda, el fustete (Chlorophora tinctoria) y la corteza del roble negro (Quercus tinctoria).

La flavona, el miembro más sencillo de éste grupo, no es colorido y ha sido identificado con alto contenido en hojas, pétalos de flores y semillas de algunas Primuláceas. Las hidroxiflavonas son más abundantes y se encuentran tanto en el estado libre como en compuestos glicósidos. Estas incluyen la crisina (5,7 dihidroxiflavona) que se encuentra en los capullos del álamo; la luteolina (5,7, 3',4' tetrahidroxi flavona) que se halla en la Reseda luteola, y la quercetina (3,5,7,3',4'pentahidroxiflavona) la cual, es uno de los colorantes naturales más abundantes.

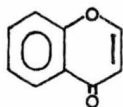
Junto con las flavonas; los flavonoles (3 hidroxiflavonas) y las isoflavonas (3 fenil cromonas) tienen importancia como productos naturales en la industria de los colorantes.

La Química de las flavonas fué elucidada ampliamente a través de la investigación de von Kostanecki, Hersig y Perkin, desde finales del siglo pasado en adelante.

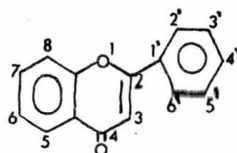
La unidad básica de las flavonas es la γ - pirona (I), cuyo derivado aromático más simple es la benzopirona (II) también llamada cromona. La sustitución del hidrógeno de la posición 2 por un grupo fenilo en la benzopirona produce la 2 - fenil benzopirona (III) ó flavona, que es el esqueleto base de estos productos ¹.



I



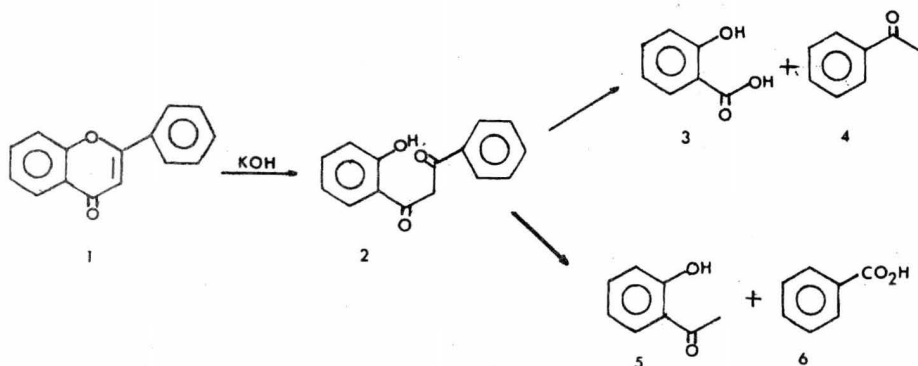
II



III

La degradación con álcali ha sido un importante método para la determinación de la estructura de los compuestos flavonoides. Lo anterior puede ilustrarse viendo la degradación de la flavona (1), (Ver esquema 1). Al calentarla en presencia de hidroxido de potasio fundido el anillo heterocíclico se abre para formar el o-hidroxidibenzoil metano (2), que a su vez se degrada, en parte al ácido salicílico (3) y acetofenona (4) y en parte a la o-hidroxiacetofenona (5) y al ác. benzoico (6).

ESQUEMA 1.



Por lo tanto dependiendo de la sustitución en los anillos bencénicos se obtendrán diversos productos mediante la degradación alcalina, cuya - identificación permitirá deducir la estructura de la flavona.

Muchas de las flavonas son sólidos cristalinos de color amarillo, - con elevado punto de fusión. Son solubles en disolventes muy polares, ácidos minerales diluídos y álcalis. De sus soluciones pueden precipitarse - con acetato de plomo, obteniéndose un precipitado amarillo, naranja ó rojo. También se obtienen colocariones verde opaco o café rojizo en presencia de cloruro férrico. Estas dos últimas reacciones, junto con la prueba de ác. bórico de Wilson son métodos cualitativos muy útiles en la detec-ción de flavonas.

El aislamiento de compuestos flavonoides de sus fuentes naturales y su consecuente identificación, ha sido la etapa previa (como en muchas - otras ramas de la química orgánica) para el desarrollo posterior en síntesis.

En el presente trabajo se describe la síntesis de la 4'-bencil oxí-2,5-dihidroxi-3',4,6 trimetoxi chalcona, compuesto no reportado en la literatura e intermediario para la preparación de la flavona correspondiente.

Se hace un estudio de las condiciones que permiten dicha síntesis, partiendo del análisis comparativo de tres métodos para la obtención de 2,5 dihidroxi - 4,6 -dimetoxi acetofenona, intermediario base para sintetizar la chalcona.

En trabajos diversos se ha observado que cuando se realiza una condensación entre una metil-fenil cetona y un aldehído aromático que contenga grupos hidroxilo, éstos son protegidos como sus éteres metílicos ó bencílicos; sin embargo cuando todos los grupos protectores son iguales se ve imposibilitada la desprotección selectiva de las mismas. Un objetivo en este trabajo consiste en prepararlos sustratos con las protecciones apropiadas, de tal forma que sea posible una selectividad en la desprotección después de efectuada la condensación.

Con el objeto de complementar el estudio sintético de las flavonas, se revisan, (como producto de una amplia revisión bibliográfica), los métodos más importantes para su síntesis.

A N T E C E D E N T E S

ANTECEDENTES.- Los primeros trabajos de síntesis son reportados a fines del siglo pasado y principios de éste y se incrementan en número al desarrollarse nuevos métodos. Así tenemos que al inicio se trabaja mediante condensaciones Claisen, las cuales se refinan para obtener mejores rendimientos, como es el caso de la reacción de Allan Robinson, se generaliza la síntesis vía chalconas ya en medio básico ó en medio ácido y con diversos reactivos. El común denominador de todas ellas, a excepción de unas cuantas, es el gran número de pasos para llegar a productos, contando la preparación de los sustratos y sus bajos rendimientos totales. Es evidente que la diferencia en número de sustituyentes de los reactivos influya en los rendimientos como puede ser el caso de tener 1,2,3 ó más oxhidrilos en los anillos aromáticos.

Se han hecho últimamente intentos con éxito para abreviar el número de pasos, como en el tipo de ciclizaciones para dar el anillo de la pirona.

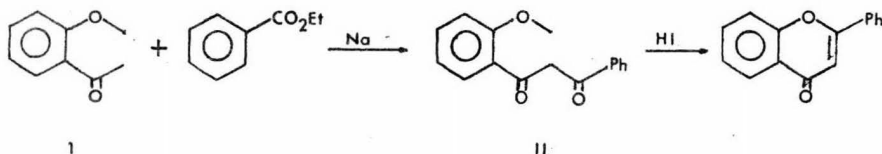
2) METODOS EN LA SINTESIS DE FLAVONAS.

2.1) Condensación Claisen.

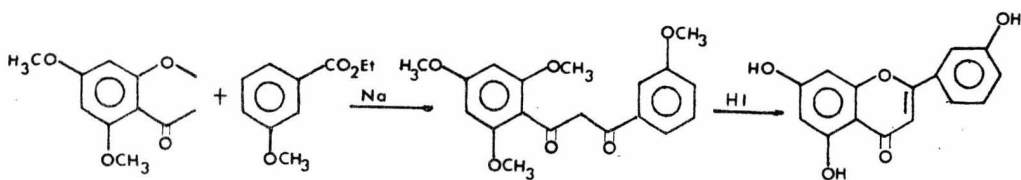
2.11) Reacción de Kostanecki ².

Cuando o-alcoxifenil alquil cetonas (I) se tratan con un éster benzoico y sodio metálico se obtienen o-alcoxibenzoil acil metanos (II), los cuales, pueden ser ciclizados en presencia de HI para dar la correspondiente flavona. (Esquema 2).

ESQUEMA 2.



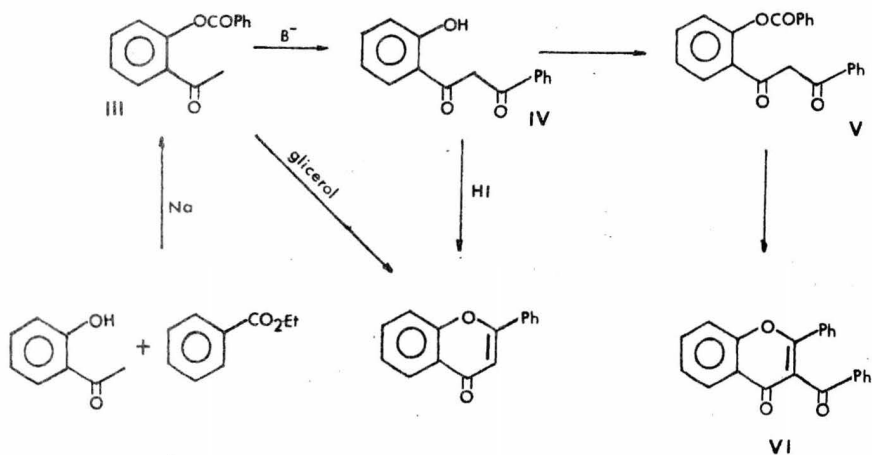
Mediante la reacción de Kostanecki se sintetizaron durante algunos años, un elevado número de flavonas polihidroxi sustituidas, partiendo de acetofenonas trimetoxiladas, dimetoxiladas y monometoxiladas con ésteres benzoicos mono alcoxi sustituidos, Por ejem: ³



Como puede observarse, el método de Kostanecki requiere forzosamente de o-alcoxi acetofenonas para llevarse a cabo y sólo es posible obtener - las hidroxi flavonas.

Un gran adelanto sobre éste método fué la introducción por Baker⁴ y por Mahal y Venkataraman⁵ de la síntesis de o-hidroxi dibenzoil metanos - (IV) por transposición de o-arilloxiacetofenonas (III) con bases tales como K_2CO_3 , $NaNH_2$, $NaOEt$, Na . (Ver esquema 3).

ESQUEMA 3.



Se postula un mecanismo vía Condensación Claisen catalizada por base. Si se sigue la reacción de Transposición en el mismo medio original de la reacción, IV puede reaccionar con una molécula de éster y formar o-hidroxi benzoil acil metanos, el cual puede ciclarse para dar 3 acil flavonas VI.

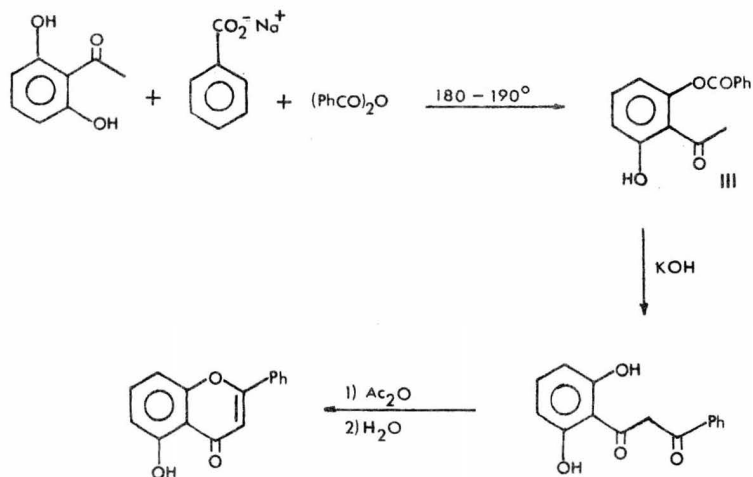
Sin embargo, se obtiene el producto esperado en mayor proporción.

La flavona puede obtenerse directamente de III con glicerol y a temperaturas elevadas, el rendimiento es de 45% aprox.⁶

2.12) Reacción de Allan-Robinson.

La síntesis de Allan Robinson⁷ es otra variante del método anterior y consiste en calentar entre 190-200°C en baño de aceite una o-hidroxí acetofenona con el anhídrido y la sal de sodio de un ácido aromático seguido por una hidrólisis alcalina. (Ver esquema 4).

ESQUEMA 4.



Se ha demostrado la formación de 3 acil derivados bajo las condiciones de ésta reacción, en la cual el o-hidroxí dibenzoil metano puede reaccionar con una molécula de anhídrido y posterior ciclización. Puede resolverse éste problema, como en el caso de la reacción de Venkataraman, al ciclarse térmicamente la o-ariloxiacetofenonas (III) con glicerol anhidro a unos 250°C por un período de 30 min. para producir directamente la flavona⁹.

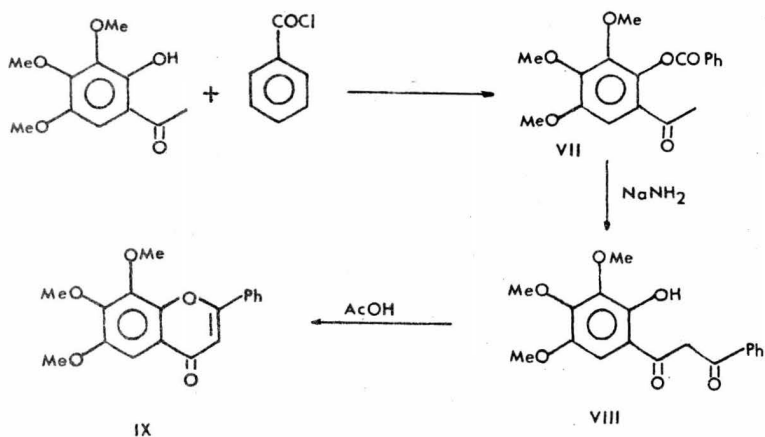
A pesar del inconveniente antes señalado es el método probablemente más utilizado para la preparación de éstos compuestos debido a la facilidad con que se desarrolla la reacción y porque se obtienen buenos rendimientos. Todavía en trabajos recientes se observa su utilidad¹⁰.

2.13) Reacción con Cloruro de Benzoilo.

Otro método de preparación de flavonas que sigue la secuencia de Mahal y Venkataraman es la síntesis a partir de o-hidroxiacetofenonas con cloruros de benzoilo en presencia de piridina seca ¹¹. Como producto intermedio se obtiene el o-aroil oxiacetofenona (VII), el cual, al aislarse del medio original de reacción no permite la formación de 3 acil flavonas (VI).

VII se trata con sodamida en tolueno seco, siendo vigorosamente agitada la mezcla y calentada en baño de agua por 4-5 hrs. para obtener -- (VIII). (Ver esquema 5). La ciclización a (IX) puede hacerse en AcOH glacial ó en H₂SO₄, EtOH y calor ¹².

ESQUEMA 5.

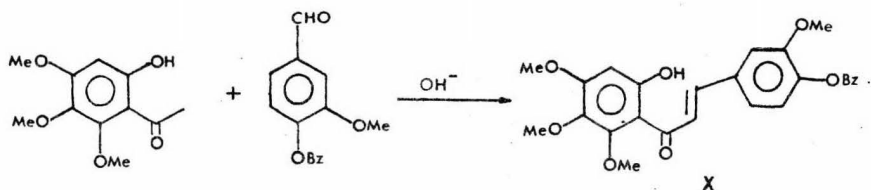


2.2) CONDENSACION ALDOLICA CON ALDEHIDOS, VIA CHALCONAS Y/O FLAVANONAS.

2.21) Preparación de Chalconas.

La condensación de o-hidroxiacetofenonas con aldehidos aromáticos en etanol acuoso y medio alcalino dan Chalconas (benzalacetofenonas) (X). (Ver esquema 6).

ESQUEMA 6 13.



Todos los métodos de obtención de ellas se llevan a cabo a temperatura ambiente y la utilización de potasa ó sosa como base proporciona un mayor rendimiento, en contraste con el metóxido de sodio. El método alcalino aunque no es el único, es el más utilizado. Otros métodos son llevados a cabo en presencia de anhídrido acético y saturados con HCl; oxocloruro de fósforo se ha sugerido como reactivo en otro método, o con trifluoruro de boro en ácido acético.

2.22) Preparación de Flavanonas.

Las flavanonas (XI) se preparan a partir de sus correspondientes - chalconas siendo tres los métodos más importantes. (Ver esquema 7).

2.221) Con Base.

Al preparar la chalcona en medio básico y a temperatura ambiente - puede obtenerse directamente la flavanona aumentando la cantidad de KOH y elevando la temperatura ¹⁵.

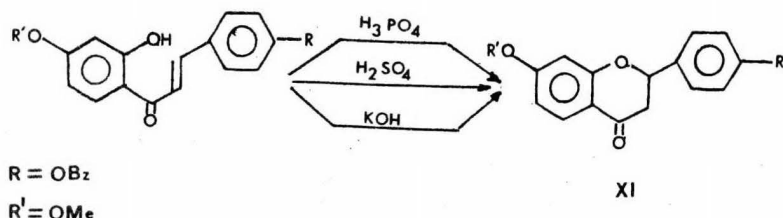
2.222) Con ácido Sulfúrico.

Una mezcla de la Chalcona y ácido sulfúrico etanólico se mantiene a reflujo durante varias horas para obtener la flavanona correspondiente ¹⁴.

2.223) Con ácido Fosfórico.

Nuevamente la chalcona previamente sintetizada sirve de sustrato en presencia de P₂O₅ y solución etanólica para que al término de varias horas de reflujo se obtenga la flavanona ¹⁵.

ESQUEMA 7.

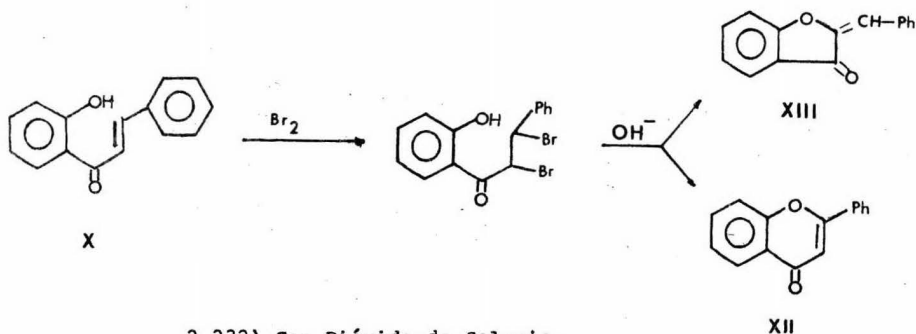


2.23) SINTESIS DE FLAVONA A PARTIR DE CHALCONAS.

2.231) Bromación de la Chalcona. Método Kostanecki.

Para la conversión de una chalcona (X) en la correspondiente flavona (XI), el método de Kostanecki consiste en la adición de bromo a la doble ligadura seguido de tratamiento con potasa alcohólica. Tiene el inconveniente de producir al mismo tiempo benzalcumaronas (XIII) lo que hace que no sea un método apropiado para preparar flavonas¹⁶. (Ver esquema 8).

ESQUEMA 8.



2.232) Con Dióxido de Selenio.

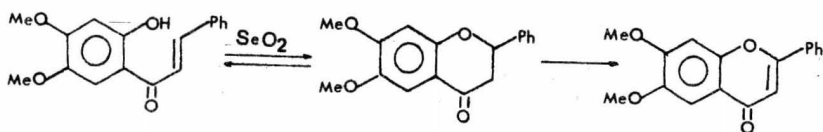
La ciclización y deshidrogenación de una chalcona con dióxido de selenio procede satisfactoriamente si previamente se protegen los oxhidrilos presentes, excepto el de la posición 2 con el cual formara el heterociclo de δ -pirona.

De hecho, no hay problema que al proteger los oxhidrilos de la chalcona se vaya a proteger también el de la posición 2, puesto que se encuen

tra firmemente quelatada con el carbonilo vecino. Se considera que en esta reacción se forma la flavanona como un intermediario y éste sufre la deshidrogenación¹⁷.

La técnica es muy sencilla, consiste en poner a calentar en baño de aceite la mezcla que contiene la chalcona, el SeO_2 y alcohol amílico, durante varias horas, obteniéndose con buenos rendimientos la flavona deseada¹⁸. (Ver esquema 9).

ESQUEMA 9.



2.24) SINTESIS DE FLAVONAS A PARTIR DE FLAVANONAS.

2.241) Con Dióxido de Selenio.

Como en el caso de las chalconas, es necesario proteger los oxhidrilos, ó en su lugar puede utilizarse anhídrido acético como disolvente en orden a proteger los oxhidrilos por acetilación. En lugar de alcohol amílico puede utilizarse hidrocarburos de alto punto de ebullición como Xileno a una temperatura similar a la de las chalconas y el tiempo de reacción generalmente es menor, lo cual refuerza el hecho de que se forma la flavanona como intermediario cuando se oxida directamente la chalcona para la preparación de flavonas¹⁹.

2.242) Con Pentacloruro de Fósforo.

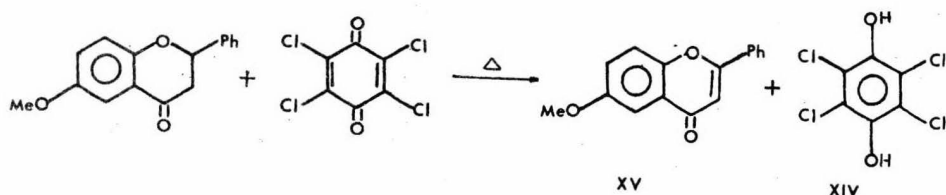
Es posible realizar la deshidrogenación de flavanonas por medio de PCl_5 como reactivo²⁰.

2.243) Con Cloranilo.

Ha sido utilizado con resultados satisfactorios el cloranilo (tetracloro benzoquinona) como agente oxidante, poniéndose a reflujo con la fla

vanona en presencia de xileno durante más de 10 horas²¹. (Ver esquema 10)

ESQUEMA 10.

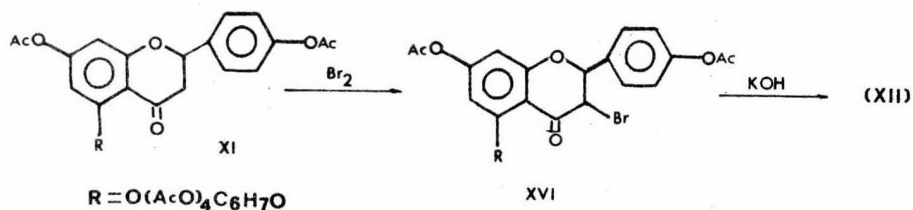


El cloranilo se reduce para obtener la tetracloro hidroquinona (XIV), junto con la flavona esperada XV.

2.244) Bromación en presencia de luz.

El tratamiento de flavanonas (XI) con bromo en presencia de luz dá la 3 bromoflavanona (XVI). Estos compuestos con álcali ó aminas terciarias dan las flavonas (XII). La posible bromación en el anillo aromático puede evitarse en presencia de grupos metoxilo, por lo que se requiere proteger los grupos hidroxilo antes de bromar (són lo suficientemente activadores del anillo para que se produzcan subproductos de bromación en los anillos aromaticos)²². (Ver esquema 11)

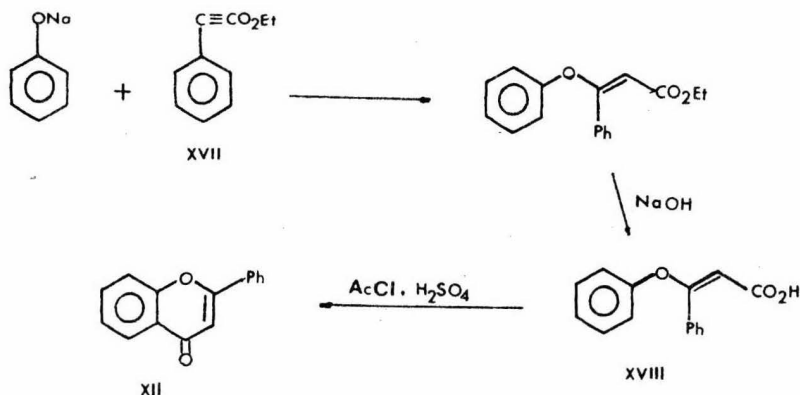
ESQUEMA 11.



2.25) Síntesis de Flavonas a partir de Fenoles ²³.

La sal de sodio del fenol al reaccionar con fenil propiolato de etil (XVII) en tolueno ó éter produce los ácidos β -fenoxi acrílicos (XVIII) que se pueden ciclar a la flavona correspondiente, ya sea con cloruro de acetilo y H₂SO₄ o cloruro de acetilo y AlCl₃. (Esquema 12).

ESQUEMA 12.

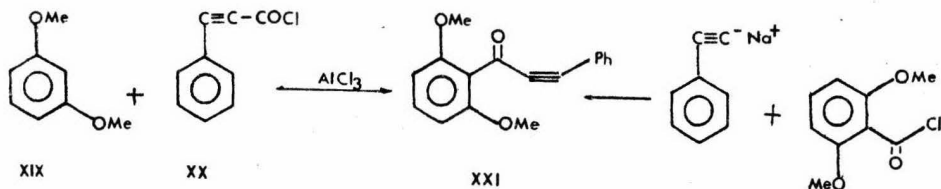


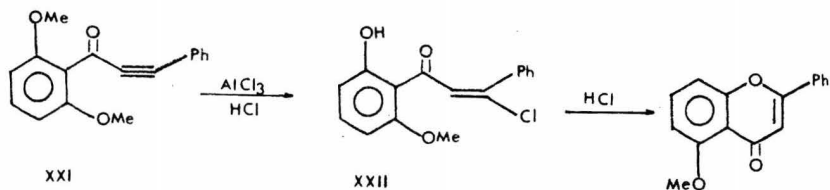
La síntesis anterior puede modificarse por condensación de fenoles con cloruros de ácido fenil propiólicos y tricloruro de aluminio. La flavona se aísla en bajo rendimiento al sublimarse a presión reducida.

2.26) Síntesis de Flavonas a partir de éteres fenilmetílicos.

A partir de éteres fenilmetílicos (XIX) y haluros de ácido fenil propiólico (XX) se pueden preparar el *o*-metoxi benzoil fenil acetileno (XXI)²⁴, que también se puede preparar de un cloruro de *o*-metoxi benzoilo y fenil acetiluro de sodio²⁵. La flavona se obtiene al demetilar (XXI) con AlCl₃ y ser tratado el producto (XXII) con HCl gaseoso y álcali diluido²⁶. (Ver esquema 13).

ESQUEMA 13.



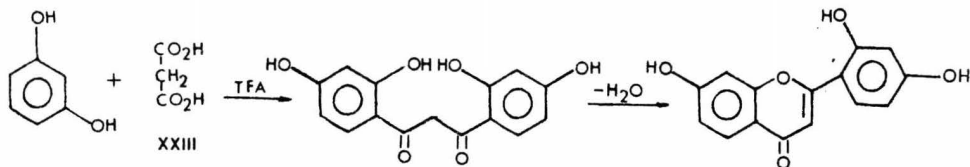


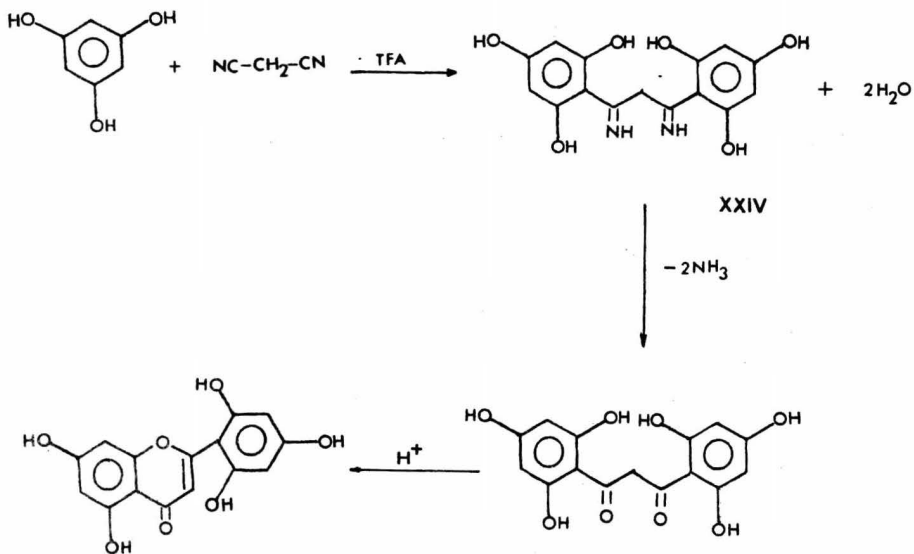
2.27) Síntesis de Flavonas por Condensación Directa de Fenoles con Ac. Malónico²⁷.

Esta síntesis con ácido malónico (XXIII) tiene la ventaja de que - ocurre en un sólo paso bajo la influencia de ác. trifluoroacético para dar la flavona con buenos rendimientos.

El ác. malónico puede sustituirse con malonitrilo, también en ác. trifluoro acético; sin embargo, éste segundo método, en sentido estricto, no puede considerarse como un procedimiento de un sólo paso, como puede - verse en el esquema 14. Ya que en un segundo paso se hidroliza la cetimina XXIV.

ESQUEMA 14.





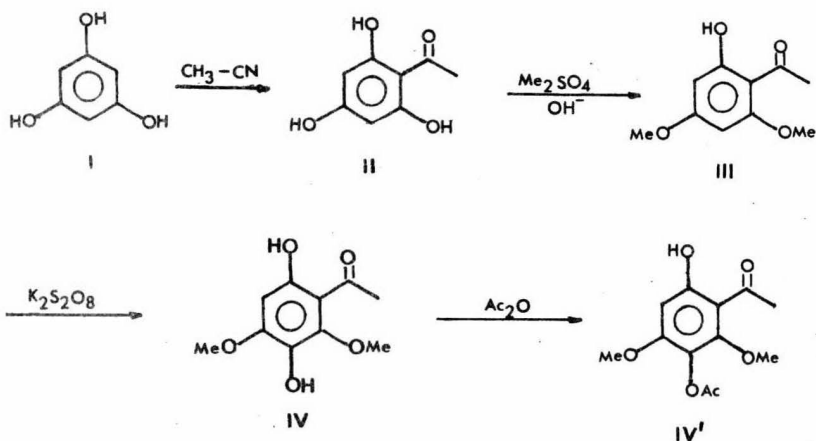
Estos métodos que por su brevedad son muy útiles, no dejan de tener su desventaja, que es el hecho de estar restringidos a un mismo sustrato, por lo que, se obtendrán flavonas simétricas.

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

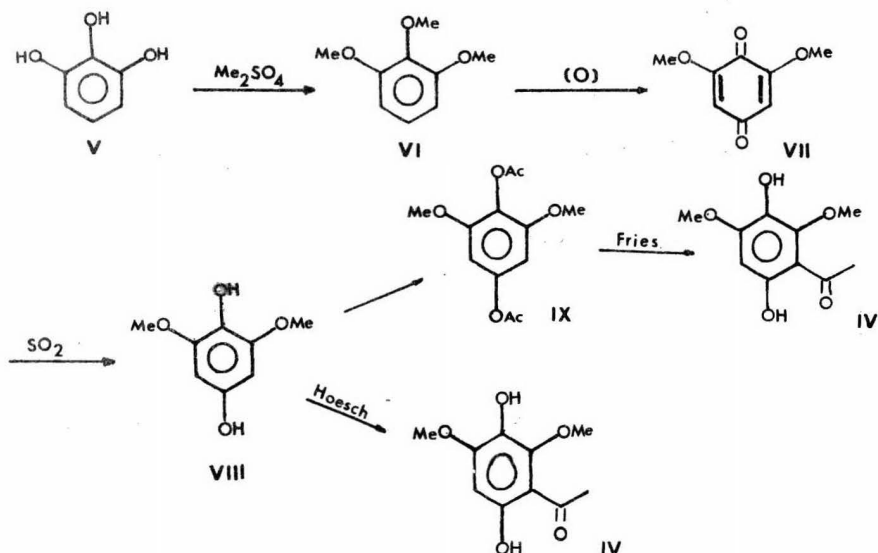
Dentro del esquema general para la síntesis de la 4'-benciloxi-6-hidroxixi,5,7,3'-trimetoxi flavona, se proponen en primer término, dos secuencias de reacción para la preparación de 2,5 dihidroxi-4,6 dimetoxi acetofenona (IV), que es el intermediario base para la obtención de la flavona; se discutirán ambas secuencias para después hacer un balance en ventajas y desventajas de cada una de ellas con lo cual finalmente se obtendrán conclusiones que establezcan la síntesis óptima.

METODO A.

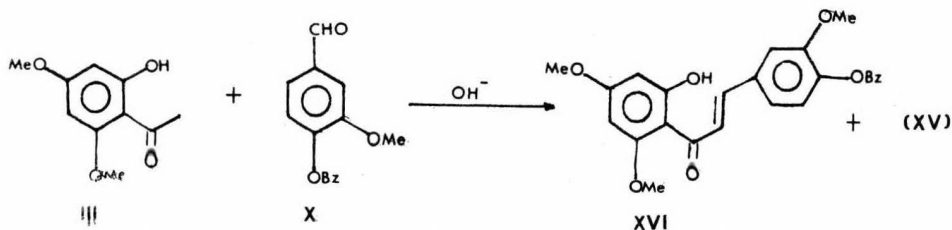
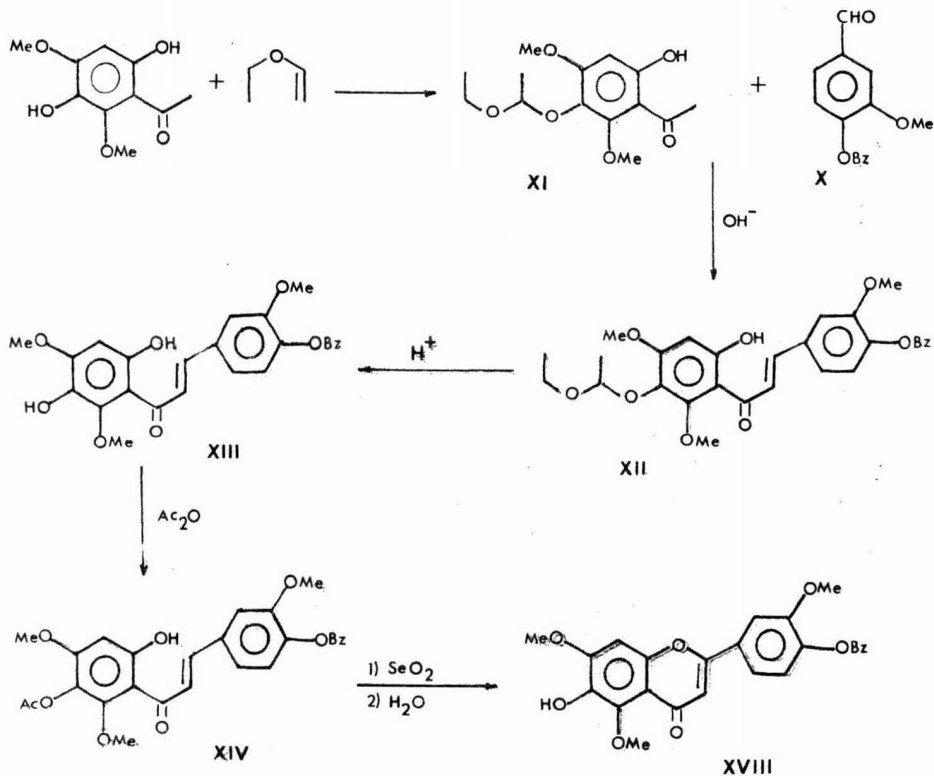
a)



METODO B.



Teniendo al compuesto IV como punto de partida, se describe más adelante la síntesis de la 4-benciloxi-2,5-dihidroxi-3^o,4,6 trimetoxi chalcona considerando dentro de ella, el análisis y discusión de los problemas surgidos en el laboratorio proponiéndose una hipótesis teórica que los explique y las medidas experimentales para su solución. Se sigue previamente un modelo de reacción que aportará mayor cantidad de datos, en el reforzamiento de la hipótesis planteada, la cual finalmente, quedará comprobada con los resultados experimentales.



1.1) Preparación de 2,5 dihidroxi, 4,6 dimetoxi acetofenona (IV).

1,11) Método A.

Se propone su secuencia con el inciso a) del esquema general. La materia prima es el 1,3,5 trihidroxi benceno ó floroglucinol (I) compuesto ampliamente conocido y de fácil adquisición. El primer paso es la introducción del grupo metil cetona al anillo bencénico en contrapartida - al método B en que dicha reacción está como última etapa.

La obtención de la 2,4,6 trihidroxi acetofenona ó floro acetofenona (II) se realiza mediante la reacción de Hoesch, la cual se identificó por sus constantes físicas (Punto de fusión. solubilidades) y por espectroscopía en el I.R.: Banda intensa en 3270 correspondiente a los oxhidrilos; aparece la banda característica del carbonilo en 1650 cm^{-1} como diferencia apreciable en el espectro con respecto a (I). El espectro se comparó al reportado en el Catálogo Sadtler coincidiendo sus bandas de absorción.

1,112) Preparación de 2 hidroxí-4,6dimetoxi-acetofenona (III).

Para la preparación de (III) se siguió originalmente la técnica reportada²⁸ de metilar dos de los oxhidrilos con Me_2SO_4 y K_2CO_3 . Como era lógico pensar, al incrementar la basicidad del medio produciría el derivado trimetilado, pero en muy pequeña cantidad y con buen rendimiento del producto esperado. Se siguió utilizando la técnica modificada reduciéndose grandemente el tiempo de reacción. También se intentó la metilación con diazometano obteniéndose un bajísimo rendimiento. El producto (III) fué identificado por sus constantes físicas (P.f.) y por espectroscopía en el I.R.: La banda de vibración longitudinal de O-H arriba de 3000 cm^{-1} casi desaparece, lo cual da indicios de que hubo metilación, subsistiendo el oxhidrilo quelatado al carbonilo de la metil cetona, lo cual es congruente con la banda tan reducida de oxhidrilos. La banda de carbonilo 1650 cm^{-1} se incrementa, debido posiblemente a la disminución del efecto inductivo sobre el benceno al sustituirse los oxhidrilos por metoxilos. La banda de 1380 cm^{-1} que corresponde a vibración C-H de deformación, característica de metilos, se incrementa considerablemente.

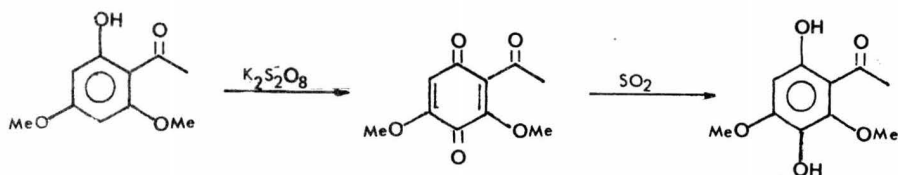
El espectro de R.M.N.: singulete en 2.6 ppm e integra para tres protones, corresponde al metilo de la cetona. Dos singuletes en 3.85 y 3.9 ppm respectivamente que integran para 6 protones, dichas señales son de -

metoxilos y un doblete de dobletes que corresponde a los dos protones aromáticos en 5.9 ppm, la señal del OH sale de campo.

1,113) Preparación de 2,5 dihidroxi- 4,6 dimetoxiacetofenona (IV)

El compuesto (III) al ser tratado con NaOH y persulfato de potasio después de varias horas de agitación se obtiene el producto de oxidación; o sea la quinona correspondiente (III'). (Ver esquema 2).

ESQUEMA 2.



III' se trató con Na_2SO_3 como reductor²⁸, sin embargo, se vió un desarrollo más acelerado de la reacción y con incremento en el rendimiento al utilizar SO_2 gaseoso como agente reductor. (IV) se separó por precipitación y posterior recrystalización. El rendimiento fué de 37% igual al reportado. (IV) se identificó mediante constantes físicas (P.f.) y espectros copia en I.R. y R.M.N.

El espectro de I.R. da los siguientes resultados: Banda intensa en 3350 cm^{-1} correspondiente a los oxhidrilos. Banda de carbonilo en 1650 cm^{-1} . Bandas de aromaticidad en 1600, 1510, 1450 (no aparece la de 1580 cm^{-1} que confirma el carbonilo unido al anillo aromático). Banda en 1380 cm^{-1} de metilo. Bandas muy intensas en 1100 y 1250 cm^{-1} de vibración C-O y banda intensa en 890 cm^{-1} correspondiente a vibración C-H de deformación para un aromático pentasustituido.

En el espectro de R.M.N. aparece un singulete en 2.62 ppm el cual integra para tres protones y corresponde a la señal de los hidrógenos de la metil cetona. Dos singuletes, uno en 3.83 ppm y el otro en 3.93 ppm, los cuales integran para 6 protones y corresponden a los dos metoxilos. Luego un singulete en 6.25 ppm la cual integra para un protón y pertenece al protón aromático (δ calculada=6.15 ppm). Una señal en 7.5 ppm que integra para un protón y se intercambia con D_2O , corresponde al oxhidrilo de la posición 5, o sea el no quelatado. Finalmente un singulete en 13.45 ppm

que integra para un protón y es difícilmente intercambiable con D_2O , es la señal del oxhidrilo quelatado.

Para corroborar la estructura y determinar la fuerza del puente de hidrógeno se acetiló el compuesto (IV). Es espectro de R.M.N. mostró que corresponde al compuesto monoacetilado, ya que, aparece otra banda en 2,3 ppm de singulete e integra sólo para tres protones y corresponde al monoacetato. Refuerza lo anterior, el que no haya aparecido señal en 7.5 ppm que correspondería al OH no quelatado y en 13.45 ppm sigue apareciendo la señal del OH quelatado. El espectro de I.R. lo confirma al observarse una sola banda de carbonilo en 1780 cm^{-1} del acetato.

1.12) Método B.

Este método requiere de la preparación de 2,6 dimetoxi hidroquinona (VIII) como el compuesto base de donde obtener (IV) por dos caminos diferentes: uno es por transposición de Fries y el otro mediante una reacción de Hoesch.

1.121) Preparación de 1,2,3 trimetoxi benceno, (VI).

La metilación del pirogalol (V) se hizo con sulfato de dimetilo en presencia de NaOH y etanol como disolvente.

Se vió en la práctica que se obtienen mejores rendimientos de (VI) (98%) si inicialmente se forma la sal de sodio del pirogalol. Adicionando se luego el Me_2SO_4 . El producto cristaliza sólo cuando la solución está alcalina. (VI) se identificó por medio de su punto de fusión y espectroscopía de I.R. y R.M.N. El espectro de R.M.N. nos da mayor información acerca de su estructura. Dos singuletes en 3.75 y 3.82 ppm respectivamente, siendo este último de mayor tamaño, casi el doble del primero lo cual indica la equivalencia de los metoxilos 1 y 3, Un multiplete entre 6 y 7 ppm que corresponden a los protones aromáticos. En I.R. la banda de absorción más intensa es la que aparece en 1100 cm^{-1} característica de vibración C-O stretch de éteres alifáticos.

1.122) Preparación de 2,6 dimetoxi quinona²⁹ (VII).

La oxidación de 1,2,3 trimetoxi benceno con HNO_3 conc. produce (VII). Cuantitativamente. La mezcla se calienta hasta que la oxidación se inicia vo lenta y exotermicamente y se continua hasta que todo el reactivo se ha consumido. El producto (VII) cristaliza en el medio de reacción. Quedando

un residuo naranja el cual no pudo ser recristalizado; posiblemente se trata del derivado nitrado 1,2,3 trimetoxi, 4 nitrobenzono que se reporta como subproducto.

El producto (VII) son cristales de intenso color amarillo cuya estructura se pudo confirmar por espectroscopía en I.R. y R.M.N.. En el espectro de I.R. aparecen dos bandas de fuerte intensidad en 1650 y 1700 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones C-H vinílicos a los dos carbonilos de la quinona respectivamente, bandas entre 1100 cm^{-1} y 1300 cm^{-1} de C-O de deformación y banda intensa y ancha en 1100 cm^{-1} característica de éteres.

En el espectro de R.M.N. aparecen dos señales únicamente (a excepción de aquellas debidas al ác. acético utilizado para disolver la muestra) Un singulete en 3.85 ppm el cual, integra para 6 protones, correspondiente a los dos metoxilos de (VII) que son equivalentes, Otro singulete en 5.9 ppm que integra para dos protones equivalentes y que pertenece a los protones unidos al anillo quinoido.

1.123) Preparación de 2,6 dimetoxi hidroquinona (VIII)²⁹.

El compuesto VII al ser tratado con un agente reductor como el dióxido de azufre, produce la hidroquinona correspondiente (VIII) como una masa de cristales de color amarillo pálido (muy diferente al intenso color amarillo de la quinona), con un rendimiento de 90%.

Se estableció su estructura por espectroscopía de I.R. y de R.M.N.. En el espectro de I.R. es de hacer notar dos cosas que en comparación al espectro de I.R. de VII dan un buen indicio de que se trata de VIII. Lo primero es que la banda de carbonilo en 1700 cm^{-1} ya no aparece y segundo es que se presenta una banda muy intensa y ancha en 3300 cm^{-1} correspondiente a la vibración O-H de los dos oxhidrilos. Aparecen también las bandas características de anillo benzenico y aquélla en 1380 cm^{-1} de los metilos. En la segunda parte del espectro son notorias las bandas de absorción en 1100 cm^{-1} para vibración de alargamiento C-O de éteres y 1200 cm^{-1} también vibración C-O. Además doblete en 800 y 820 cm^{-1} que se trata de la vibración C-H fuera del plano de un benzenotetrasustituido.

En el espectro de R.M.N. aparecen cuatro singuletes, el primero en 3.7 ppm que integra para 6 protones y corresponde a los metoxilos. Otro singulete en 6 ppm integrando para dos protones, siendo referida a los protones aromáticos que son también equivalentes (la molécula es simétrica).

Un singulete en 7.4 ppm que integra para un protón, corresponde a uno de los dos oxhidrilos que debe ser el mas protegido, osea el oxhidrilo entre los metoxilos. El último singulete en 8.7 ppm que integra para un protón, necesariamente corresponde al oxhidrilo en la posición 4. Estos dos últimos desaparecen al ser tratada la muestra en D_2O .

1,124) Preparación de 1,4 diacetoxi-2,6 dimetoxi benceno (IX)

La acetilación de VIII con 2 equivalentes de anhídrido acético y piridina con agitación durante una noche a T.A., dá el compuesto diacetilado IX con un rendimiento de 91%. La determinación de su punto de fusión y la obtención de sus espectros de I.R. y R.M.N. concuerdan con el producto esperado.

Espectro I.R.: Desaparece la banda intensa de oxhidrilo en 3300 cm^{-1} la banda característica en 1780 cm^{-1} para los carbonilos del grupo acético; no dejan de aparecer las bandas de $1650, 1500, 1450\text{ cm}^{-1}$ de aromaticidad. En la segunda parte del espectro dos bandas muy intensas en 1200 cm^{-1} propias de C-O de acetatos.

Espectro R.M.N.: Desaparecen los singuletes de los oxhidrilos y en su lugar se presentan dos singuletes muy juntos que integran para 6 protones en 2,3 ppm correspondientes a los metilos de los acetilos. El singulete en 3.8 ppm integrando para 6 protones es propio de los metoxilos. Finalmente un singulete en 6.3 ppm que integra para 2 protones equivalentes - son los hidrógenos aromáticos. El desplazamiento a campos altos de la señal de protones aromáticos es debido a los grupos activadores del anillo y que producen un efecto de protección sobre dichos hidrógenos.

1.125) Reacción de Fries en la obtención de (IV)³⁰.

La reacción de Fries que consiste en una transposición inter e intramolecular de un grupo acilo a la posición orto. Las condiciones de reacción pueden ser varias y algunas de ellas fueron adoptadas en este trabajo.

El primer experimento se hizo con (IX) en presencia de $AlCl_3$ anh. a la temperatura de $150^\circ C$. La mezcla adquirió una coloración casi negra. Por cromatografía se observó que la reacción no había terminado; se siguió ca lentando pero en detrimento del producto ya que se empezaron a formar sub productos a costa del producto, mientras que el reactivo quedó inalterado. La razón es que a la temperatura requerida por la reacción, la materia -

prima resiste, mas no el producto. No fué posible separar y menos determinar rendimiento, aunque en forma aproximada se puede afirmar que éste no pasó de un 20%.

En un segundo experimento, los reactivos fueron: como ác. de Lewis eterato de BF_3 al 98% en presencia de ACOH glacial³¹. La mezcla con IX se dejó a T.A. durante una noche. Se calentó luego a reflujo para tratar de completar la reacción; pero se optó por enfriarla apareciendo unos cristales que junto con el residuo de las aguas madres se hidrolizaron. IV fué obtenido confirmando su estructura por métodos espectroscópicos (anteriormente discutidos). El rendimiento fué muy pobre.

1,126) Reacción de Hoesch en la obtención de (IV).

El compuesto VIII en condiciones de la reacción de Hoesch y en atmosfera de N_2 para evitar oxidaciones que llevarían a la formación de la quinona, la cromatografía en capa fina mostró la presencia de IV. Se hidrolizó la mezcla obteniéndose unos cristales que por cromatografía revelaron elevada contaminación estando IV en proporción semejante a los subproductos. El aislamiento de IV fué difícil y aún con impurezas, el rendimiento es pequeño.

IV se identificó de la manera antes señalada.

1.2) Conclusiones de la Síntesis de IV.

A pesar de que el método B dá en general buenos rendimientos en todos los pasos con excepción del último, siendo el método A más corto éste lo hace más eficiente para la preparación de IV.

1.3) Síntesis de 4'-benciloxi- 6 hidroxí- 5,7,3'-trimetoxi flavona (XVII).

1.31) Preparación de 4'-benciloxi- 6 hidroxí- 3',4,6 trimetoxi chalcona (XVI).

Para encontrar las condiciones de reacción adecuadas para la obtención de (IX), fué necesario trabajar con un modelo, siendo éste la 2 hidroxí,4,6 dimetoxi acetofenona (III). Se hizo la condensación con el éter benzílico de la vainillina (X) en medio alcalino³². Después de una noche de agitación se observó en la solución un precipitado amarillo abundante; el cual fué analizado por espectroscopía y por sus propiedades físicas - (P.f. = 150-155°C). Absorbe tanto en la región del visible como en la re-

gión del U.V. cercano.

En el espectro de R.M.N. aparece un singulete en 3.9 ppm. que integra para 3 protones y su desplazamiento químico hace pensar en un metoxilo. Otro singulete en 5.2 ppm que integra para dos protones y un multiplete - en la región de 6.8- 7.9 ppm sobresaliendo en 7.3 ppm un singulete. Comparando este espectro con el de (X) se llegó a las siguientes conclusiones: Los singuletes en 3.9 y 5.2 ppm con integración de 3 y 2 protones respectivamente aparecen en ambos espectros. El pico en 5.2 ppm corresponde a los protones metilénicos del grupo benzilo y la señal en 7.3 ppm corresponde a los protones aromáticos del mismo grupo. El multiplete sin duda, más complicado en el espectro del compuesto desconocido, además posee un dato importante que es el no tener en 9.6 ppm la señal del protón aldehídico que en el caso del espectro de X se encuentra bien definido. Esto último se confirma por el espectro de I.R. al no aparecer señal en 2710 cm^{-1} , - Por otro lado en el mismo espectro de I.R. no hay señal de carbonilo, lo cual descarta totalmente la posibilidad de ser el compuesto X sin reaccionar. Sin embargo, por los datos de R.M.N. hacen pensar, tal vez en una forma trómera de X que en el esquema general se denota por el número (XV).

Al filtrado original conteniendo (III) se le adicionó una cantidad extra de X manteniéndose en agitación a las mismas condiciones durante - varias hrs.. Luego se filtró obteniéndose un residuo del compuesto desconocido (XV). El filtrado se aciduló con HCl conc. precipitando mayor cantidad de (XV). Se filtró nuevamente y se extrajo de Acetato de etilo ó CHCl_3 , la mezcla se separó por cromatografía en capa fina obteniéndose - XVI, el cual se identificó por espectroscopía de R.M.N.: En 3.8 ppm aparece una señal triple que integra para 9 protones y corresponde a los tres metoxilos presentes en la molécula. Un singulete en 5.1 ppm que integra para 2 protones, siendo la señal del metileno en parte del éter bencílico. Un doblete de dobletes en 5.85 ppm que integra para dos protones y corresponde a los protones aromáticos del anillo que soporta la metil cetona, - es decir los protones 3 y 5. Luego un multiplete en la región de 6.7 a - 7.6 ppm, sobresaliendo el singulete del benzilo. Integra para 10 protones, dentro de los cuales están los protones vinílicos, los tres protones aromáticos de vainillina y los 5 aromáticos del benzilo.

Espectro de I.R.: Señal débil en 3400 cm^{-1} del hidroxilo en posición orto al carbonilo, señal abajo de 3000 cm^{-1} de vibración $\text{C}=\text{H}$ alifático. - En 1650 cm^{-1} señal intensa del carbonilo. Señales intensas de aromaticidad en 1600, 1510 y 1470 cm^{-1} . Señales en 1250 y 1200 cm^{-1} de vibración C-O.

Para eliminar la formación de XV se utilizó potasa alcohólica la - chalcona se obtuvo en mejores rendimientos, sin embargo, no fué posible evitar la presencia de XV. Se optó, entonces, por utilizar un disolvente aprótico con alta constante dieléctrica como Dimetil sulfóxido. En condiciones semejantes de atmósfera y temperatura y con adición lenta de los - reactivos, después de 72 hrs. de agitación se obtuvo XVI con buen rendimiento, y en ausencia del subproducto XV.

1.32) Preparación de 4'benciloxi- 2,5 dihidroxi- 3'4,6trimetoxi chalcona (XIII).

Siguiendo las condiciones establecidas por la reacción modelo, se llevó a cabo la reacción con los compuestos IV y X disueltos en DMS y en presencia de KOH. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina, - después de algunas horas de reacción se observó la presencia de un gran - número de subproductos que se aislaron por cromatografía en capa fina y se analizaron por espectroscopía, los resultados fueron negativos.

Se volvió a las condiciones con medio de reacción etanólico y con - Etóxido de sodio, como base más fuerte. El resultado fué obtener nuevamen - te el compuesto XV y ninguna señal de producto.

La explicación de éste comportamiento negativo a las condiciones, en contrapartida del modelo de reacción puede estar solamente en las diferen - cias de estructura de los sustratos, ya que las condiciones no fueron alteradas.

La diferencia entre el modelo y el compuesto IV radica en un oxhi - drilo en posición 5, el cual, en el medio básico produce el anión corres - pondiente cuyo efecto resonante (junto con el del anión en la posición 2) se transmite hasta el carbonilo de la metil cetona. Por lo tanto la forma - ción del anión en la metil cetona se hará mas difícil al grado de no ob - servar reacción.

En el modelo el efecto producido por la formación de un sólo anión, a parte del que efectuara la condensación aldólica, no es suficiente para desestabilizar la molécula, y por consecuencia se observa que si procede, en el caso de que se formara dicho anión, ya que probablemente por la ma - yor acidez de los hidrógenos fenólicos y lógicamente la rápida formación del dianión procediendo a desactivar el centro reactivo, de forma que la base no sea lo suficientemente fuerte como para extraer el protón alquilo.

Apoyándose en las hipótesis anteriores se procedió a utilizar una - base más fuerte con el fin de extraer uno de los protones de la metil ce -

tona, a pesar del efecto desactivador de los oxhidrilos. Para esto, se escogió el diisopropilamidiuro de litio en THF seco como disolvente, y a temperatura de bajo cero. El resultado comprobado por espectroscopía también fué negativo.

Como el uso de bases fuertes ho mejoró el resultado, se optó por proteger el hidroxilo no quelatado. El metilarlo o bencilarlo no era adecuado ya que no podría desprotegerse sin afectar los otros sustituyentes de la molécula y por otro lado la acetilación no resistiría las condiciones básicas de la reacción. Por lo tanto con éter etil vinílico el cual resiste condiciones básicas, más no ácidas.

La protección de IV con éter etil vinílico procedió cuantitativamente para dar XVI que sin aislar se mezcló con KOH y el éter bencilico de la vainillina todo disuelto en DMSO. Después de varias hrs. de reacción, los reactivos habían desaparecido observándose la presencia de una mancha amarilla en cromatografía de capa fina (Comp. XVII). Después de la hidrólisis, se separó el producto por cromatografía en capa fina. El análisis espectrocópico reportó los siguientes datos que confirman la obtención de (XIII), mismo que no ha sido reportado con anterioridad en la literatura química.

Espectro de I.R.: Una banda de intensidad media en 3400 cm^{-1} correspondiente a los oxhidrilos. Una banda abajo de 3000 cm^{-1} de vibración C-H alifático. La banda característica de carbonilo en 1640 cm^{-1} . Bandas de aromáticidad en $1600, 1510, 1470\text{ cm}^{-1}$. Banda en 1430 cm^{-1} de metilo y metileno. Dos bandas intensas en 1250 y 1200 cm^{-1} de vibración C-O y algunas bandas en la región de aromáticos.

Espectro de R.M.N.: Tres singuletes en 3.85 ppm que integra para 9 protones y corresponde a los tres metoxilos de la molécula. Un singulete en 5.15 ppm que integra para 2 protones y es la señal del metileno en el benciloxi. Singulete en 6.2 ppm integrando para un protón correspondiendo al protón aromático del anillo A. Una señal múltiple entre 6.9-7.7 ppm que integra para 11 protones siendo éstos: 5 protones del bencilo; 3 protones aromáticos de la parte aldehídica ó anillo C; 2 protones vinílico y el protón del oxhidrilo en posición 6 de la Chalcona. La señal del hidroxilo quelatado aparece en 13 ppm desapareciendo con D_2O .

P.f. = $168-9^\circ\text{C}$.

Al efectuarse la condensación después de haber protegido el hidroxilo se confirma la predicción de ser éste el factor dominante en la desactivación del centro reactivo y por consiguiente la causa de que la reac--

ción no se efectúe.

1.33) Preparación de 4'benciloxi- 6 hidroxí- 5,7,3'trimetoxi flavona (XVII).

La ciclización de la chalcona y su oxidación posterior a la flavona en un sólo paso con SeO_2 requería la protección previa del oxhidrilo en posición 5 de la chalcona para evitar una oxidación de la misma a la quinona. A pesar de que la literatura señala que se puede realizar la protección con anhídrido acético como disolvente teniendo el SeO_2 en el seno de la reacción se prefirió acetilar como paso previo a la oxidación, es así como se obtuvo el compuesto XIV. En el espectro de I.R. aparece una banda intensa en 1740 cm^{-1} que confirma la presencia del acetato y la banda en 3400 cm^{-1} disminuye considerablemente, lo que corrobora el que el hidroxilo se acetiló. Las bandas restantes coinciden con el espectro del compuesto XIII.

Posteriormente a la presentación de este trabajo se proseguirá con la preparación de la flavona por el método de ciclización y oxidación con SeO_2 .

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

III.- PARTE EXPERIMENTAL.

1) Obtención de 2,4,6 trihidroxi acetofenona (floroacetofenona)
(II).

A 100 g. de (I) ann. disueltos en 400 ml. de éter anhidro se agregaron 82 ml. de acetonitrilo y 20 g. de $ZnCl_2$ recién fundido. Con agitación vigorosa, se burbujea HCl gaseoso durante 3 hrs. se tapa perfectamente para guardarlo en refrigeración durante un día. Nuevamente se le burbujea - HCl (g) por un período de 4 hrs. hasta que todo el sustrato haya reaccionado (cromatografía en capa fina). La solución adquirió una coloración naranja. Se mantuvo durante 5 días en refrigeración.

El precipitado cristalino de la cetimina se filtra en Büchner lavándose con 2 porciones de éter seco (80 ml. en total). Se colocó en un matraz de 3 lt. con un litro de agua caliente poniéndose a reflujo durante 2 hrs.. Una hora después de haber suspendido el reflujo apareció un Pp. - cristalino de agujas amarillas pálido. Se separó por filtración obteniéndose 93 g. de producto crudo (74.4%) con P.f. de 225-26°C. Por recristalización de MeOH se obtuvo un P.f. de 224°C.

I.R. (KBr): 3360 i (OH); 1650 i (C=O); 1520 m y 1450 m (C=C aromático); 1380 m (-CH₃), 1250 i (C-O); 1180 i (C-O); 820 m (C-H fuera del plano; benceno tetrasustituido).

2) Obtención de 4,6- dimetoxi- 2 hidroxí acetofenona (III).

Dos gramos de II se colocaron en un matraz de 2 bocas (refrigerante y embudo de adición). Se le agregaron 20 ml. de EtOH y 40 ml. de benceno y 3 g. de Me_2SO_4 (2.26 ml. ; $d = 1.328$) con agitación magnética se puso a reflujo agregándose NaOH lentamente (1 g. de NaOH en 15 ml. de H₂O). La adición duró 15 min.. Después de 9.5 hrs. de reflujo, al observar todavía la presencia de II por cromatografía en capa fina se adicionaron 1 ml. más de Me_2SO_4 y NaOH hasta pH neutro. En la capa bencénica se fué acumulando mayor cantidad de producto la cual se separó después de 20 hrs. más de reflujo y se lavó con 3 porciones de H₂O. A la capa etanólica se le hicieron extracciones con $CHCl_3$. En ambos casos se lavó 4 veces con NaOH al 5%. El residuo alcalino se vierte en una mezcla de hielo-HCl, precipitando el producto. Se obtiene una cantidad adicional de III al evaporar los solventes. Se recristalizó III de EtOH-H₂O con P.f. = 75°C y un rendimiento de 1.77 g. (75.5%).

I.R. (KBr) : 2900 d (CH₃) ; 1620 i (C=D); 1600, 1400 m (C=C aromático); 1450 m (CH₃); 1380 i (CH₃); 1265 i (Caromático-O); 1150 y 1100 m -

(O-CH₃); 840 m (C-H; benceno tetrasustituído).

R.M.N. (CDCl₃) δ: 2.6 (s, CH₃-C=O); 3.85 (s, O-CH₃); 3.90 (s, O-CH₃); 5.9 (m, J = 1 Hz, H-aromático).

3) Obtención de 2,5 dihidroxi-4,6 dimetoxi acetofenona (IV).

3.3 g. de (III) se colocaron en un matraz de 250 ml. con refrigerante adicionándose 4.5 g. de NaOH disueltos en 45 ml. de H₂O disueltos en 45 ml. de H₂O. Se calentó para disolución total de III. Con agitación vigorosa en baño de hielo se adicionaron lentamente 4.9 g. de K₂S₂O₈ disueltos en 70 ml. de H₂O, dejándose en agitación durante 68 hrs., al cabo de las cuales, la solución roja se aciduló con HCl conc. precipitando III que no reaccionó (707 mg.). La solución ya filtrada se colocó en un matraz de 500 ml. se calentó a reflujo y se le hizo pasar una corriente de SO₂ mientras se agitaba magnéticamente. Después de 1 hr. con 15 min. la solución se tornó amarilla, se prosiguió el burbujeo 30 min. más. Aún caliente se agregaron 33 ml. de HCl conc. dejándose con calentamiento durante 1/2 hr. Al enfriar apareció un Pp. cristalino de color café; se filtró dando 1.47 g. de producto crudo. Se recristalizó de etanol dando un P.f. = 159-60°C y un rendimiento de 1.04 g. (37%).

I.R. (KBr): 3350 i (OH); 1650 i (C=O); 1600, 1510, 1450 m (aromático); 1380 m (CH₃); 1250, 1100 (C-O); 890 i (C-H benceno pentasustituído).

R.M.N. (CDCl₃ + DMSO): 2.62 (s, CH₃-C=O); 3.83 (s, O-CH₃); 3.93 (s, O-CH₃); 6.25 (s, H-aromático); 7.5 (no definido OH-5); 13.45 (s, OH-2).

4) Obtención de 1,2,3 trimetoxi benceno (VI).

42 g. de Pirogalol (V) se colocaron en un matraz de 500 ml. con tres bocas: embudo de adición, refrigerante. Se disolvieron en 100 ml. de EtOH y a esta solución fueron agregados lentamente 60 g. de NaOH disueltos en 150 ml. de agua formándose una solución negra. Se adicionaron 180 ml. de Me₂SO₄ goteándolos lentamente, (la adición duró 1.5 hrs.), dejándose en agitación durante 86 hrs. Se adicionó más NaOH hasta pH alcalino y se calentó a reflujo hasta completar la reacción (cromatografía en capa fina). Se enfrió la mezcla de reacción cristalizando VI y separando por filtración. Se obtuvieron unos cristales amarillo pardos, a los cuales, se les lavó con 3 porciones de NaOH al 10% y lavados seguidos con agua. Los cristales tuvieron un P.f. de 39-40°C dando 50.1648 g. de producto (98%). Reportado 85%.

I.R. (KBr): 2920 d (CH₃); 1600 i, 1500 i, 1480 i (C=C aromático); - 1450 m (CH₃); 1250 m (C-O); 1100 i (CH₃-O); 780 m (C-H benceno trisustituído)

do).

R.M.N. (CCl_4): 3.75 (S, O- CH_3); 3.82 (S, 2 O- CH_3); 6.6 (m, H aromático).

5) Obtención de 2,6 dimetoxi quinona (VII)..

Un gramo de VI se colocó en un matraz con refrigerante y agitación magnética al cual se le agregaron 5 ml. de etanol con agitación hasta disolución completa; luego se adicionaron 5 ml. de HNO_3 ($\rho = 1.2$). La mezcla se calienta brevemente hasta la iniciación de la reacción con desprendimiento de NO_2 . Prosigue el reflujo espontáneamente y se continúa por 1 hr. 15 min. Permanece en reposo durante una noche. Los cristales amarillos de VII se filtran y se lavan con EtOH. Recristalizados con AcOH presentan un P.f. de 252°C con sublimación desde 240°C , obteniéndose un rendimiento de 0.76 g. (76%, reportado 53%).

I.R. (KBr) : 3400 m, ancha (humedad); 1700 i (C=O); 1650 i (C=O); - 1600 i (C=C); 1250 i (C-O); 1100 i (CH_3 -O),

R.M.N. ($\text{CDCl}_3 + \text{AcOH}$); 3.85 (S, O- CH_3); 5.9 (S,H-aromático).

6) Obtención de 2,6 dimetoxi hidroquinona (VIII).

Se pusieron 7 g. de VI en un matraz de tres bocas con refrigerante, entrada de SO_2 y agitación magnética. Se agregaron 50 ml. de agua produciéndose una suspensión. Después de 45 min. de burbujear SO_2 dentro de dicha suspensión se mantuvo la mezcla en reposo con burbujeo leve de SO_2 . Al ir enfriando la hidroquinona comenzó a cristalizar. Se filtraron los cristales color amarillo pálido y se recristalizaron de CHCl_3 -AcOEt (8:2), P.f. = 163 - 64°C y rendimiento de 6.35 g. (90%).

I.R. (KBr): 3300 i (OH); 2900 d (CH_3); 1610 i, 1540 i, 1500 i, 1480 i (aromaticidad); 1450 i (CH_3); 1380 m (CH_3); 1220 i (O-C); 1110 i (CH_3 -O); 820 m (benceno tetrasustituido).

R.M.N. (CDCl_3); 3.7 (S,O- CH_3); 6 S,H-aromático); 7.4 (S,OH-1) 8.7 - (S, OH-4).

7) Obtención de 1,4 diacetil- 2,6 dimetoxi benceno (IX).

Se colocaron 500 mg. de VIII en un matraz de 25 ml., adicionándose 3.5 ml. de anhídrido acético y 3.5 ml. de piridina; con agitación magnética, se puso a reflujo durante 2:15 hrs. (se siguió la reacción por cromatografía en capa fina). Se extrajo en rotavapor el exceso de piridina y anhídrido acético cristalizando IX. Se recristalizó de CHCl_3 -Hexano dando unos cristales blancos con P.f. = 123 - 24°C y rendimiento de 6.77 mg. (90.6%)

I.R. (KBr): 3100 d (C=C aromáticos); 2900 d (CH₃); 1780 i (C=O, Acetilo); 1680 i (C=O); 1600 d, 1500 m, 1480 m (aromaticidad); 1450 m (CH₃); 1390 m (CH₃); 1225 i y 1190 i (Ac-O); 1130 i (O-CH₃); 840 d (benceno tetra sustituido).

R.M.N. (CCl₄): 2.3 (2S, CH₃-C-O); 3.8 (S, O-CH₃); 6.3 (S, H-aromáticos).

8) Obtención de 2,5 dihidroxi, 4,6- dimetoxi acetofenona (IV).

Reacción de Fries.

8.1) Se mezclaron 100 mg de (IX) y 156 mg. de AlCl₃ anhidro en un mortero y se colocaron en un matraz con refrigerante. Se calentó en baño de aceite a 150°C durante 3 hrs.. La mezcla de color amarillo se tornó casi negra. Se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. Al no haber reaccionado todo el reactivo se calentó durante 2 hrs. más. IV se formó en pequeña proporción aprox. 30% (cálculo determinado por cromatografía en capa fina).

8.2) 100 mg. de IX se disolvieron en 1 ml. de ACOH glacial y se adicionó 1 ml. de eterato de BF₃ al 98% durante 15 min. con agitación magnética y en baño de agua-hielo. Permaneció a T.A. durante un día, al cabo del cual, se observó ppr cromatografía en capa fina la presencia de IV, - pero en una mezcla con gran número de subproductos. El rendimiento fué de 10% aprox. y se identificó por espectroscopía.

8.3) Se colocaron 100 mg. de IX en un matraz con refrigerante, trampa de Dean-Stark y termómetro, adicionándose 50 mg. de AlCl₃ y un ml. de notrobenceno recién destilado. Se calentó la mezcla a 100°C con agitación magnética durante 40 min.. Permaneció a T.A. durante una noche, apareciendo cristales negros. La mezcla se hidrolizó con 2 ml. de HCl conc. (disolviéndose en etanol) a reflujo. Por cromatografía en capa fina se observó la presencia de IV. Sin embargo, por su aparente escasez no fué aislado.

9) Obtención de 2,5 dihidroxi-4,6 dimetoxi acetofenona.

Reacción de Hoesch.

500 mg. de VIII se colocaron en un matraz de 3 bocas con refrigerante, entrada para el HCl gaseoso y entrada de N₂. Se le agregaron 250 mg. de ZnCl₂ recién fundido y 40 ml. de CH₃-CN. Con agitación magnética de la mezcla se burbujea HCl (g) previamente secado en una trampa de CaCl₂, durante 3 hrs. Se guardó en el refrigerador durante una noche y se le volvió a pasar HCl durante 4 hrs., más. Se guardó en el refrigerador durante 4 días formándose un Pp. cristalino (ZnCl₂ y producto). Se hidrolizó el Pp. y la solución resultante se extrajo con ACOEt, se concentró en rotavapor y se

separó la mezcla por cromatografía en capa fina, (mezcla CHCl_3 - EtOH 9:1). Se aislaron 23 mg. de producto con P.f. = 160°C . fué confirmada su estructura por I.R.

10) Obtención de 5 acetil-4,6 dimetoxi- 2 hidroxí acetofenona (IV*).

100 mg. de IV se colocaron en un matraz erlenmeyer agregándole 0.5 ml. de anhídrido acético y 0.5 ml. de piridina. Al no reaccionar a T. A. después de 5 días se colocó la mezcla a reflujo durante 3 hrs. observándose por cromatoplaaca la presencia de dos manchas, aparentemente del mono y di acetilado. Fue separada la mezcla por cromatografía en capa fina (Benceno- Me_2CO , 9:1) y extrayendo las fracciones con AcOEt . Sólo en una fracción se obtienen cristales ligeramente amarillos con P.f. = $98-99^\circ\text{C}$ y con rendimiento de 65 mg. (54%). Por espectroscopía se confirmó ser el monoacetilado.

I.R. (KBr): 3350 d ancha (OH quelatado); 2900 d (CH_3); 1770 i (C=O, acetilo); 1650 i (C=O, cetona); 1610, 1580, 1500 (aromaticidad); 1450 m (CH_3); 1380 m (CH_3); 1250 i (C-O); 1200 i (Ac-O); 1100 i (O- CH_3) 830 d (benzeno pentasustituído).

R.M.N. (CDCl_3): 2.3 (s, CH_3 - $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ -O); 2.6 (s, CH_3 - $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ -); 3.8 (2s, OCH_3) 6.3 (s, H aromático); 13 (s, OH-2).

11) Obtención del éter benzílico de la vainillina (X).

Se colocaron 4 g. de 4-hidroxí,3-metoxi,benzaldehído (vainillina en un matraz de dos bocas, se adicionaron 8 ml. de acetono seca y 4.7 g. de K_2CO_3 anh.. Una vez calentada la mezcla se agregaron 4 ml. de cloruro de benzilo, poniéndose a reflujo durante 40 hrs., se enfría y X cristaliza con P.f. = $58-63^\circ\text{C}$. Rendimiento 3.6 g. (57%).

I.R. KBr): 1700 i (C=O); 1580, 1500, 1480 i (C=C aromáticos); 1450 (CH_2, CH_3); 1250 i (C-O); 1130 m (C-O); 870 y 815 (C-H benzeno trisustituído); 750 m (C-H benzeno monosustituído).

R.M.N. (CDCl_3): 3.8 (s, OCH_3); 5.1 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\emptyset$); 7 (m, H-benzeno - trisustituído); 7.3 (s, H-benzeno monosustituído); 9.8 (s, H-C=O).

12) Obtención de 4'benzoil-2 hidroxí-3',4,6- trimetoxi- Chalcona XVI.

100 mg. de III se disolvieron en 15 ml. de etanol, se enfría la mezcla y se agregan lentamente 400 mg. de KOH en 2 ml. de H_2O . Luego se agregaron 133 mg. de X disueltos en etanol y se agregó la última porción de -

KOH: se introduce N_2 y se mantiene agitando durante una noche. Se obtiene un precipitado amarillo XIV, el cual se filtró lavándose con etanol. A la solución se le agregó una cantidad extra de X y se dejó agitando durante 90 hrs.; al cabo de este tiempo se filtró la solución obteniéndose mayor cantidad de XIV, y ésta se aciduló con HCl conc. precipitando más cristales XVI. Se hicieron extracciones al filtrado con $CHCl_3$ ó ACOEt. El extracto seco se evaporó obteniéndose 90 mg. de producto crudo. Se separó la mezcla por cromatografía en capa fina (Hexano 70%-ACOEt 30%). El producto se extrajo con cloruro de metileno obteniéndose 20 mg. aprox.

I.R. (KBr): 3400 d (OH); 2900 d (C-H alifático); 1650 i (C=O) 1600, 1510, 1470 i (aromaticidad); 1250 y 1200 (C-O).

R.M.N. ($CDCl_3$): 3.8 (m, 3 O- CH_3); 5.1 (s, -O- CH_2 - \emptyset); 5.85 (m, H-aromáticos); 6.7-7.6 (m, H vinílicos y aromáticos).

13) Obtención de 2,5 dihidroxi- 4,6 dimetoxi- 5 etoxietil éter-acetofenona (XI).

100 mg. de IV (secado a la bomba) se solubilizan en 20 ml. de CH_2Cl_2 anh. y se agregan 5 mg. de Ac. p-toluen sulfónico (se seca con evaporación de dos porciones de tolueno y una de THF al rotavapor), disuelto en THF anh., finalmente se agregan 0.6 ml. de etil vinil éter. Con agitación esporádica después de 20 min. se completa la reacción. Se neutraliza con 2 gotas de piridina y se extrae con éter después de haber lavado con solución saturada de NaCl. El extracto etereo se evapora en rotavapor. XVI se obtiene como un aceite.

14) Obtención de 4'benciloxi-2,5 dihidroxi-4,6,3'trimetoxi chalcona (XIII).

133 mg. de XII (obtenido sin cristalizar de la reacción de protección) se disuelven en 15 ml. de DMS, 400 mg. de KOH disueltos en DMS y unas gotas de agua se adicionaron a la solución roja de XI, se enfrió; la solución adquiere una coloración negra. Con agitación se agregaron lentamente 108 mg. de X disueltos en 2ml. de Me_2SO_4 . Se retira el baño de hielo y permanece con atmósfera de N_2 y agitación durante 68 hrs. (Se sigue la reacción por cromatografía en capa fina). Una vez obtenido XII se hidroliza con unas gotas de HCl.- El producto se purifica por cromatografía en capa fina, obteniéndose 50 mg. de producto puro. P.f. = 168-69°C.

I.R. (KBr): 3400 m (OH); 2900 m (C-H alifático); 1640 i (C=O) 1600, 1510, 1470 (aromaticidad); 1450 (C-H metilo, metileno); 1250 y 1200 (C-O); bandas medias en la región de sustitución aromática.

R.M.N. (CHCl₃): 3.85 (m 3 O-CH₃); 5.15 (s, -O-CH₂- Ø); 6.2 (s, H-aromático); 6.9-7.7 (m, h vinílicos, aromáticos y OH); 13 (s, OH quelatado).

15) Obtención de 5 acetil- 4' benciloxi- 2 hidroxí-4,6,3' trimetoxi Chalcona (XIV).

60 mg. de XIII se disolvieron en 10 ml. de anhídrido acético y 0.2 ml. de piridina anhidra. Se mantuvo en agitación durante una noche. Se evaporó el anhídrido acético y piridina restantes obteniéndose 60 mg. de XIV.

I.R. (película): 3400 d (OH); 3050 d (C=C); 2900 m (C-H alifático); 1740 i (C=O de acetato); 1630 i (C=O; acetona); 1600, 1510, 1470 (aromaticidad); 1380 m (metilo); 1250 y 1190 (C-O); bandas pequeñas en la región de sustitución aromática.

Los P.f. fueron tomados en un aparato Fisher-Jones y están sin corrgir.

Los espectros de I.R. se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Helmer gratin 337, y se hicieron en pastillas de KBr, salvo en aquellos casos en que se utilizó otra técnica para preparar la muestra. En la parte experimental se describieron los espectros de la siguiente manera: Posición (cm^{-1}); Intensidad (i= banda intensa, m= banda media, d= banda débil); - (asignación).

Los espectros de R.M.N. fueron tomados en un espectrómetro analítico Varian A-60, empleando generalmente CDCl_3 como disolvente, a menos que se indique otro disolvente, y TMS como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm) utilizando el parámetro delta (δ).

La descripción de los espectros en la parte experimental se expresó de la siguiente forma: posición (ppm); tipo de banda (s= singulete, d= doblete, M = multiplete=; cte. de acoplamiento (J) expresada en Hz; (asignación).

Para la cromatografía en capa fina, empleada para verificar la pureza de la sustancia o para su purificación, se empleó sílice GS-254 de -- Merck, utilizando como revelador vapores de Iodo o una solución de 5 g. de CoCl_2 en 100 ml. de H_2SO_4 al 5%.

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

- 1.- Se reporta la síntesis de la 4'-venciloxi- 2,5dihidroxi- 3',4,6 trimetoxi chalcona (XIII), compuesto no reportado en la literatura química.
- 2.- De los tres métodos utilizados para la obtención del intermediario - IV, se destaca la conveniencia experimental de uno de ellos.
- 3.- Se establecen las condiciones más favorables para la condensación al compuesto XIII, evitando con ello, por otra parte la presencia del - subproducto amarillo (XV).
- 4.- Se comprueba que la formación del dianión en el compuesto IV es el - factor que determina que la condensación a la chalcona no se lleve - a cabo.
- 5.- La utilización del éter etil vinílico como agente protector del grupo oxhidrilo para dar la acetofenona protegida (compuesto (XI), es un nuevo método que favorece la obtención de chalconas polihidroxi sustituidas.

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

- 1.- Gilman, H. Organic Chemistry. Vol II. P. 1331. J. Wiley, N.Y. (1943).
- 2.- Bloch und Kostaneck. Ber. 33, 471 (1900).
Kostanecki und Webel. Ber. 34, 1454 (1901)
Czajkowski und Kostanecki. Ber 33, 1988 (1900).
- 3.- Kostanecki und Steuermann. Ber 34, 109 (1901).
- 4.- Baker. J. Chem. Soc. 1381 (1933).
- 5.- Mahal and Venkataraman. J.Chem. Soc. 1767 (1934).
- 6.- Organic Syntheses. Vol. Coll. p. 478.
- 7.- Allan J. and Robinson, R. J. Chem. Soc. 125, 2192 (1924).
Allan J. and Robinson, R. J. Chem. Soc. 2334 (1926).
- 8.- Sugasawā, S. J. Chem. Soc. 1483 (1934).
- 9.- Dunne, A.T., et al. J. Chem Soc. 1252 (1958).
- 10.- Fukui, K. and Matsumoto, T. Experientia 24, 108 (1968).
Fukui, K. et al. Matsumoto, T. Experientia 24, 417 (1968).
Ibid. 24, 769 (1968).
Horie, T. Experientia 24, 880 (1968).
- 11.- Sastri, N. and Seshadri, T.R. Proc. Indian Acad. Sci. 234, 134 (1946).
- 12.- Farkas, et al. Tet. Letters 37, 3993 (1968).
- 13.- Hörhammer, et al. Ber. 98. 548 (1965).
- 14.- Fukni, K., et al. Bull. Chem.Soc.Japan. 42, 1398 (1969).
- 15.- Harbhajan, S, et al. J.Chem.Soc. 866 (1935).
- 16.- Hutchins, W.A. and Wheeler, T.S. J.Chem. Soc. 91 (1939).
- 17.- Mahal, H.S., et al. J.Chem.Soc. 866 (1935).
- 18.- Bargellini, G. e Marini-Bettolo, G.B. Gazz,ChimItal. 70, 170 (1940).
- 19.- Mahal, H.S. and Venkataraman, K. J.Chem.Soc. 569 (1936).
- 20.- Hattori, V.S. Bull. Chem.Soc.Japan 2, 171 (1927).
- 21.- Arhold, R.T. and Collins, C.J., J. Am. Chem. Soc. 61, 1407 (1939)
- 22.- Elderfield, R.C. Heterocyclic compounds. p. 245 J. Wiley, N.Y. (1950-52).
- 23.- Ruhemann, Ber. 46, 2188 (1913).
- 24.- Simonis and Damschewski, Ber 59, 2914 (1926).
- 25.- Simonis, Z. Angew. Chem. 39, 1461 (1926).
- 26.- Elderfield, R.C. Heterocyclic compounds. p. 250 J. Wiley, N.Y. (1950-52).
- 27.- Woods, L. and Soo. J. J. Org. Chem. 29, 3445 (1964).
- 28.- Sastri, N. and Seshadri, T. Proc. Ind. Acad. Sc. 23A, 262 (1946).
- 29.- Bargellini, G. e Zoras, S.M. Gazz. Chim. Ital. 64, 192 (1934).
- 30.- Reynolds, D.D. et al. J. Org. Chem 18, 1709 (1953).

- 31.- Stout, M.G., et al. J. Pharm. Sci. 53, (2), 192-5 (1964).
- 32.- Hörhammer, et al. Ber. 98, 548 (1965).