

70
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



**SINTESIS Y ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE COMPUESTOS
DERIVADOS DE LA 2-FENIL, 4-(2',4',5'-TRIMETOXIBENCILIDEN),
5(4)-OXAZOLONA**

TESIS PROFESIONAL

BERTHA ESPEJO MUNGUA

México, D. F., 1970



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



**SINTESIS Y ESTUDIO ESPECTROSCOPICO DE COMPUESTOS
DERIVADOS DE LA 2-FENIL, 4-(2',4',5'-TRIMETOXIBENCILIDEN),
5(4)-OXAZOLONA**

T E S I S
Q U E P A R A O B T E N E R
E L T I T U L O D E
Q U I M I C O
P R E S E N T A
B E R T H A E S P E J O M U N G U I A

México, 1970

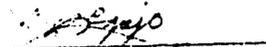
JURADO ASIGNADO
ORIGINALMENTE
SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE: DR. JOSE HERRAN APELLANO
VOCAL: DR. FRANCISCO SANCHEZ-VIESCA
SECRETARIO: DR. HELIO FLORES.
1er. SUPLENTE DRA. ELVIRA SANTOS DE FLORES.
2o. SUPLENTE Q. ROCIO POZAS MOCASITAS.

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

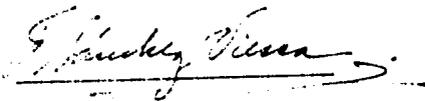
SUBSECRETARIE:

ROXANA A. TERESA MONTANA



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.

INDICE

- I.- Introducción
- II.- Discusión Teórica (Sintética)
- III.- Discusión Teórica (Espectroscópica)
- IV.- Esquemas (Fórmulas y reacciones)
- V.- Espectrogramas
- VI.- Parte Experimental
- VII.- Conclusiones
- VIII.- Bibliografía

I.- Introducción

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 oxidoreducción 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.

En el presente estudio se describe la preparación de varios compuestos polimetoxilados pertenecientes a la serie del radical asarilo (2,4,5-trimetoxi-fenilo), y se hace la discusión teórica respectiva, tanto sintética como espectroscópica.

II.- Discusión Teórica (Sintética)

La preparación de compuestos cuya estructura química se deriva de la del 1,2-difenil-etano se lleva a cabo, en muchos casos, mediante la condensación benzoínica: la dimerización de un aldehído aromático, catalizada por un cianuro alcalino, conducente a la formación de una benzoína (alfa-cetol), con o sin sustituyentes en los anillos aromáticos. A partir de una benzoína se pueden obtener los demás compuestos cuyos átomos de carbono alifáticos difieren en el grado de oxidación o de reducción (bencilo, d-, l- y meso-hidrobenczoína, cis- y trans-dihidroxi-estilbeno, desoxibenczoína, d- y l-fenil-bencil-carbinol, dibencilo, cis- y trans-estilbeno y tolano o difenil-acetileno).

Es de hacer notar el hecho de que diferentes substituyentes en el anillo aromático impiden la condensación benzoínica de los respectivos aldehídos. En el caso de los metoxibenzaldehídos, la condensación benzoínica puede o no llevarse a cabo, dependiendo del número y de las posiciones de los substituyentes. Como se indicó en la Introducción, los derivados bencénicos que contienen dos grupos metoxilo en posiciones orto y para a otro grupo funcional presentan propiedades químicas especiales. Así, el asaraldehído (2,4,5-trimetoxibenzaldehído) no forma la correspondiente hexametoxi-benczoína y, por lo tanto, esta substancia y los compuestos derivables de la misma han de ser preparados siguiendo rutas sintéticas complejas.

En los casos en los que la condensación benzoínica no se efectúa, se puede obtener, siguiendo diferentes vías, alguno de los compuestos relacionados, verbi gratia, la desoxibenczoína correspondiente. Estas substancias se pueden preparar mediante la reacción de Friedel y Crafts o empleando la síntesis de Hoesch.

Estando interesados en la síntesis de la 2,4,5,2',4',5'-hexame-

toxi-desoxibenzoína (y posteriormente en los compuestos derivables de la misma) se estudió y realizó la preparación del ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético y del 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo, precursores inmediatos para la obtención de la mencionada desoxibenzoína. Empleando el primero, se efectuaría una reacción de Friedel y Crafts (via el cloruro de ácido) con 1,2,4-trimetoxibenceno, en tanto que a partir del segundo se intentaría una síntesis de Hoesch, empleando también 1,2,4-trimetoxibenceno.

Para la síntesis del ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético y del 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo se requiere una serie de reacciones, y, por lo tanto, es indispensable que los rendimientos prácticos sean adecuados para hacer factible la síntesis desde el punto de vista experimental. La secuencia empleada fue la siguiente: hidroquinona, p-benzoquinona, 1,2,4-triacetoxibenceno, 1,2,4-trimetoxibenceno, 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (aldehído asarfílico ó asaraldehído) (I), 2-fenil, 4-(2',4',5'-trimetoxibenciliden), 5(4)-oxazolona (azlactona del asaraldehído con ácido hipúrico) (III), ácido 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil), acrílico (IV) y ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico (VI). A partir de este último se obtuvieron, directamente, el ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético (VII) y el 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo (IX).

La secuencia hasta el aldehído asarfílico ha sido descrita en otras tesis desarrolladas en este laboratorio y bajo la misma dirección (1, 2) y cubren el aspecto teórico así como el experimental. Por lo tanto, la discusión se hará del compuesto II en adelante.

Las azlactonas, 5(4)-oxazolonas[†], se preparan haciendo reac-

[†] Hay 5 tipos posibles de oxazolonas. Véase la bibliografía relacionada con este tipo de compuestos (3, 4).

cionar un aldehído aromático con un derivado N-acilado de la glicina, en presencia de anhídrido acético y acetato de sodio. En el esquema I se indica la formación de azlactonas derivadas de la benzoyl glicina (ácido hipúrico, A). En primer término se genera la azlactona del ácido hipúrico: 2 fenil, 5 oxazolona, C. Esta reacción se puede considerar como la deshidratación de la forma enólica del ácido hipúrico, lactima o imidol B, y se indica el mecanismo. El compuesto C reacciona con el aldehído aromático para formar una nueva oxazolona, D, sustituida en la posición 4. Crawford y Little (5) indican la preparación de este intermediario y encuentran que, aislado y purificado, se le puede hacer reaccionar no sólo con los aldehídos aromáticos sino también con los alifáticos.

La azlactona del asaraldehído (III) se obtuvo (6) por condensación del aldehído con ácido hipúrico, siguiendo las modificaciones e indicaciones experimentales encontradas en este laboratorio (7). La hidrólisis de esta azlactona ha presentado dificultades especiales, las cuales se discuten a continuación. Véase el esquema II.

Takei y col. (6) dicen, por vez primera, haber llevado a cabo la hidrólisis de la azlactona III, y el producto resultante, el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico (VI), haberlo convertido (con agua oxigenada, en el mismo medio alcalino) en ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético (en un solo paso). (Más adelante indicamos el porqué de la necesidad de aislar y purificar el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico, antes de hacer la oxidación con agua oxigenada en medio alcalino). En las condiciones experimentales descritas por estos autores para la hidrólisis (1/2 hora de calentamiento a reflujo en solución acuosa de hidróxido de potasio) se ha visto que no sólo no reacciona la azlactona, sino que ni aún llega a disolverse (el producto es muy insoluble en este medio). Se vió, por lo tanto, que

el tiempo de reacción debía de ser mayor. En las condiciones experimentales descritas por Robertson y Rusby, posteriores (8), se indica un tiempo de reacción de 6 horas. Se encontró, sin embargo, que el rendimiento de ácido aril-pirúvico no es satisfactorio. Finalmente, Govindachari et al. (9) indican que el calentamiento se continúa hasta que cesa el desprendimiento de amoníaco, lo cual implica un período de calentamiento muy largo (aún cuando la reacción se interrumpa habiendo ligero desprendimiento de amoníaco) en el transcurso del cual debe descomponerse el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico formado, dada la sensibilidad de los alfa-cetoácidos al medio alcalino. Por lo tanto se realizaron en este laboratorio otros ensayos con el fin de encontrar mejores condiciones experimentales para la hidrólisis de la azlactona III, las cuales han sido descritas (8 1/2 h) en una tesis anterior (2) (sin embargo el rendimiento de ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico fue menor al emplear cantidades mayores debido a que el sólido en suspensión no reacciona de una manera uniforme en los diferentes casos).

En el presente estudio se retomó el problema de elevar el rendimiento de ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico. Se encontraron en la bibliografía numerosos ejemplos de hidrólisis efectuadas en moléculas muy similares, sin que las condiciones experimentales descritas fueran satisfactorias al aplicarlas al presente caso. (Véase, p. ej., 10-12).

El problema se resolvió teniendo en cuenta las siguientes consideraciones. La insolubilidad de la azlactona III en medio acuoso alcalino hace alargar notablemente el tiempo de calentamiento a reflujo y, cuando la última parte de azlactona se disuelve, el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico que se ha formado en

ese intervalo se debe descomponer parcialmente (quedando aún por hidrolizar la azlactona recién disuelta). A su vez, la resistencia del grupo amido (N-benzóilo) a la hidrólisis requiere el empleo de solución acuosa (no acuo-alcohólica). Sin embargo, la hidrólisis parcial de la azlactona (apertura del anillo) requiere condiciones experimentales suaves y se efectúa en medio acuo-alcohólico, en el cual es fácilmente soluble la azlactona. Si después de transcurrido el tiempo de reacción necesario para la ruptura del ciclo se destila el disolvente, se aísla, al acidular, el ácido 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil), acrílico (IV). Este compuesto, debido al grupo carboxilo libre, es fácilmente soluble en medio alcalino acuoso y, por lo tanto, su hidrólisis (grupo amido) se puede llevar a cabo en un medio homogéneo (en solución), requiriendo menor tiempo. Por lo tanto, la hidrólisis total de la azlactona del asaraldehído, (III), conviene realizarla en dos pasos, aislando y purificando el ácido 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil) acrílico, intermediario. Para la hidrólisis de este último, las condiciones que mejor resultado dieron fueron emplear solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% y un tiempo de calentamiento a reflujo de 10 horas.

Debido a las dificultades acabadas de exponer, se pensó, como alternativa, preparar el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico vía la azlactona II, obtenida por condensación del aldehído asarílico con ácido acetúrico (acetil-glicina). Esta idea surgió de indicaciones (13) en el sentido de que el rendimiento de azlactona es similar e incluso mejor cuando se emplea este ácido en vez del hipúrico. Además, y esto era lo importante, posiblemente la hidrólisis de la azlactona II fuera experimentalmente más sencilla, debido a que la presencia de un grupo metilo en vez de un fenilo diera mayor solubilidad al producto en medio acuoso alcalino y que, en sí, la hidró-

lisis del grupo amido (N-acetilo) fuera más fácil, evitando así el prolongado contacto del ácido aril-pirúvico con el medio alcalino.

El ácido acetúrico requerido se preparó por el método descrito por Herbst y Shemin (14), el cual tiene la particularidad de efectuar la acetilación de la glicina (con anhídrido acético) en solución acuosa. (El método ordinario de acetilación no da resultado).

Al investigar en la bibliografía si la azlactona II había sido preparada, se encontró que Sharma y col. (15), 1964, dicen haber preparado este compuesto, al cual atribuyen un p.f. 106-108° y del cual no dan ningún dato espectroscópico, ni el color, ni la forma cristalina (indican un análisis elemental correcto). El p.f. de 106-108° es, por un lado, cercano al del asaraldehido, 112-114° (puro); por otra parte, 106-108° es un punto de fusión sumamente bajo para corresponder al de la azlactona, ya que compuestos similares funden mucho más alto. El punto de fusión de la 2-metil, 4-(3',4'-dimetoxibenciliden), 5(4)-oxazolona (substancia homóloga inferior, derivada del aldehido verátrico) es de 169-170° (16) y, por lo tanto, es de suponer un p.f. mayor para la azlactona correspondiente al aldehido asarílico.

En efecto, al sintetizar realmente la azlactona II (cuya correcta espectroscopía infrarroja y de resonancia magnética nuclear se discute en otro capítulo) se encontró que el compuesto es un sólido rojo-naranja, el cual cristaliza de acetona en forma de agujas muy pequeñas que funden a 203-205°.

El rendimiento de esta azlactona, en contra de lo esperado, no es satisfactorio. Diferentes ensayos, en los cuales se siguieron técnicas similares a las empleadas en la preparación de compuestos afines (16-19), no lograron elevar el rendimiento. (En especial, véase el interesante trabajo de Pinar-Martínez, 16). A su vez, la

hidrólisis de este compuesto, II, plantea no sólo dificultades experimentales sino teóricas ya que, después del tratamiento alcalino, se aisló un sólido azul, al parecer inestable. Por lo tanto, se descartó esta vía para preparar el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico y se continuó el estudio de la hidrólisis total de la azlactona III, cuyo resultado positivo ha sido descrito más arriba.

Cuando se lleva a cabo la reacción entre un aldehído aromático y la formil-glicina (para su preparación véase 20), se ha postulado (16) que no se forma una azlactona sino una lactama (amida cíclica) de 4 miembros, la cual, por hidrólisis alcalina, da origen a un ácido aril-pirúvico. Véase el esquema IV. La estructura de lactama fue asignada (16) debido a que en el espectro infrarrojo del compuesto se observa una banda a $3\ 249\text{ cm}^{-1}$, característica de la vibración de valencia N-H. Sin embargo, se debe tener en cuenta, respecto a su formación, la tensión existente en un anillo de cuatro miembros y, además, desde el punto de vista mecanístico, tanto su formación como su hidrólisis implicarían un carbonil-carbanión como intermediario.

El compuesto V, éster etílico del ácido 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil) acrílico, se obtuvo (además del ácido IV) al efectuar la apertura del ciclo de la azlactona III empleando etanol al 70% y al 1% de hidróxido de sodio. En iguales condiciones experimentales, Slotta y Soremba (21) preparan el ácido p-fenoxi, benzoil-amino cinámico (con el grupo carboxilo libre). Sin embargo, se ha descrito (16) la obtención exclusiva de ésteres etílicos en estas condiciones. La preparación del ácido IV se realizó empleando una técnica operatoria similar a la descrita por Lambooy (22) para la síntesis de otros compuestos afines.

Es de hacer notar que al obtener el ácido 2,4,5-trimetoxife-

nil pirúvico se forma, además, ácido benzoico. Se ha descrito la separación de este tipo de ácidos haciendo la precipitación selectiva del ácido benzoico (de la solución alcalina de ambos) al acidular con ácido sulfuroso. La solubilidad del ácido aril-pirúvico se explica mediante la formación del derivado bisulfítico de adición, soluble en agua. Separado el ácido benzoico, el ácido aril-pirúvico se precipita en caliente con ácido clorhídrico concentrado. En este laboratorio se ha encontrado una técnica de separación más conveniente (2) la cual consiste en la disolución selectiva, con tetracloruro de carbono, del ácido benzoico contenido en la mezcla de sólidos obtenida al precipitar ambos ácidos con ácido clorhídrico. Esta técnica no sólo es más sencilla experimentalmente sino que se evita el empleo, en caliente, de ácido clorhídrico concentrado, al cual es sensible el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico. La separación de éstos dos ácidos debe hacerse antes de efectuar la oxidación del ácido aril-pirúvico con agua oxigenada ya que, el ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético resultante, forma con el ácido benzoico un aducto 1:1, el cual es muy difícil de separar por los métodos ordinarios. El ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico es mucho más insoluble que el ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético y es la insolubilidad del primero la que se aprovecha para separarlo del ácido benzoico.

El ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico se encuentra enolizado, según se deduce de su espectro de RMN y de obtener reacción positiva con el reactivo cloruro férrico-ferricianuro potásico, el cual es de especial utilidad en la identificación de enoles y criptofenoles (23, 24).

El ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético, ácido homoasarónico, (VII), se obtuvo por reacción del ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico (VI) con agua oxigenada en medio alcalino. El mecanismo de este

tipo de reacción (que se efectúa con los alfa-cetoácidos, las dicetonas-1,2 y las orto-quinonas) ha sido indicado por Waters (25). Sabiendo que al esterificar el grupo carboxilo se obtiene un compuesto cuyo punto de fusión es más bajo que el del ácido original, se consideró de interés preparar el éster metílico (generalmente - funde más alto que el etílico) del ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético, con el fin de cerciorarse si es sólido a temperatura ambiente. El punto de fusión, 86-87° en el ácido, bajó a 47-48° en el éster metílico.

El 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo (IX) se preparó, directamente y con buen rendimiento, por reacción del ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico (VI) con clorhidrato de hidroxilamina, en atmósfera de nitrógeno. Este tipo de transformación que se lleva a cabo - en las oximas de los alfa-cetoácidos ha sido estudiada por Ahmad y Spenser (26). En un estudio anterior (2) al intentar preparar (por los métodos ordinarios) la oxima del ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico, se obtuvo, con bajo rendimiento, el nitrilo (IX) (cianuro de 2,4,5-trimetoxibencilo). La inestabilidad de los alfa-oximinoácidos (oximas de los alfa-cetoácidos) provee una vía para la obtención de nitrilos, teniéndose buenos rendimientos en medio ácido. El mecanismo de la reacción es una trans-eliminación concertada, a partir de una estructura de ión-dipolar. Se excluyen tanto la descarboxilación inicial para dar una aldoxima como la hidrólisis para formar un ceto-ácido, ya que ambos tipos de compuestos son estables en las condiciones en las cuales los correspondientes alfa-oximinoácidos dan nitrilos.

La hidrólisis del nitrilo IX, en medio alcalino acuoso, dió el ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético (VII).

El compuesto X, α -ciano, 2,4,5,2',4',5'-hexametoxi, estilbeno,

se obtuvo por condensación del aldehído asarílico con el 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo. El rendimiento de la reacción es bajo probablemente debido a impedimento estérico. Para la preparación del ciano-estilbeno sin sustituyentes y del nitrilo alfa-fenil, 2,4,5-trimetoxi-cinámico, véanse 27 y 28.

Se intentó realizar una síntesis de Hoesch entre el 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo y 1,2,4-trimetoxibenceno, sin tener éxito en varios ensayos. Parece ser necesario condensar el nitrilo con un compuesto fenólico y, después, metilar.

La 2,4,5,2',4',5'-hexametoxi-benzofenona (XI), se preparó a partir de cloruro de asaróilo y 1,2,4-trimetoxibenceno. Esta obtención se hizo con el fin de orientarse en las condiciones de reacción requeridas en una reacción de Friedel y Crafts para sintetizar un compuesto hexametoxilado, e intentar posteriormente aplicarlas al cloruro de homoasaróilo.

Heinzelman (29) ha descrito la reducción del 1-(o-metoxi-fenil), 2-nitro, 1-propeno, con fierro y ácido clorhídrico, para obtener la o-metoxi, fenil-acetona. Efectuando una reducción similar con el 2,4,5-trimetoxi, ω -nitro estireno (XII) se obtendría el 2,4,5-trimetoxifenil-acetaldehído, el cual por oxidación puede transformarse en ácido 2,4,5-trimetoxifenil-acético (VII). Por lo tanto, la obtención del nitro-estireno XII, con un rendimiento elevado, ha sido objeto de un cuidadoso estudio en este laboratorio. Después de consultar ampliamente la bibliografía relacionada con la preparación de este tipo de compuestos, se ha encontrado, al intentar aplicar condiciones experimentales descritas, que la insolubilidad del aldehído asarílico en medio acuoso-alcohólico es un serio obstáculo experimental (el producto se obtiene con bajo rendimiento). El producto de condensación nitrometano-asaraldehído en relación 2:1, (XIII), se

obtuvo, junto con el compuesto XII, en un ensayo realizado calentando la mezcla de reacción (en vez de en frío o a temperatura ambiente) y habiendo un excedente mayor de nitrometano. Este resultado es interesante ya que no se ha encontrado en la bibliografía un antecedente de condensación nitrometano-aldehído aromático en la proporción 2:1. (Véase el esquema VI, a).

Recientemente (30), se ha descrito la condensación del nitrometano con un aldehído parecido al asarílico (el 2-metoxi, 4-metil, 5-metil-tio-benzaldehído) en la que se emplea potasa alcohólica. Se hicieron, por lo tanto, varios ensayos experimentales basados en el ejemplo anterior. Aun cuando se resuelve el problema de la insolubilidad del asaraldehído, el rendimiento de nitro-estireno no es satisfactorio. Tampoco se ha tenido buen rendimiento en experimentos efectuados en medio ácido (acético). (En este laboratorio se continúa ensayando diferentes tipos de condiciones experimentales).

III.- Discusión Teórica (Espectroscópica).

La azlactona III, obtenida al hacer reaccionar el aldehído asa rílico con ácido hipúrico y anhídrido acético, presenta en el infrarrojo (pastilla de KBr) bandas en 1 650 y 1 795 cm^{-1} (C:N, agrupamiento O-C:N; y C:O). El número de onda correspondiente a la vibración C:N es muy cercano al descrito (1 660 cm^{-1}) (31) en compuestos menos substituidos como la 2-fenil, 4-benzal, oxazolona-5 y la 2-fenil, 4-(4-hidroxibenzal), oxazolona-5. Yukawa (31) no incluye los números de onda concernientes al grupo C:O en este tipo de compuestos. El valor de 1 795 cm^{-1} cae en el rango presentado por las gamma-lactonas saturadas, 1 760-1 800 cm^{-1} , lo que podría causar confusión en un caso de diagnosis estructural; por lo tanto, la banda en 1 650 cm^{-1} adquiere una importancia mayor y el par de bandas debe considerarse propio de una 5(4)-oxazolona. En efecto, la 2 metil, 4-(2',4',5'-trimetoxi-benciliden), 5(4) oxazolona, (II), presenta bandas en 1 650 y 1 760 cm^{-1} .

En el espectro de resonancia magnética nuclear de la azlactona III, se encuentran singuletes en 6,48 y 7,80 ppm (hidrógenos meta y orto aromáticos en el anillo del trimetoxifenilo) y en 8,65 ppm (hidrógeno vinílico). Las señales correspondientes a los metoxilos (9 H) se localizan en 3,92, 3,98 y 4,01 ppm. Además hay dos multipletes, cuyas integraciones respectivas son 2 H y 3 H, debidos al grupo fenilo. En el espectro de RMN de la azlactona II se observan singuletes en 6,48, 7,66 y 8,38 ppm (vide supra). Los metoxilos originan señales en 3,89, 3,91 y 3,96 ppm y el grupo metilo una señal aguda en 2,37 ppm (3 H).

Al producto resultante de la apertura del anillo de una azlactona (medio alcalino) le han sido conferidas dos estructuras diferentes (véase el esquema V): una, la que es más general, derivada -

del ácido acrílico, (22), y otra, tautómera de la anterior, correspondiente a un ácido carboxílico con un grupo (N-acil)imino en posición alfa, (32). La estructura real del compuesto puede elucidarse mediante su espectro de RMN. El ácido proveniente de la apertura del ciclo de la azlactona III, no es soluble en cloroformo y por lo tanto no se determinó su espectro de RMN. Sin embargo, el éster etílico correspondiente es soluble y su espectro permitió asignarle la fórmula V, y, por consiguiente, la IV al ácido. Es importante señalar que, al igual que el ácido, el éster fue obtenido en medio alcalino (no por esterificación en medio ácido) siendo, por lo tanto, válida la correlación estructural entre ambos, ya que se elimina la posibilidad de un cambio tautomérico originado por diferente medio de reacción.

El espectro de resonancia magnética nuclear del éster V, 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil), acrilato de etilo, presenta las señales características del grupo $O-CH_2-CH_3$ (un triplete centrado en 1,35 ppm, 3 H, y un cuadruplete con centro en 4,33 ppm, 2 H; ambos con $J=7$ cps) y singuletes en 6,53 y 7,05 ppm (hidrógenos meta y orto aromáticos, anillo del trimetoxifenilo). Los metoxilos dan origen a dos señales agudas, en 3,62 (1 OCH_3) y 3,88 ppm (2 OCH_3). El desplazamiento de la primera hacia campo más alto indica que un grupo metoxilo se encuentra en la región de blindaje positivo del fenilo (grupo N-benzoílo); el modelo molecular indica que probablemente es el que se encuentra en la posición 5 (esquema VI, b). A partir de 7,2 ppm hay un multiplete originado por los hidrógenos restantes. El espectro no muestra la señal que correspondería al metileno exigente en la fórmula Va, α -(N-benzoíl)imino, β -(2,4,5-trimetoxifenil), propionato de etilo, por lo que se descartó esta estructura.

El ácido 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil), acrílico,

(IV), obtenido por hidrólisis parcial de la azlactona III, presenta en su espectro infrarrojo bandas en 3 245 (N-H, amida secundaria), 1 690 (C:O, carboxilo), 1 660 (C:O, amida) y 1 520 cm^{-1} (amida). En el espectro IR del éster etílico, (V), se observan las siguientes - bandas: 3 260 (N-H, amida secundaria), 1 720 (C:O, éster), 1 660 (C:O, amida) y 1 520 cm^{-1} (amida).

El ácido 2,4,5,-trimetoxifenil pirúvico (VI) se encuentra en forma enólica y como dihidrato, lo cual se deduce de su espectro de resonancia magnética nuclear (en hexadeuteroacetona), que muestra - las siguientes líneas: un singulete en 3,45 ppm (integración 6 H: -OH, -COOH, 2 H_2O); señales agudas en 3,77 y 3,88 ppm (1 y 2 grupos metoxilo, respectivamente); y singuletes en 6,73 y 7,00 ppm (H meta y orto aromáticos) y en 7,98 ppm (H vinílico). En su espectro infrarrojo se tienen bandas fuertes en 3 215 y 3 360 cm^{-1} , debidas a los grupos oxhidrilo del carboxilo y del enol, y en 1 710 cm^{-1} , correspondiente al carbonilo del grupo ácido.

El ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético (VII), obtenido por oxidación del ácido VI con agua oxigenada en medio alcalino, presenta en su espectro infrarrojo bandas en 3 440 y 3 505 cm^{-1} (OH, grupo carboxilo) y en 1 720 cm^{-1} (carbonilo del grupo ácido). En resonancia magnética nuclear se observan singuletes en 3,55 ppm (2 H, grupo metileno) y en 6,47 y 6,67 ppm (1 H c/u, protones meta y orto aromáticos). En 9,17 ppm hay una señal amplia correspondiente al - grupo oxhidrilo del ácido. Los metoxilos originan señales en 3,75, 3,77 y 3,83 ppm. En el éster metílico, VIII, la banda de carbonilo se encuentra en 1 740 cm^{-1} . En su espectro de RMN, muy similar al anterior, se tienen los siguientes picos: 3,56 ppm (metileno); 3,66, 3,77, 3,82 y 3,86 (metoxilos); 6,52 y 6,73 ppm (H aromáticos).

El 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo (IX), preparado al hacer

reaccionar el ácido VI con clorhidrato de hidroxilamina, presenta en su espectro IR una banda en $2\ 240\text{ cm}^{-1}$ (CN). En RMN muestra singuletes en 3,60 ppm (2 H, grupo metileno), y en 6,53 y 6,87 ppm (protones meta y orto aromáticos). En 3,81 y 3,87 ppm aparecen los picos característicos de los grupos metoxilo.

El ciano estilbeno X fue obtenido por condensación del cianuro de 2,4,5-trimetoxibencilo con el aldehído asarílico. En el infrarrojo la banda de CN aparece a $2\ 190\text{ cm}^{-1}$. (Si el compuesto X se hace derivar, para su nomenclatura, del nitrilo cinámico, los números seguidos de apóstrofo corresponden al fenilo en posición alfa). En su espectro de RMN se tienen 5 singuletes, 1 H c/u, en 6,55, 6,60, 6,98 y 7,78 ppm (H aromáticos en las posiciones 3', 3, 6' y 6) y en 7,98 ppm (Hvinílico). Los 6 grupos metoxilo dan origen a 4 señales agudas, en 3,86, 3,90, 3,93 y 3,95 ppm, con intensidades relativas 1, 2, 1, 2. Los valores δ correspondientes a los protones aromáticos se asignaron teniendo en cuenta que en el 2,4,5-trimetoxibenciliden cianoacetato de etilo (33) la señal correspondiente al hidrógeno orto-aromático (equivalente a H₆ en el ciano estilbeno X) aparece fuertemente desplazada hacia menor campo (en 8,06 ppm en vez de alrededor de 7 ppm, que es el valor más frecuente encontrado en otros asariliden derivados). En el ácido 2,4,5-trimetoxibenciliden cianoacético (33) la señal en cuestión se localiza (dimetil sulfóxido-D₆, no en CDCl₃) en 7,84 ppm (34).

La 2,4,5,2',4',5'-hexametoxi-benzofenona (XI), simétrica, origina (RMN) picos en 3,63, 3,86 y 3,95 ppm (6 metoxilos) y singuletes en 6,50 y 7,15 ppm (H meta y orto aromáticos, 2 H c/u). En el infrarrojo la banda de carbonilo aparece a $1\ 620\text{ cm}^{-1}$ (la banda se confunde parcialmente con otra de mayor intensidad en $1\ 600\text{ cm}^{-1}$). (La 3,4,3',4'-tetrametoxi-benzofenona absorbe en $1\ 635\text{ cm}^{-1}$, en Nujol) -

(31, p. 326).

El 2,4,5-trimetoxi, β -nitro estireno (XII) tiene bandas en el infrarrojo, propias para el grupo $=C-NO_2$, en 1 525 (NO_2 , tensión - asim.), 1 330 (NO_2 , t. sim.) y 830 cm^{-1} (tensión C-N). Cf. 31, p. 428. Su espectro de resonancia magnética nuclear presenta dos dobletes ($J=14$ cps), centrados en 7,73 y 8,16 ppm, producidos por los hidrógenos β y α -vinílicos, en posición trans. En 3,36, 3,94 y 3,96 ppm se encuentran los picos provenientes de los metoxilos y en 6,52 y 6,90 ppm aparecen las señales debidas a los hidrógenos aromáticos. Véase (34, 35).

El compuesto XIII, asariliden-bis(nitrometano), tiene en su espectro IR (grupo nitro, alifático) bandas en 1 560 (NO_2 tensión - asim.), 1 395 (NO_2 , t. sim.) y 847 cm^{-1} (tensión C-N). Cf. 36. En el espectro de RMN el grupo metino origina un quintuplete centrado en 4,31 ppm ($J=7$ cps) (debido a que esta señal corresponde a sólo un hidrógeno y además está muy dividida, sólo se define ampliando el espectro). Los dos grupos metileno, vecinos al grupo metino, dan lugar a un doblete con centro en 4,83 ppm (4 H, $J=7$ cps). Las señales pertenecientes a los hidrógenos aromáticos aparecen en 6,53 y 6,66 ppm. Nótese el corrimiento químico de 6,66 ppm que presenta el hidrógeno orto-aromático, diferente al de 6,90 que se observa en el espectro del nitro-estireno XII, el cual se debe a que ahora está saturada la cadena lateral del anillo aromático. Los grupos metoxilo dan origen a señales en 3,82, 3,86 y 3,37 ppm.

Recientemente (34), en un estudio de RMN sobre compuestos que tienen el anillo del 2,4,5-trimetoxifenilo, se le ha asignado a cada grupo metoxilo el desplazamiento químico que le corresponde. Los metoxilos de las posiciones 4, 5 y 2 tienen, sucesivamente, valores delta progresivos. En el caso de los espectros que para estos grupos muestran sólo dos señales, el orden de posición del pico mayor indica cual es el par de metoxilos equivalentes.

En el infrarrojo, los grupos metoxilo dan origen a varias bandas. Los compuestos que tienen el radical asarilo presentan (casi todos) 5 bandas, en las siguientes regiones:

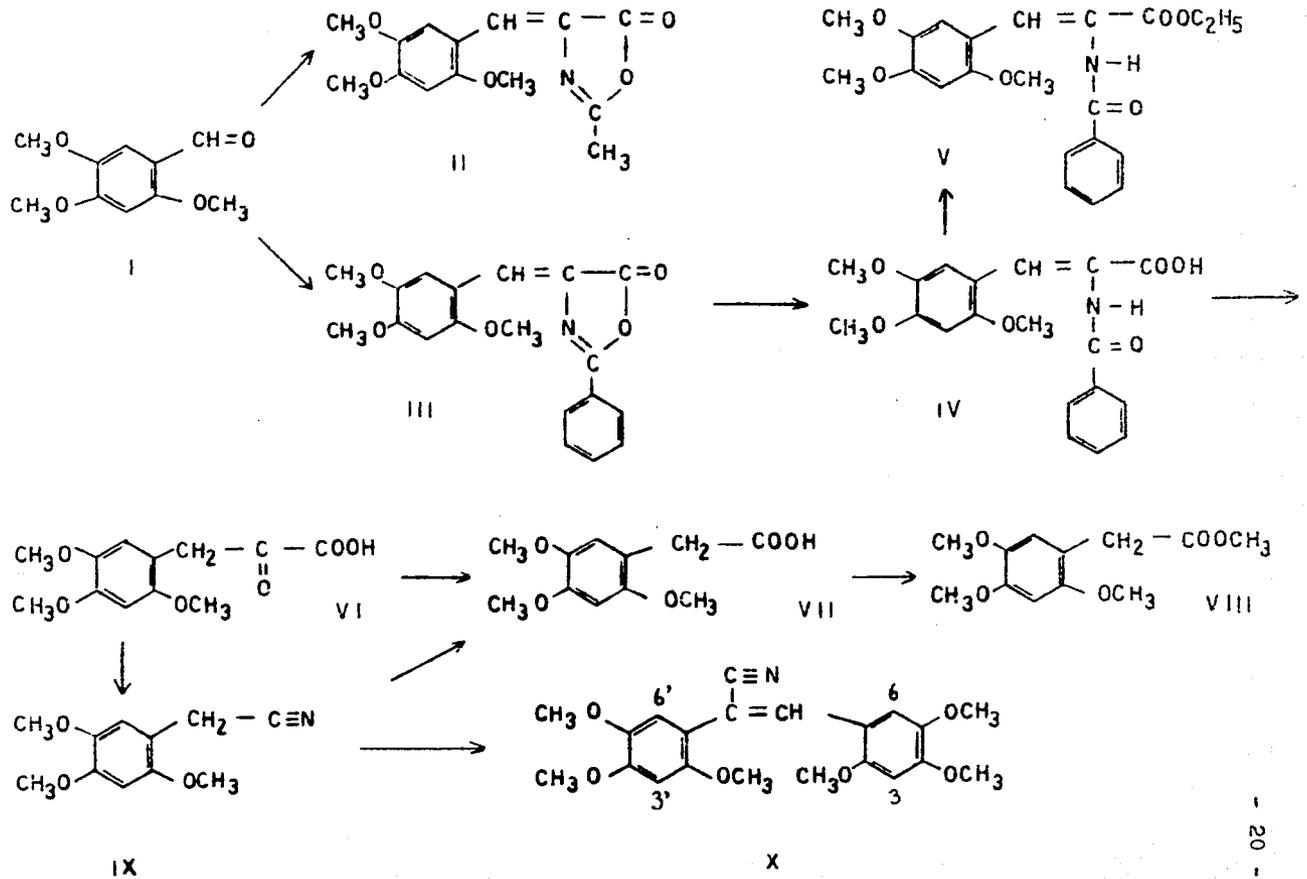
1 475-1 460; 1 360-1 330; 1 280-1 265; 1 130-1 120; 1 035-1 025 cm^{-1} .

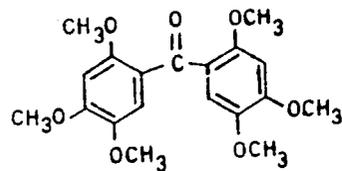
Tabla I.

Comp.					
I	1 475	1 360	1 270	1 128	1 028
II	1 460	1 330	1 260	1 128	1 030
III	1 470	1 330	1 280	1 130	1 025
IV	1 470	1 340	1 265	1 122	1 030
V	1 475	1 345	1 280	1 122	1 030
VI	1 475	1 340		1 130	1 035
VII	1 465	1 330		1 123	1 040
VIII	1 470	1 330		1 125	1 035
IX	1 475	1 345		1 125	1 030
X	1 460	1 330	1 270	1 128	1 030
XI	1 470	1 350	1 265	1 148	1 027
XII	1 460	1 330		1 130	1 025
XIII	1 470	1 345	1 270	1 130	1 030
XIV	1 470		1 270	1 115	1 030

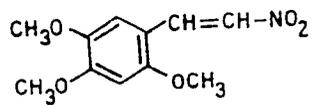
IV.- Esquemas.

ESQUEMA GENERAL

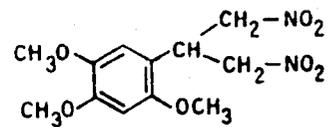




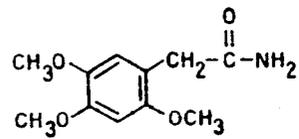
XI



XII

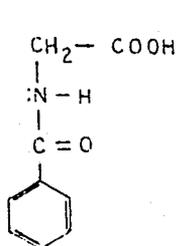


XIII

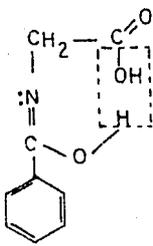


XIV

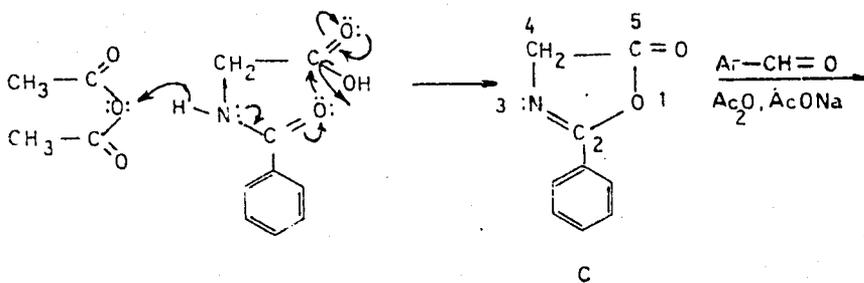
ESQUEMA I



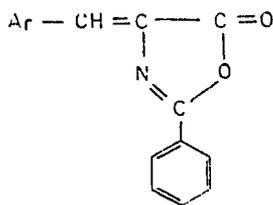
A



B

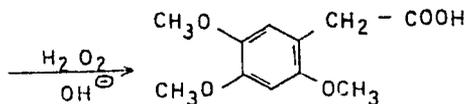
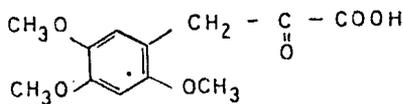
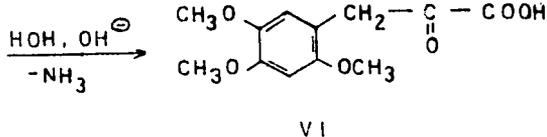
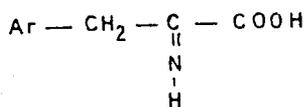
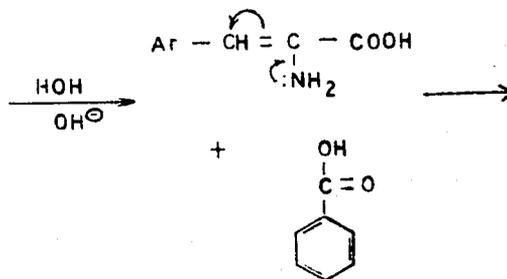
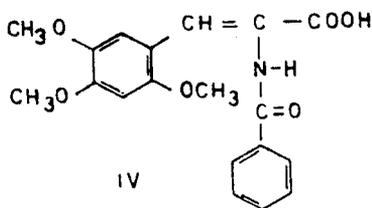
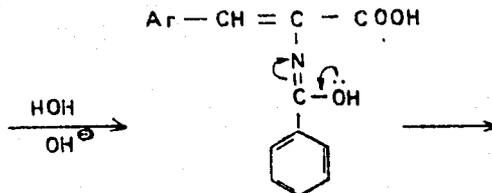
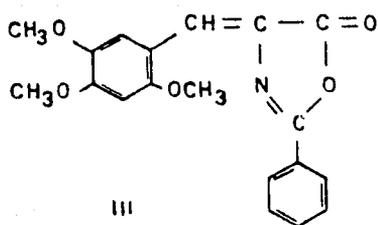


C



D

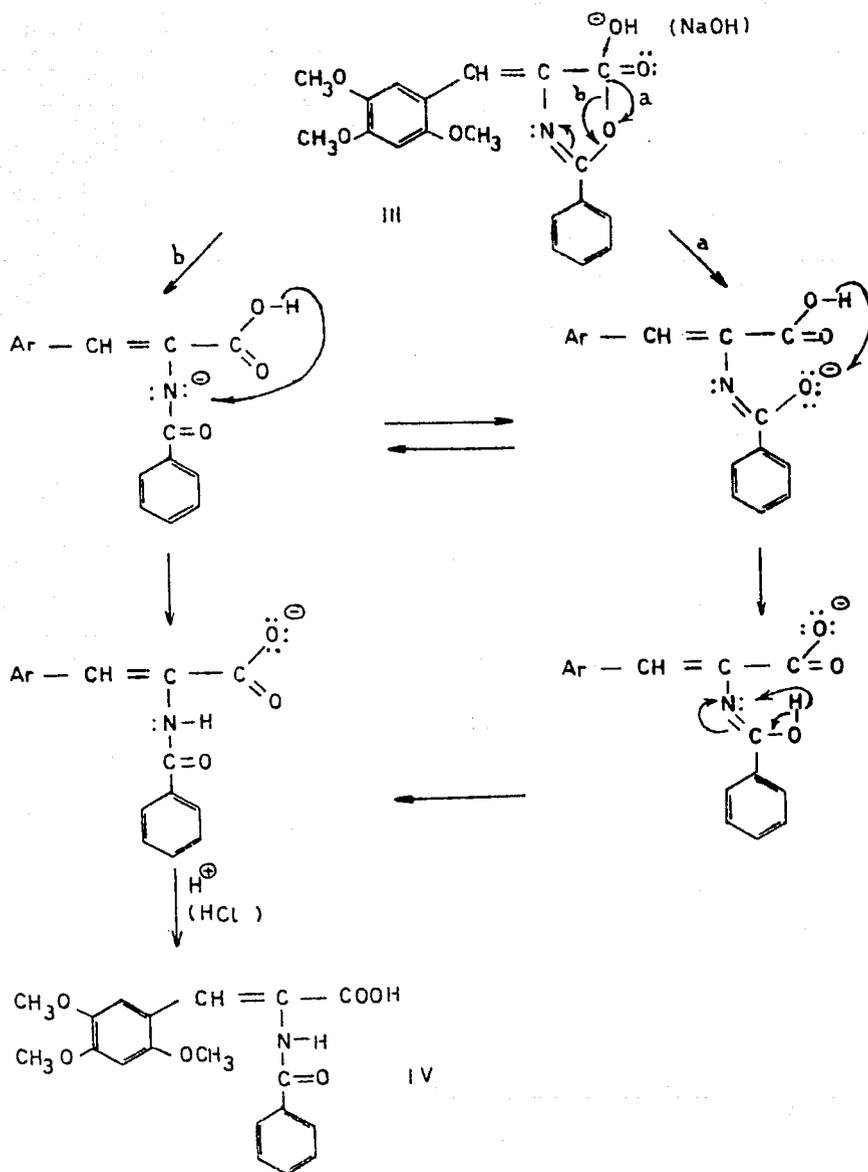
ESQUEMA II



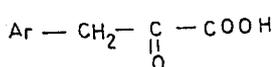
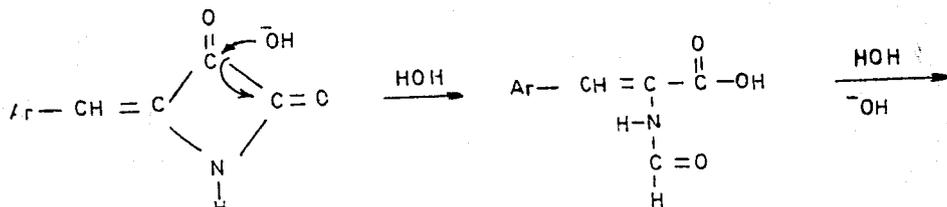
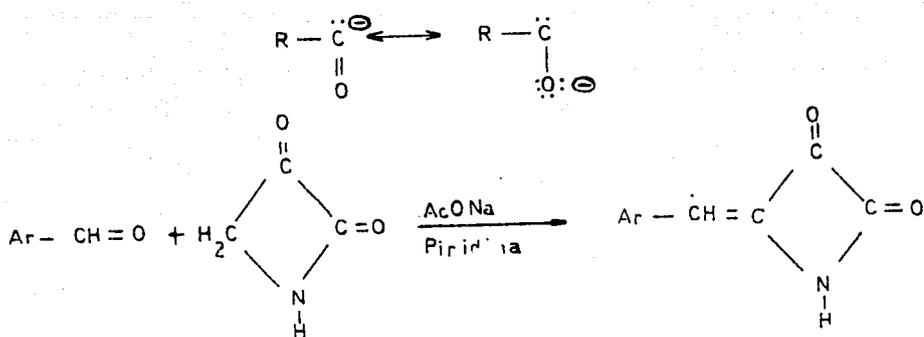
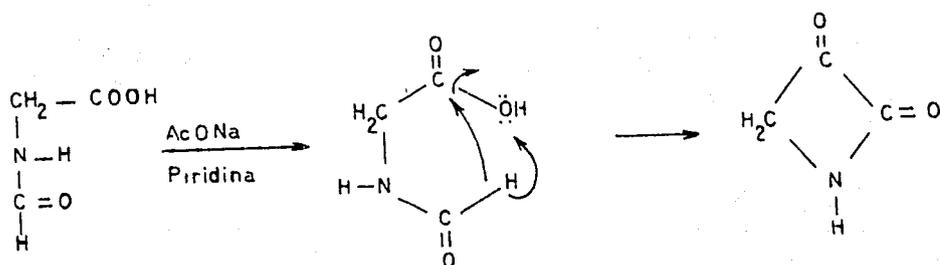
VI

VII

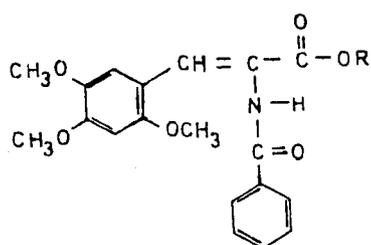
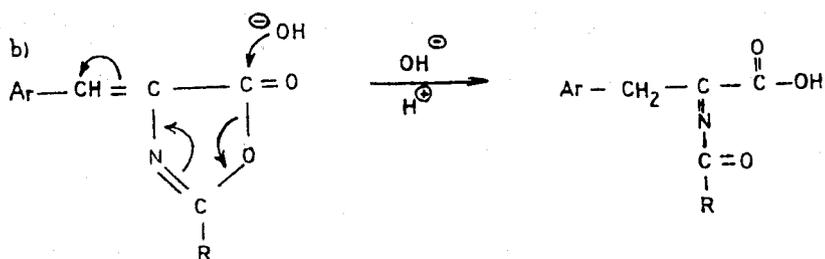
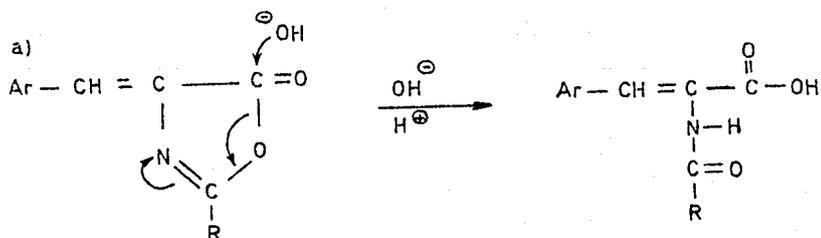
ESQUEMA III



ESQUEMA IV

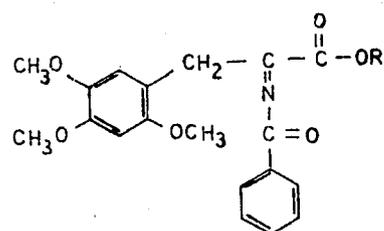


ESQUEMA V



IV, R = H

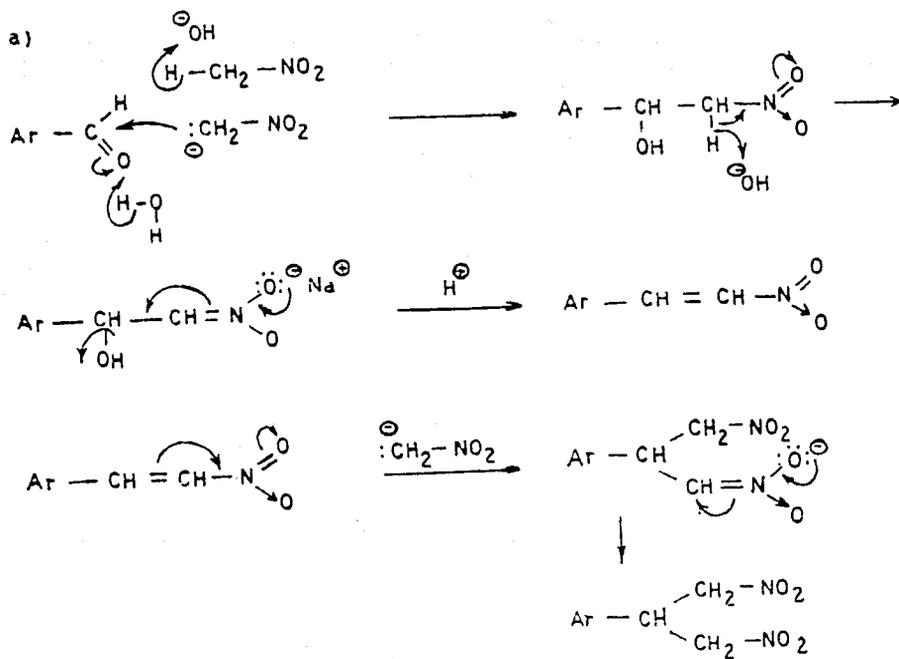
V, R = CH₂-CH₃



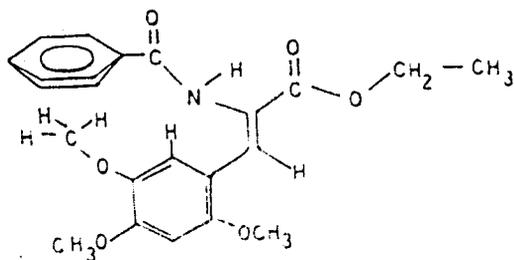
IVa, R = H

Va, R = CH₂-CH₃

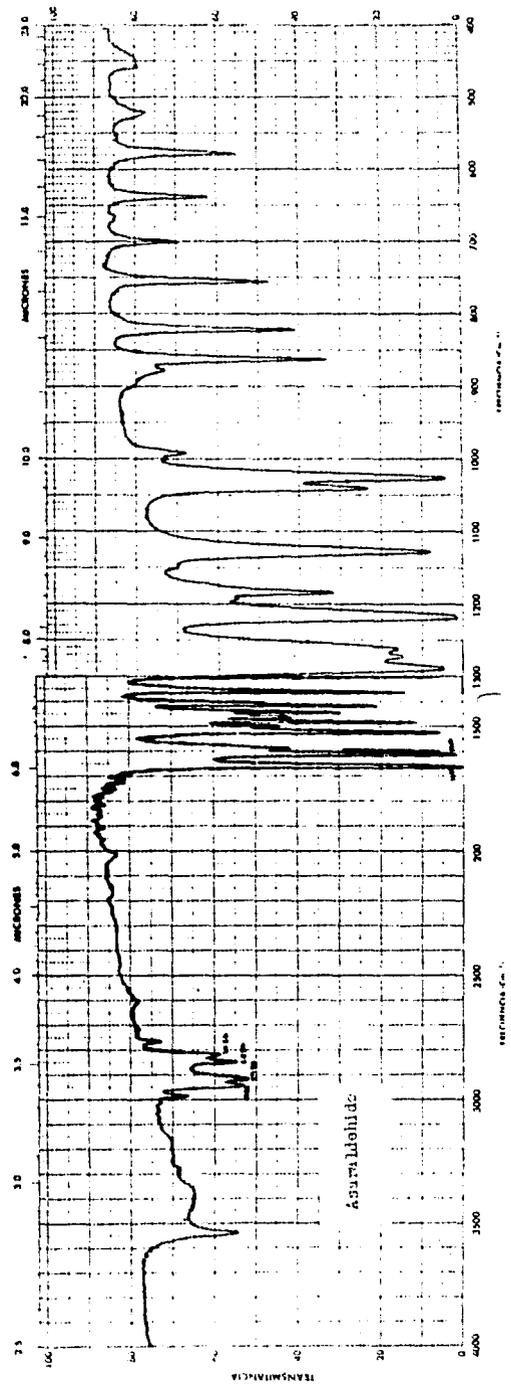
ESQUEMA VI

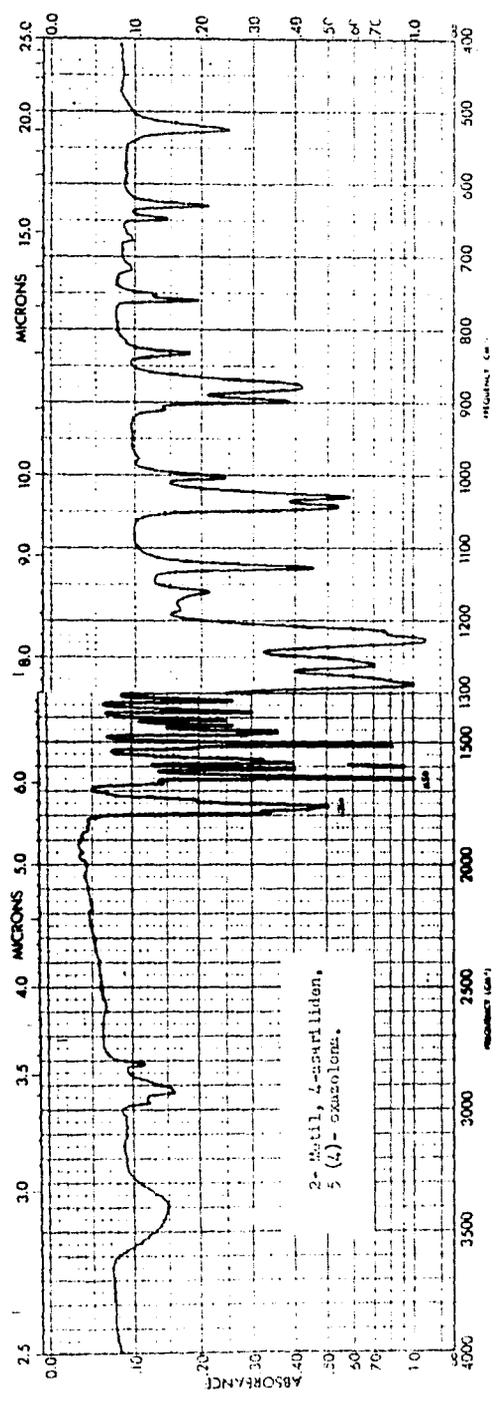


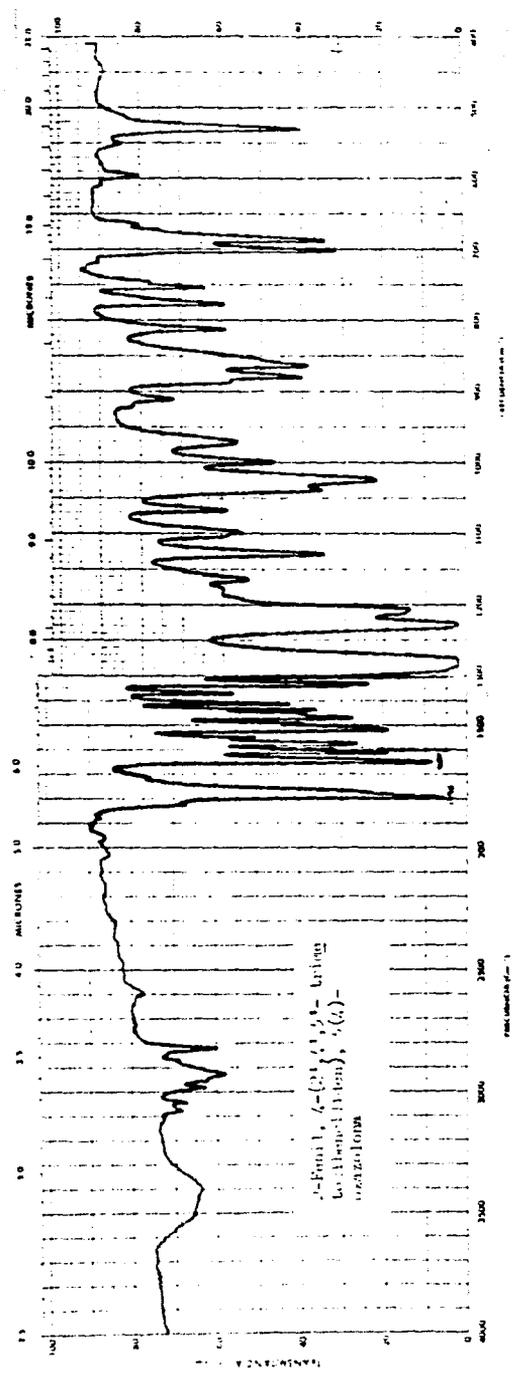
b)

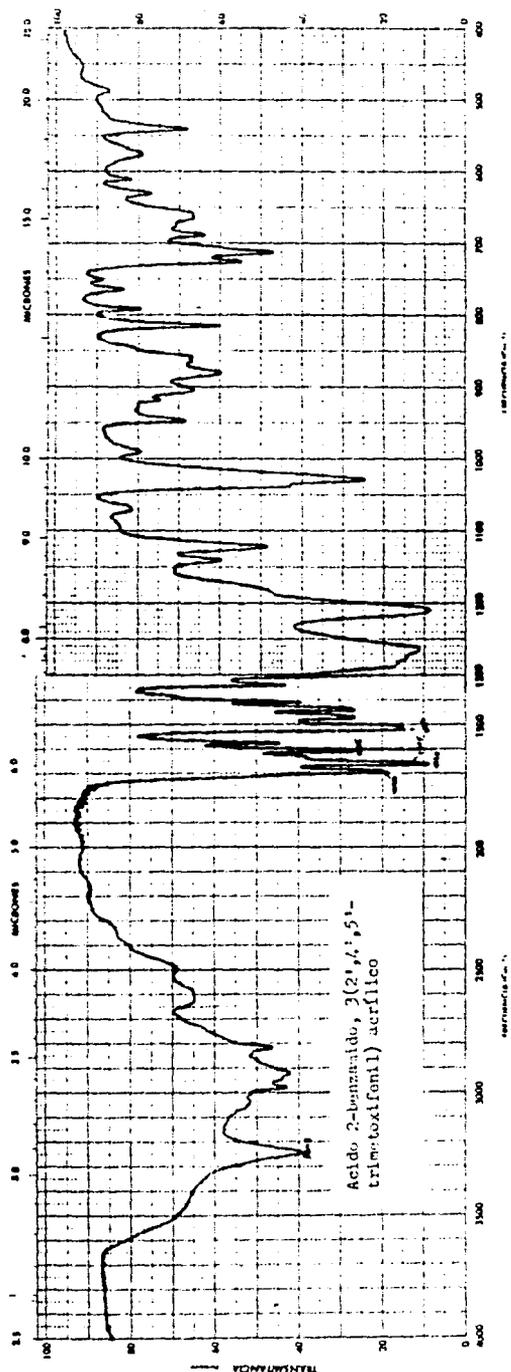


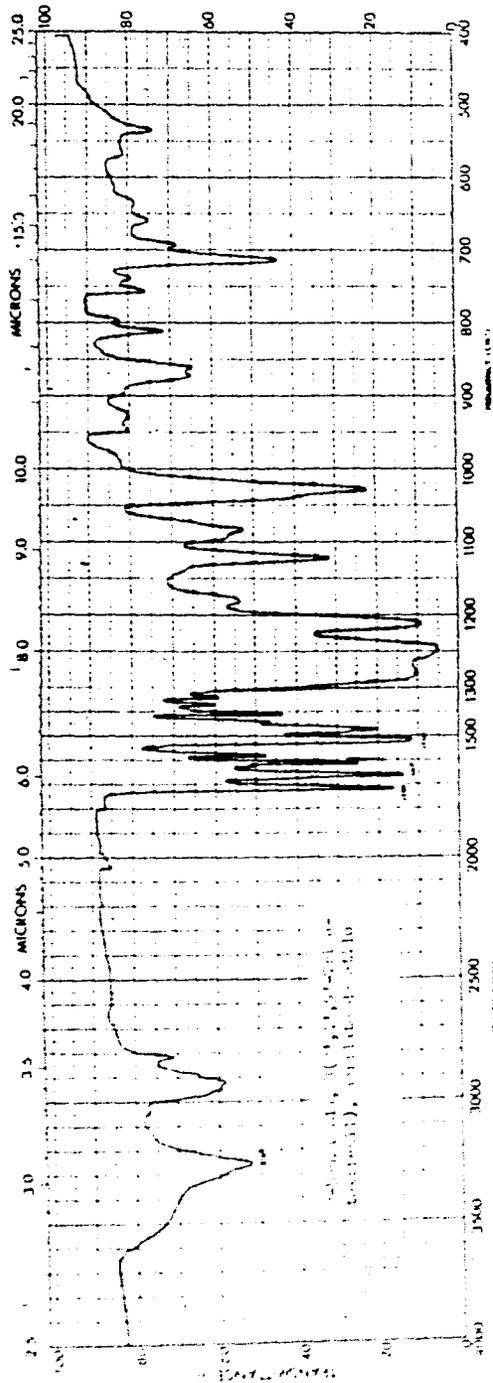
V.- Espectrogramas.



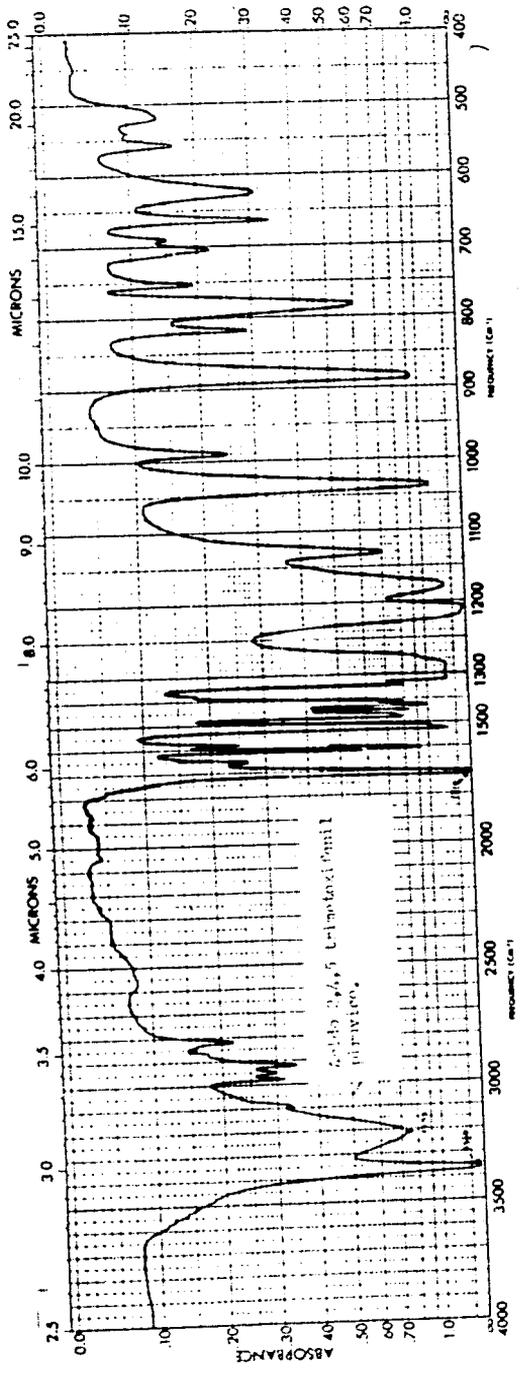


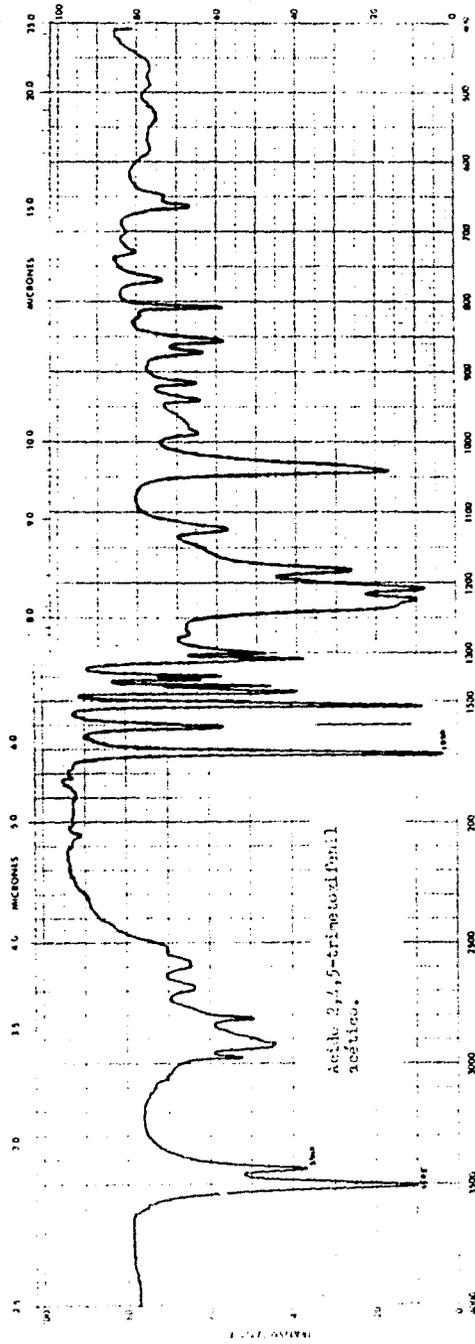


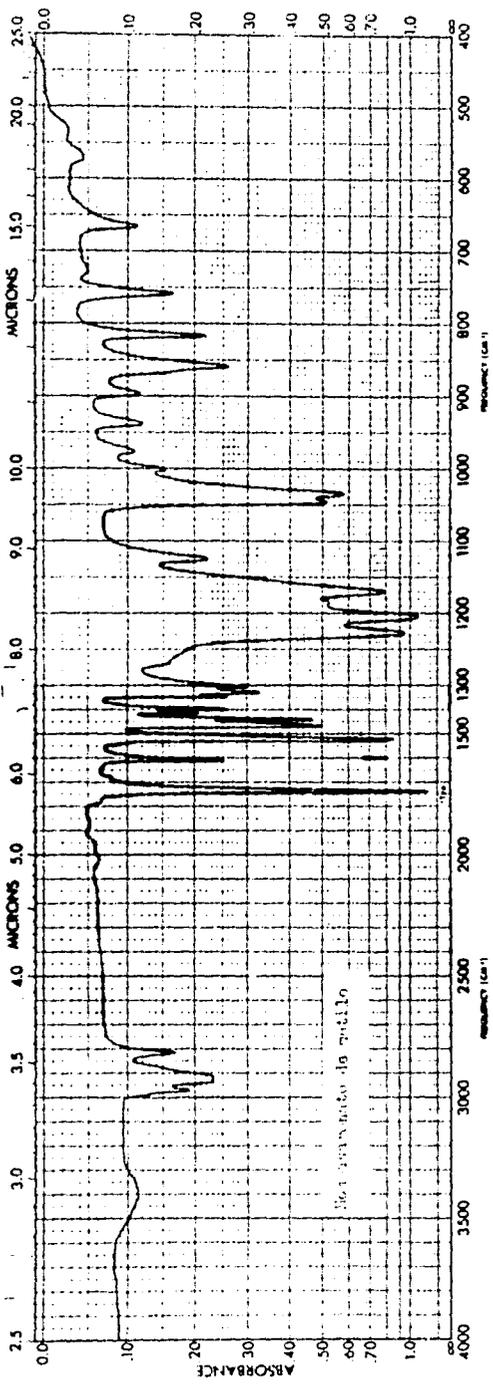


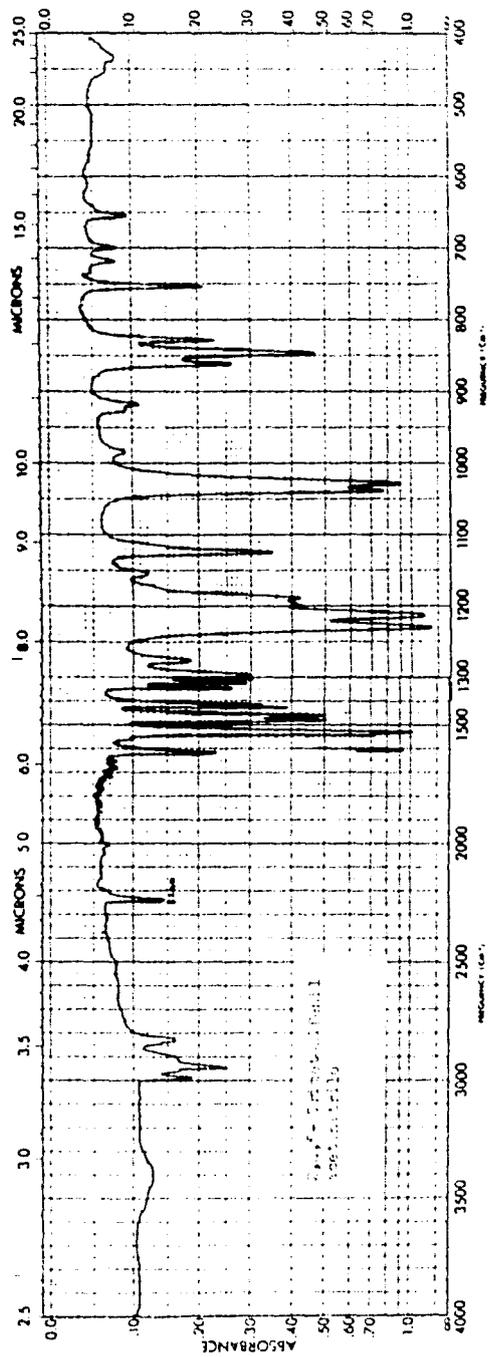


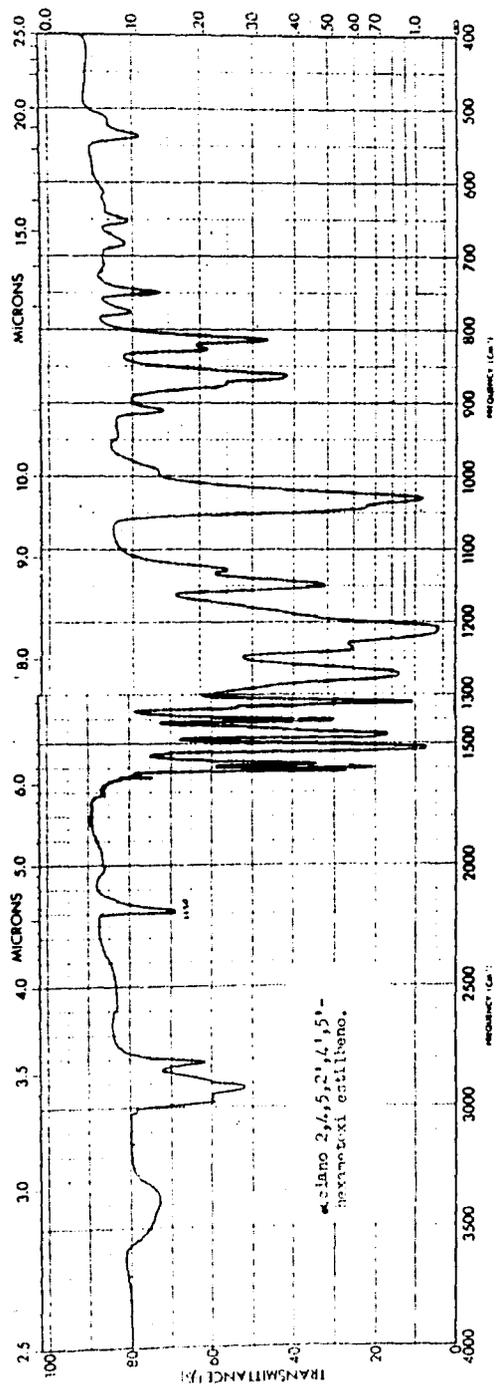
100% TRANSMITTANCE
 80%
 60%
 40%
 20%
 0%

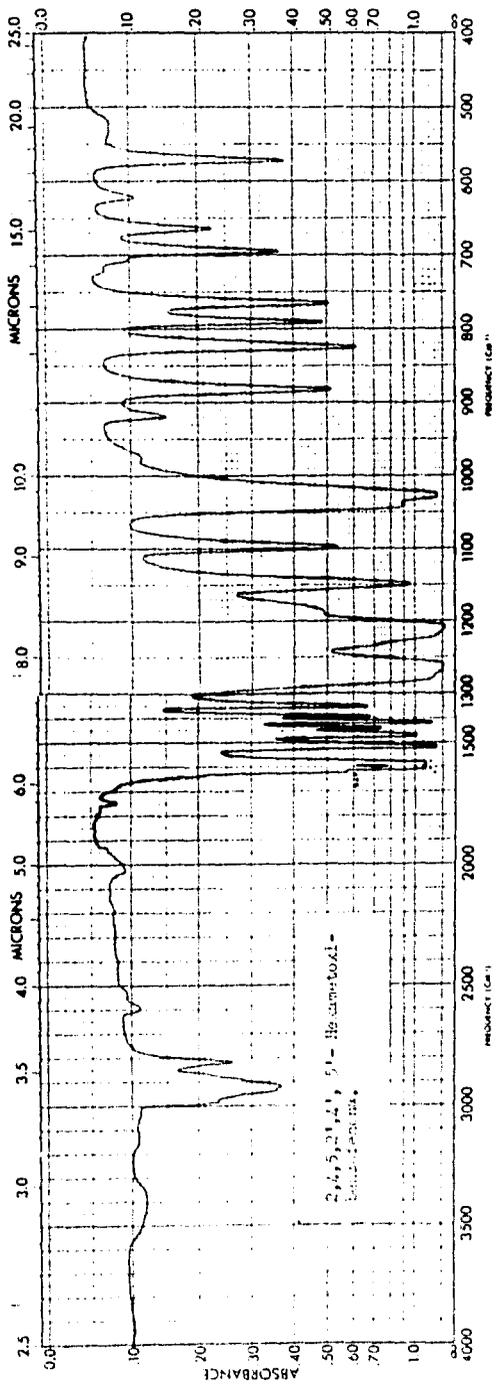


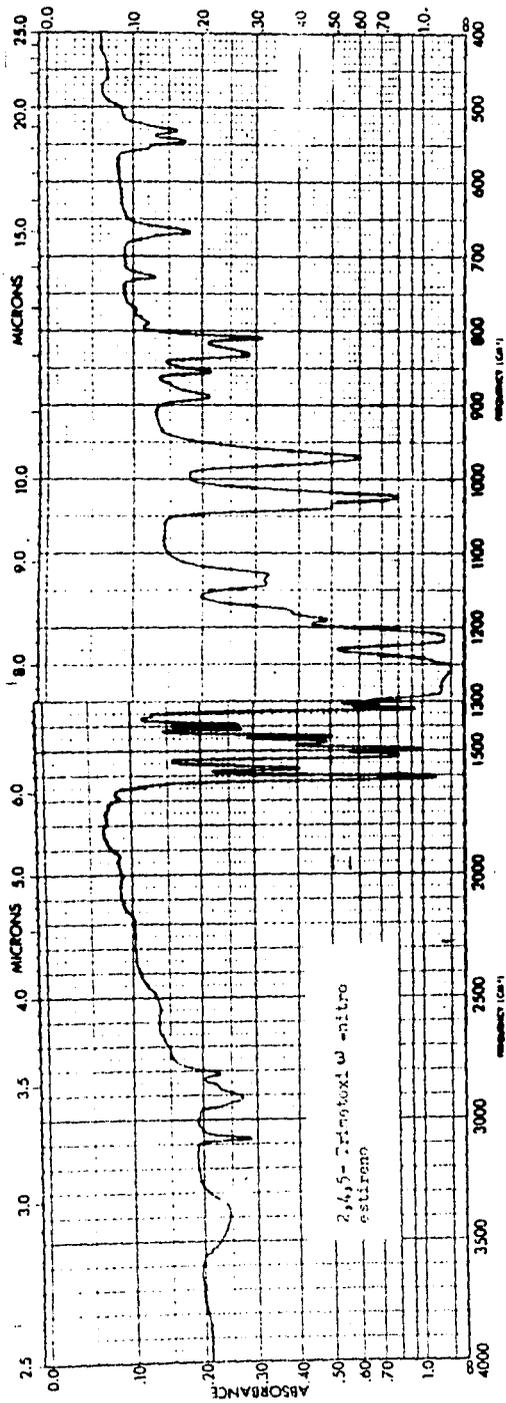


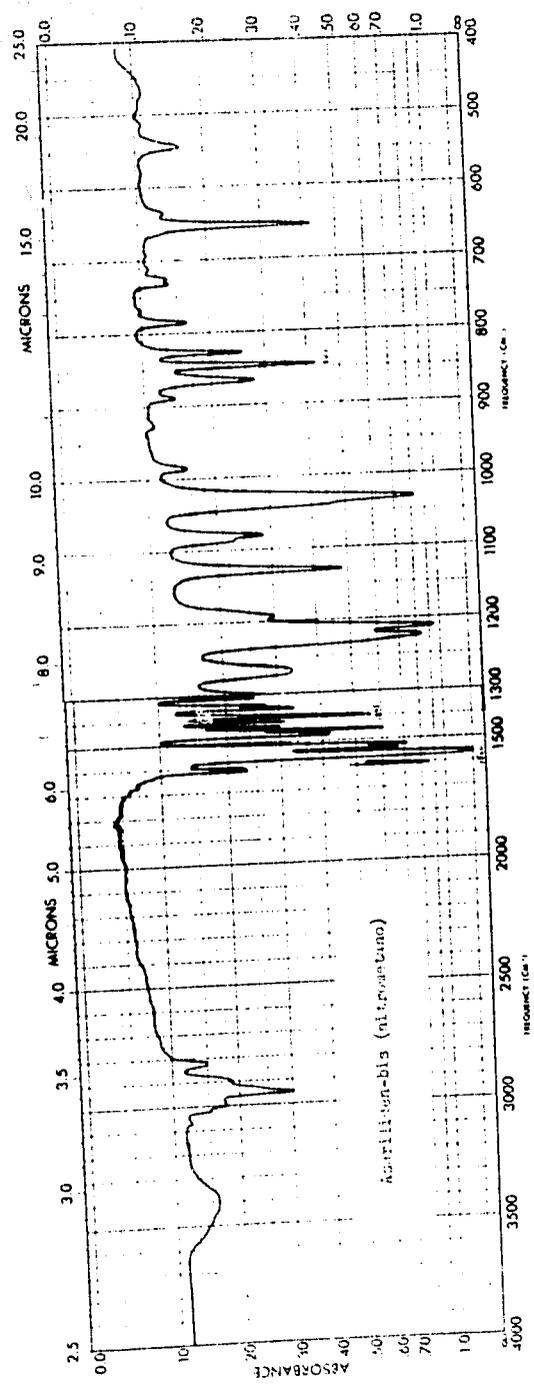


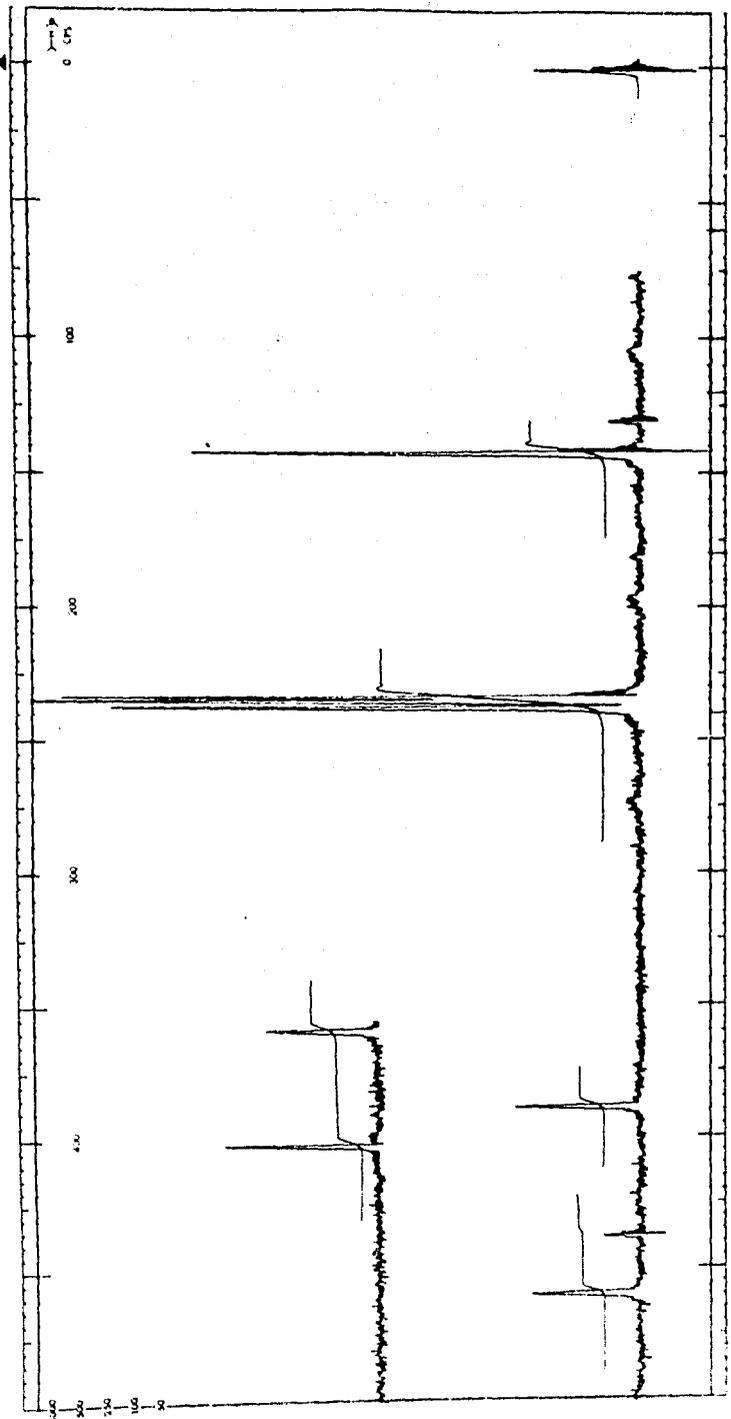






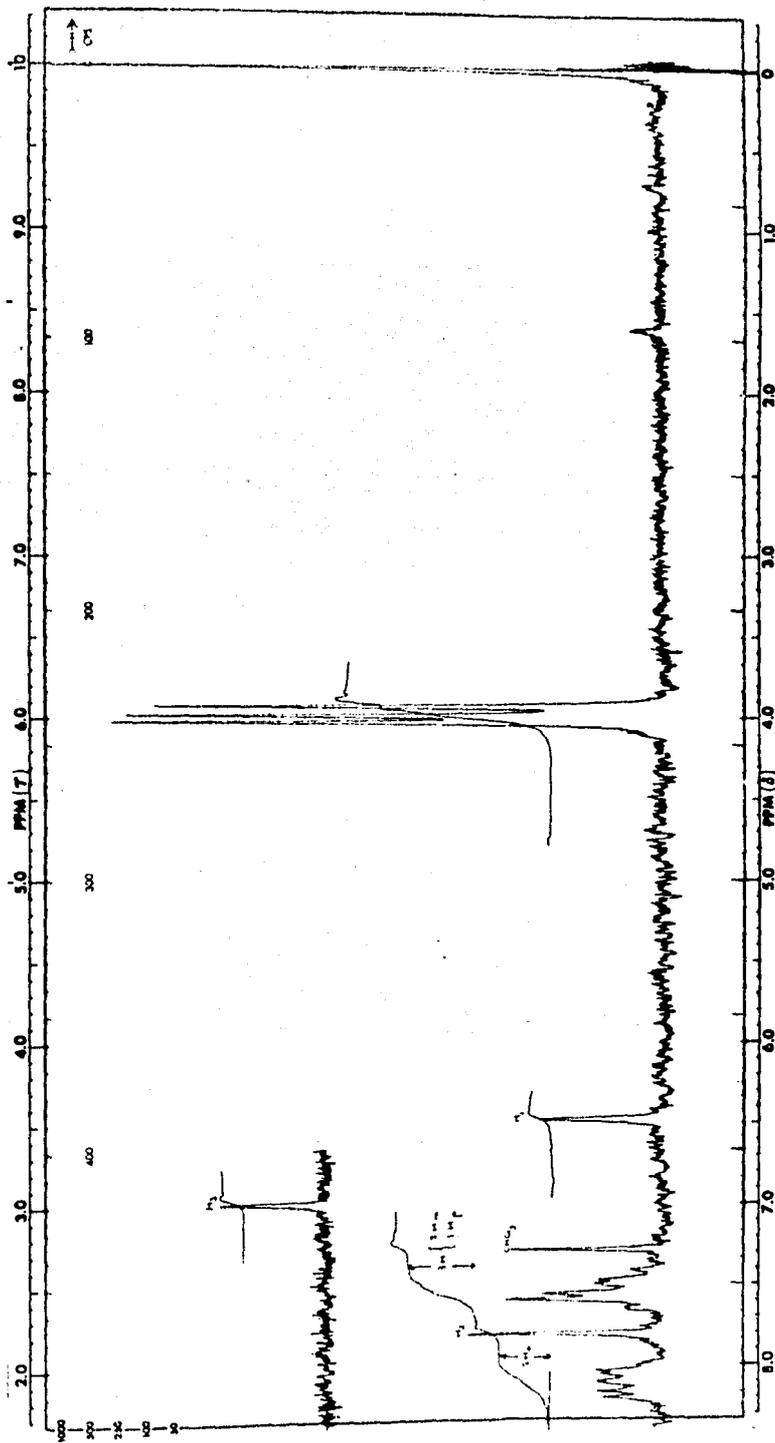


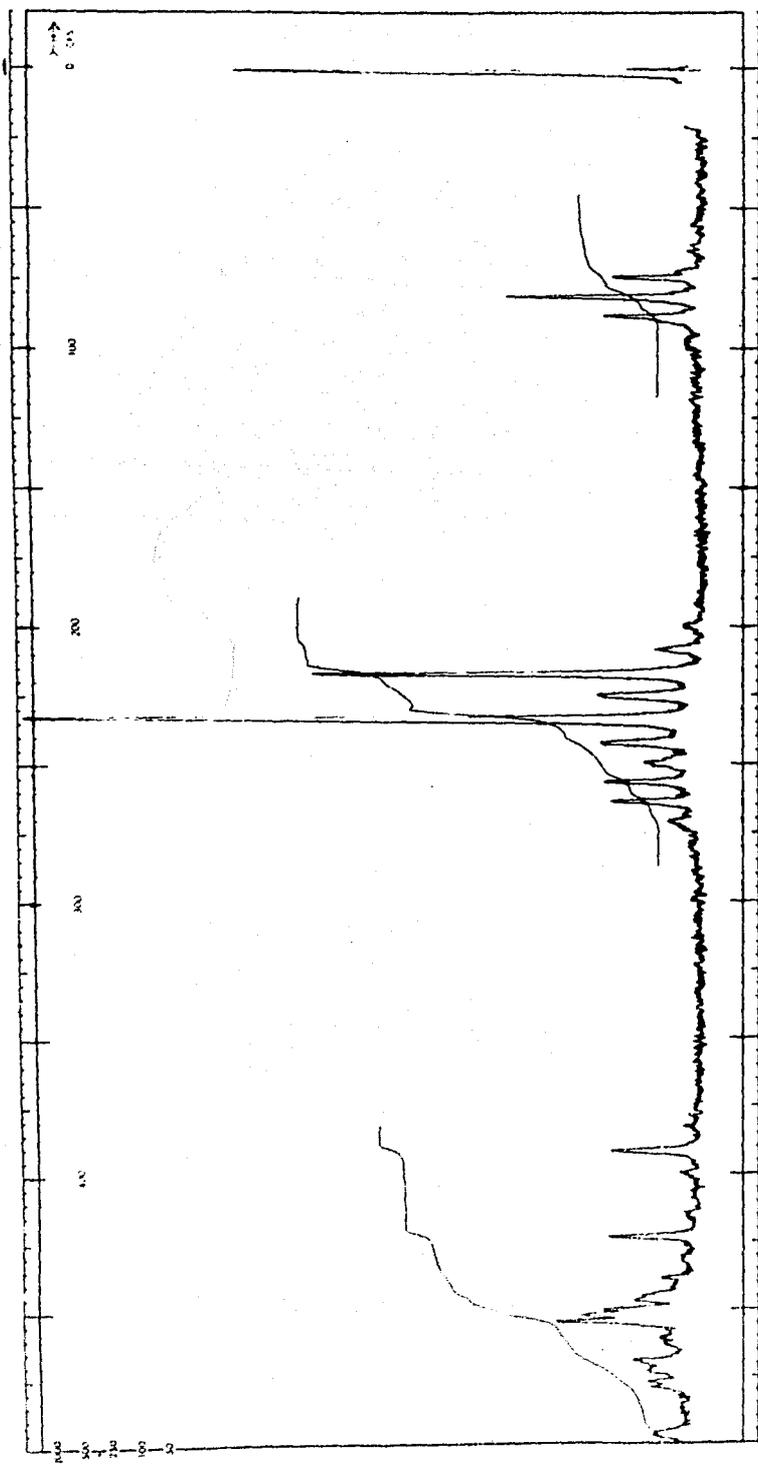




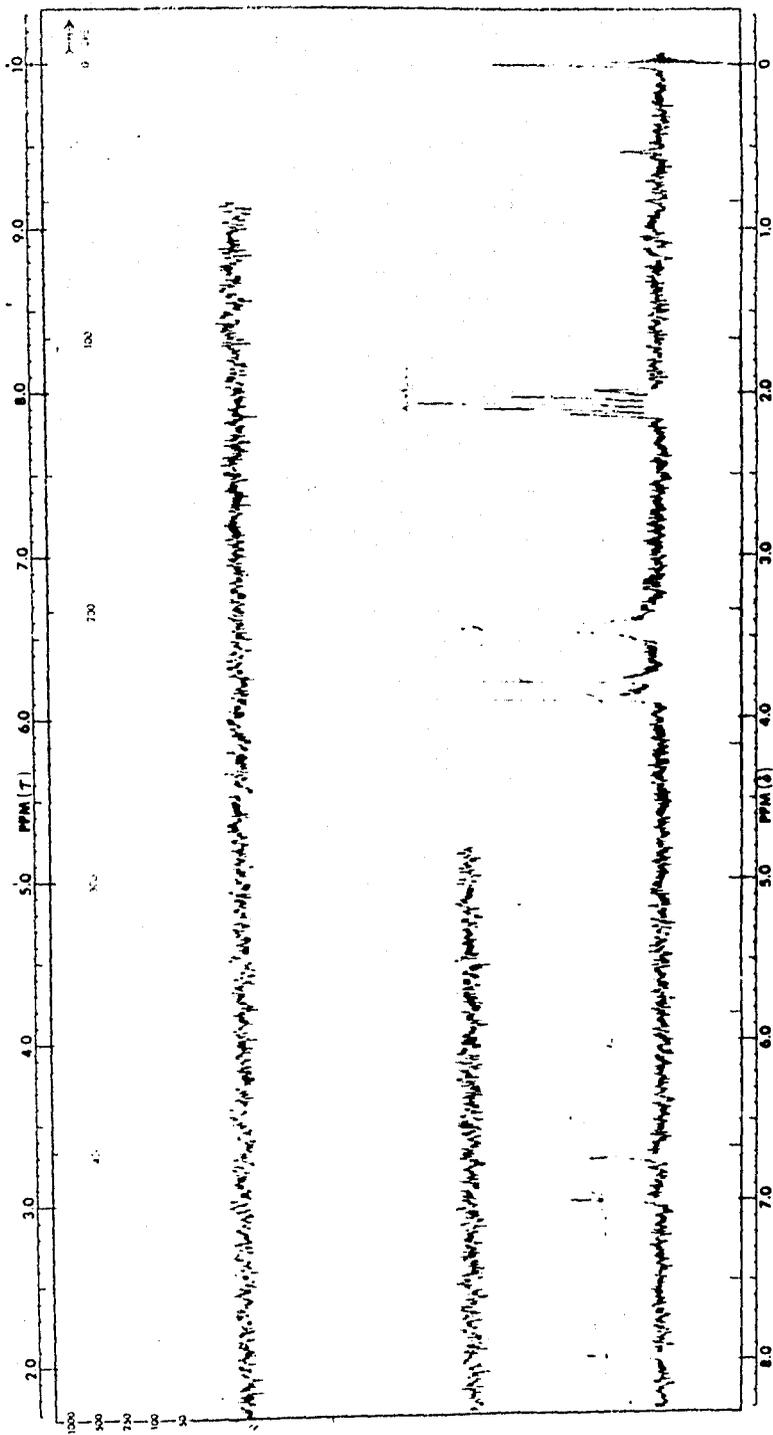
XIV

2-METHYL, 4-AZABULIDENE, 5(a)-OXAZOLONE

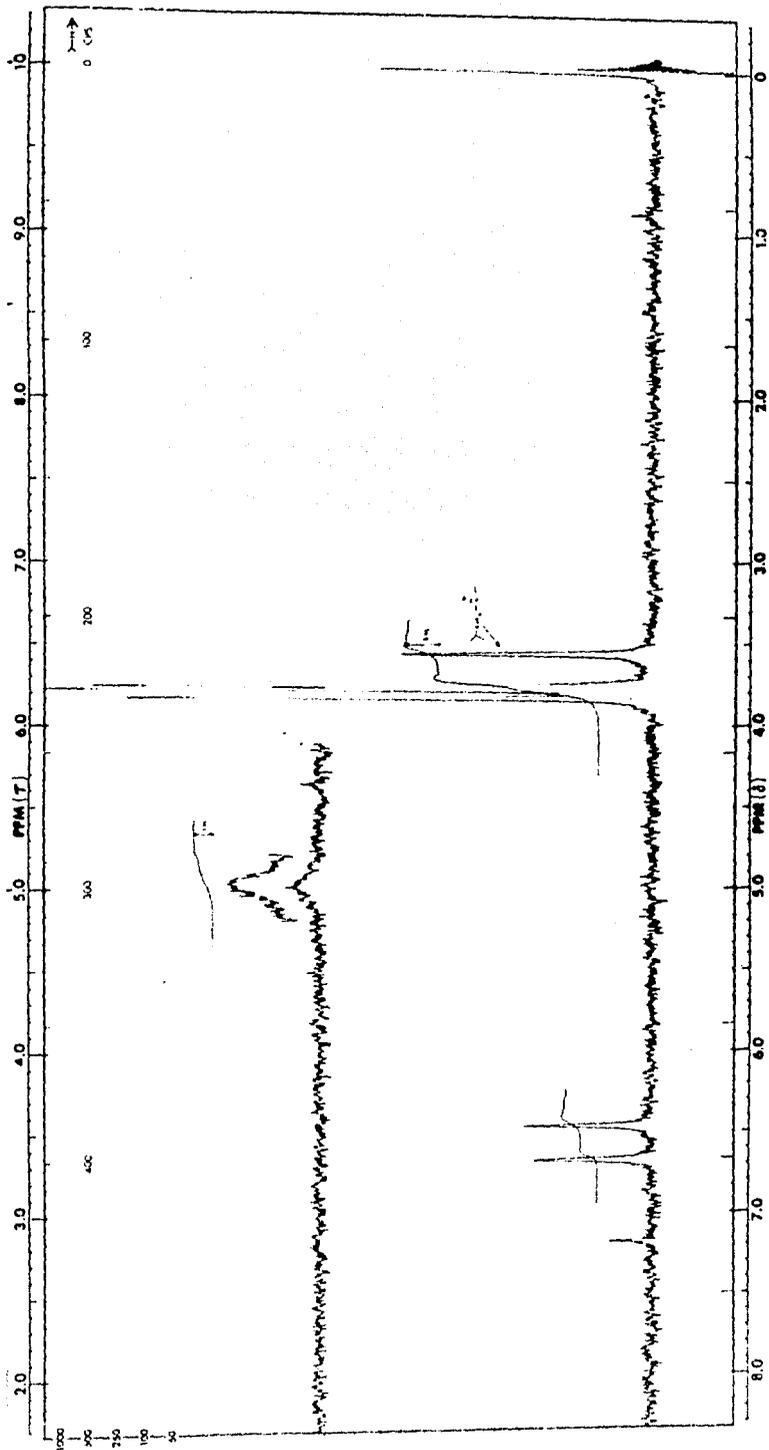




2-BENZAMIDO, 3(2',4',5'- TRIMETOXIFENIL), ACRILATO DE ETILO

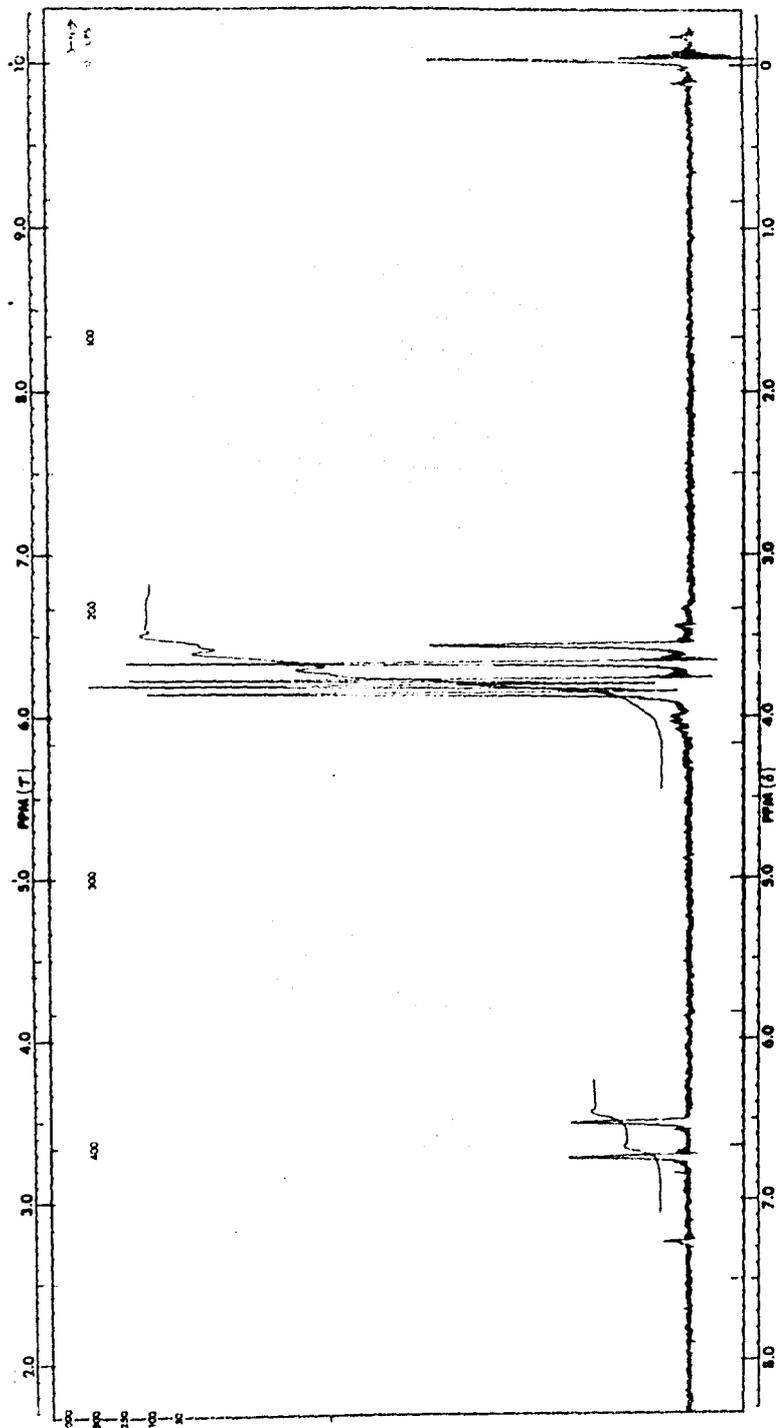


ACIDO 2,4,5- TRINITROFENIL PIRUVICO



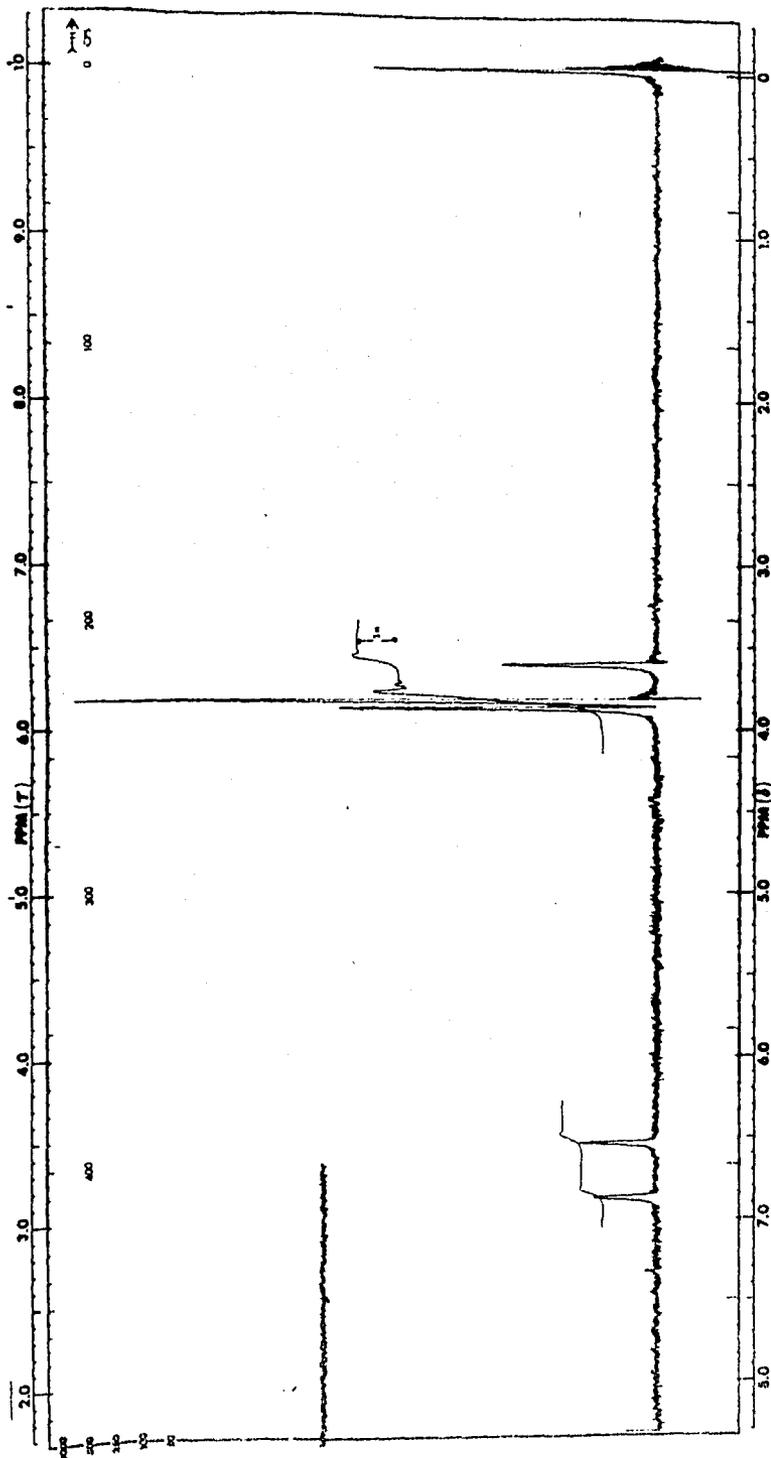
XVIII

ACIDO 2,4,5-TRIFENILFENIL ACETICO

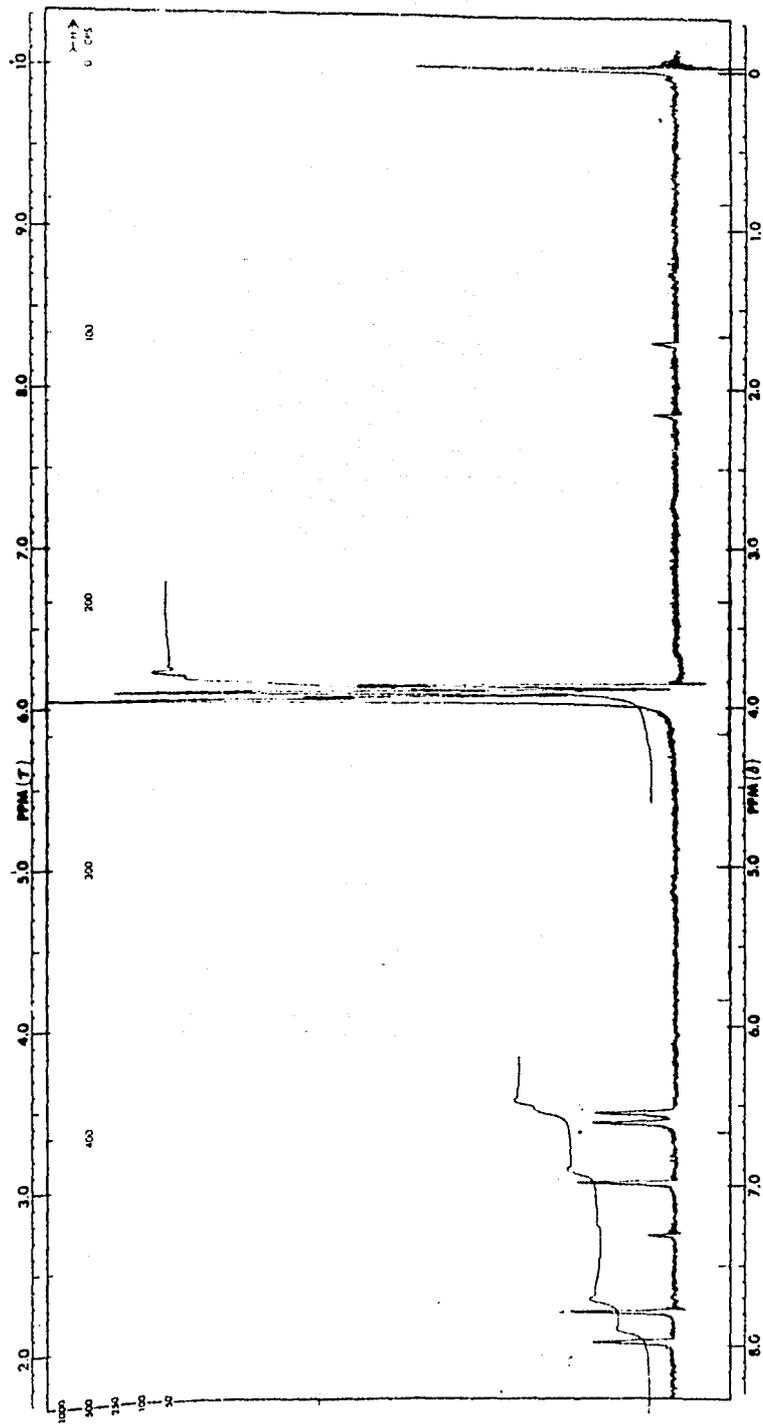


XIX

2,4,5-TRINITROPHENYL ACETATE DE BENILO

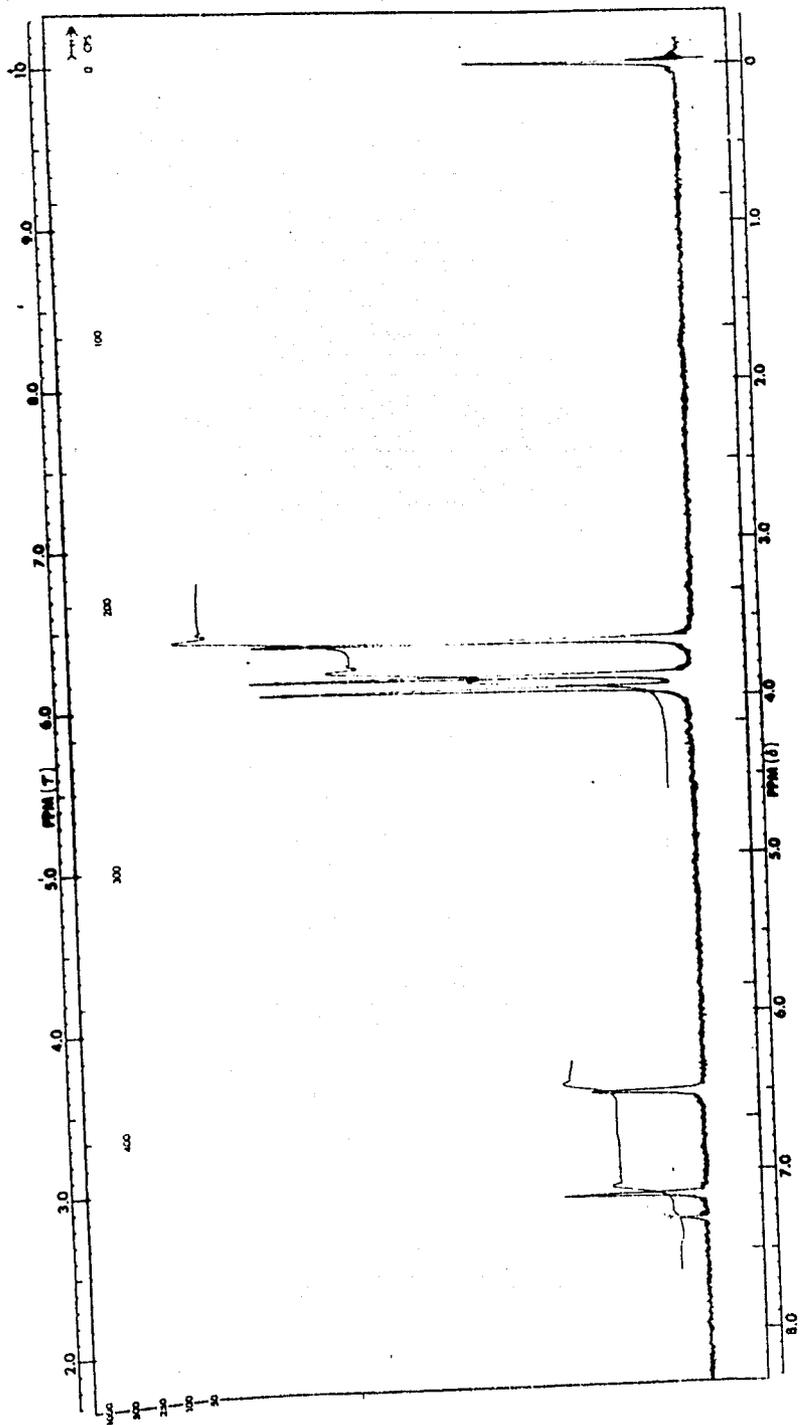


2,4,5-TRIMETHOXYPHENYL ACETONITRILE



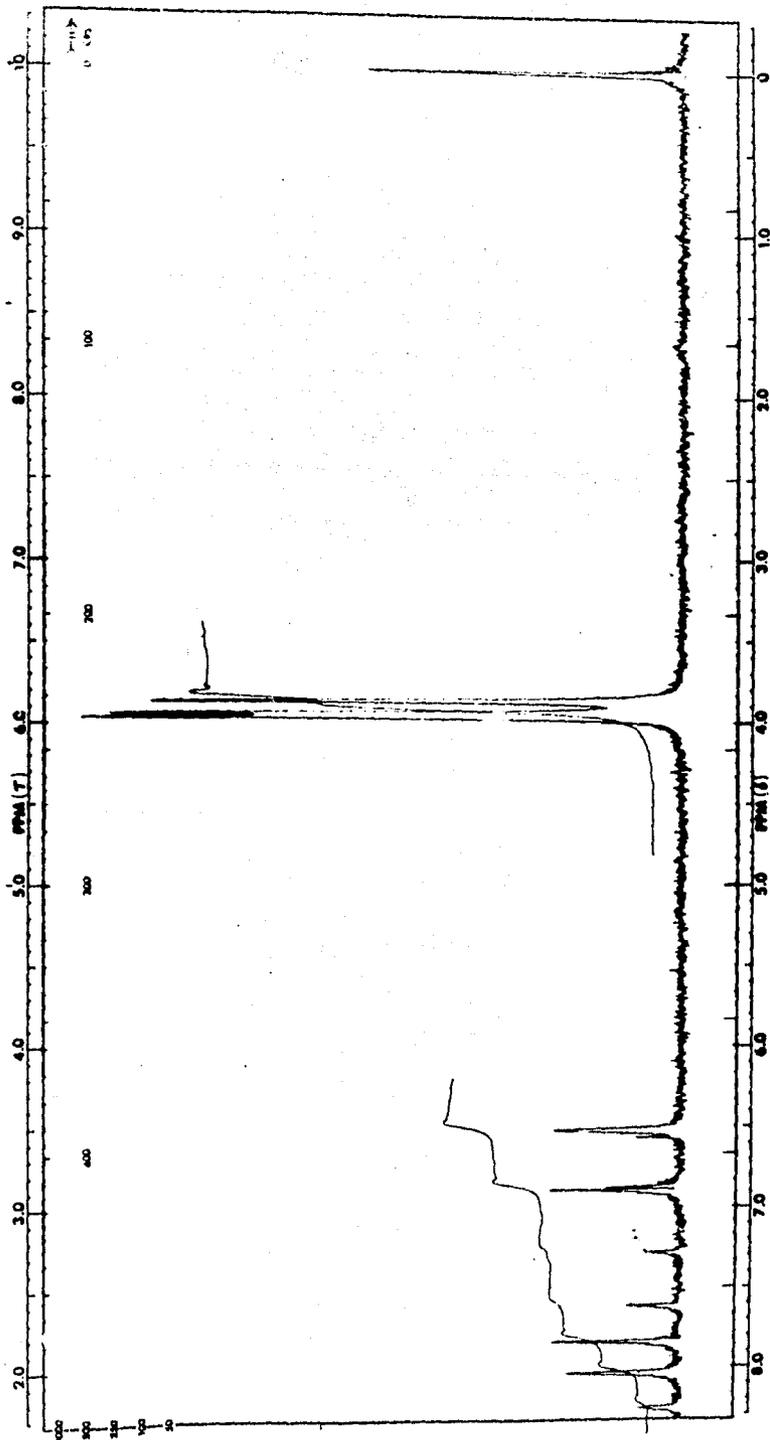
XXI

α CIANO, 2,4,5,2',4',5'-HEXAMETOXI
ESTILENO



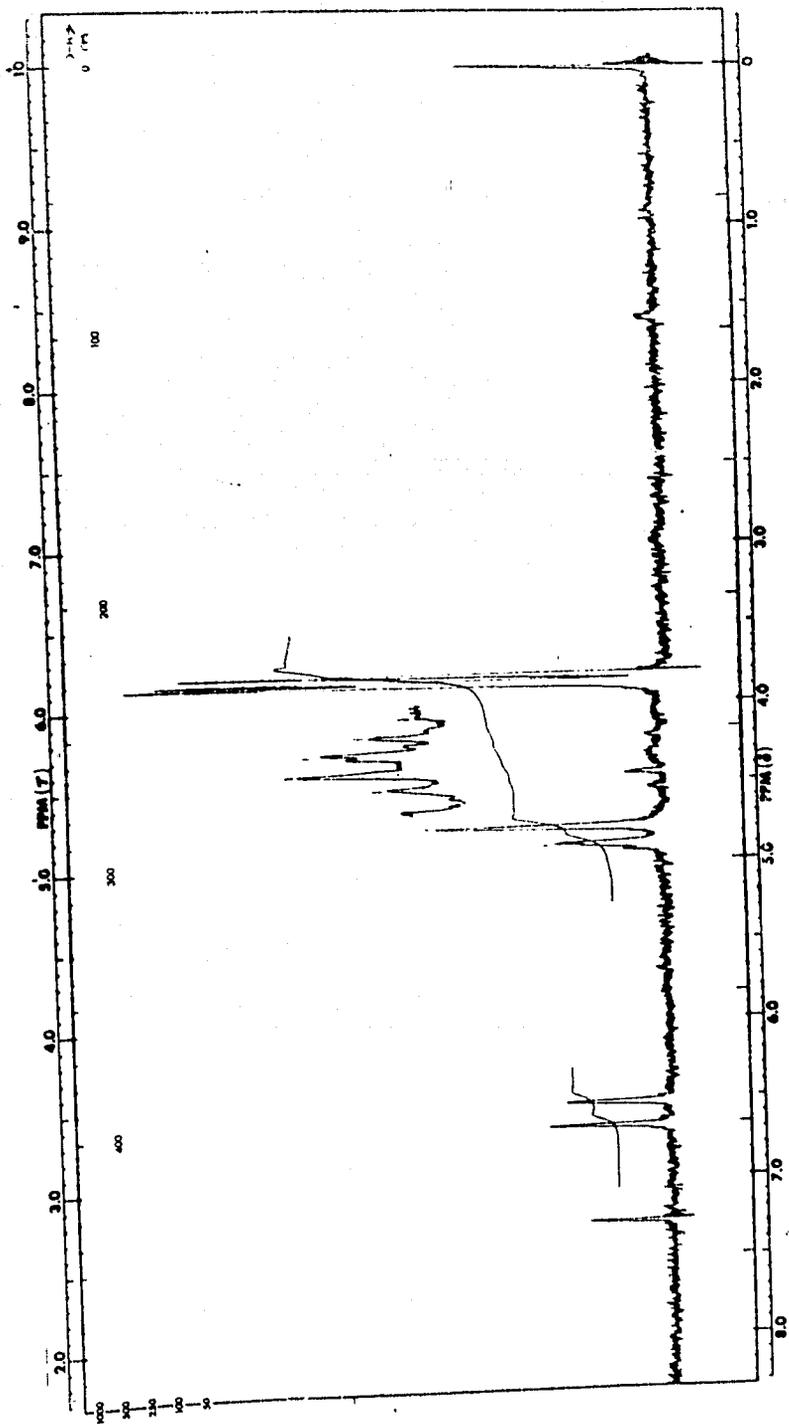
XXII

2,4,5,2',4',5'-HEXAMETHOXY - BENZOFURAN



XXIII

2,4,5-TRINITROPHENYL, ω NITRO ETHYLENE



XXIV

ASARILIDIN-BIS (NITRO-ETANO)

VI.- PARTE EXPERIMENTAL.

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.

p-Benzoquinona.- En un matraz Erlenmeyer de 3 l, conteniendo una solución diluida de ácido sulfúrico (17 ml de ácido en 1,5 l de agua), se agregaron 165 g de hidroquinona, 99 g de clorato de potasio y 0,9 g de pentóxido de vanadio. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas con un agitador magnético. Se forma primero un color verde oscuro debido a quinhidrona, que posteriormente pasa al amarillo de la p-benzoquinona. Durante la agitación la temperatura se eleva espontáneamente a alrededor de 40° . Al terminar el período de agitación se enfría en hielo, se filtra, se lava con 150 ml de agua fría y se seca. Rendimiento, 135 g (no es necesario recristalizarla). P.f. $114-115^\circ$. (37). Para el siguiente paso (1,2,4-triacetoxi-benceno) debe usarse perfectamente seca.

1,2,4-Triacetoxi-benceno (Triacetato de 1,2,4-fenénilo).- Se obtuvo a partir de p-benzoquinona, mediante la reacción de Thiele, siguiendo la técnica descrita en 1 y 2. Este compuesto (triacetato de la hidroxihidroquinona) debe usarse en unos días ya que es poco estable (la hidroxihidroquinona, o hidroxiquinol, es sumamente inestable).

1,2,4-Trimetoxibenceno.- Se obtiene a partir de 1,2,4-triacetoxibenceno, por saponificación y metilación en la misma operación, según se indica en 1 y 2.

Asaraldehído (I).- Se sintetizó formulando el 1,2,4-trimetoxibenceno con el complejo formado entre la N,N-dimetil formamida y el

cloruro de fosforilo, siguiendo el método descrito por Sánchez-Viesca (33). Véase también (2).

2-Metil, 4-(2',4',5'-trimetoxibenciliden), 5(4)-oxazolona. (II).-
(Azlactona del asaraldehido con ácido acético). La acetyl-glicina requerida se preparó según se indica en la ref. 14.

En un matraz redondo de 70 ml se colocaron 4 g de aldehido asarílico, 3,5 g de acetyl glicina, 2 g de acetato de sodio anhidro y 14 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción (refrigerante de aire) se calentó a 100-105° durante 2 h (recipiente Pyrex, Nujol, pa-rrilla regulable). (A los 30 min se disolvieron los sólidos y la solución tomó color rojo). Se enfrió a temperatura ambiente y luego en hielo, y se agregaron 35 ml de agua. Se filtró un sólido café rojizo, el cual se digirió con un poco de metanol y se cristalizó de acetona. Se obtuvo 1 g con p.f. 201-5° (ablanda desde 190°). La muestra analítica se obtuvo, por recristalización de acetona, en forma de agujas muy pequeñas de color rojo-naranja que funden a 204-5°. ν_{\max} (KBr) 1 760 y 1 650 cm^{-1} . RMN, δ , 2,37 ppm (CH_3).

2-Fenil, 4-(2',4',5'-trimetoxibenciliden), 5(4)-oxazolona. (III).-
(Azlactona del asaraldehido con ácido hipúrico). En un matraz redondo de 500 ml se mezclan 40 g de asaraldehido, 50 g de ácido hipúrico (Merck, 296), 20 g de acetato de sodio anhidro (puriss., Fluka) y 140 ml de anhídrido acético. Se calentó a 100-105° en un baño de sílicón (recipiente Pyrex, Fluido Dow Corning 200/350, resistencia de alambre de nicromel) controlado por un transformador variable (power stat, type 116, Superior Electric Co., Bristol, Connecticut, U.S.A.) Se necesitó alrededor de 1/2 h de calentamiento, acompañado de agitación a mano, para hacer homogénea la mezcla. No hay disolución sino formación de sólido anaranjado. Se calentó 3 1/2 h más. Se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 350 ml de agua. El sólido, de co-

lor ccre, se filtró y lavó con agua. Se pasó a un vaso de precipitados, se digirió y lavó con 120 ml de metanol y se filtró. P.f. 202-210°. El producto (amarillo) se recristalizó de cloroformo, obteniéndose 35,7 g en forma de agujas amarillas con p.f. 210-213°. De las aguas madres cristalizaron 10,7 g, con p.f. 208-213° (no es necesario purificar esta fracción para uso ordinario). Del filtrado, por adición de metanol, se obtuvo sólido adicional (p.f. 188-198°), el cual se dejó para posterior purificación.

En un experimento efectuado a partir de 60 g de asaraldehído se obtuvo, proporcionalmente, el mismo rendimiento. Se necesitaron alrededor de 800 ml de cloroformo para la cristalización. Produce color rojo escarlata con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) 1 795 y 1 650 cm^{-1} . RMI, δ , 8,65 ppm (H vinílico).

Acido 2-benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil), acrílico. (IV).-
(Acido α -benzamido, 2,4,5-trimetoxi-cinámico). En un matraz redondo de 4 l de capacidad se colocaron 66 g de la azlactona III, 1,5 l de etanol y 600 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (12 g de NaOH). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Se agregaron 900 ml de agua y se destilaron 1 650 ml de etanol acuoso. (Si la solución residual se enfría en hielo, cristaliza la sal de sodio del ácido orgánico, de color blanco). La solución residual se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron, poco a poco y agitando, 45 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separó un sólido de color amarillo pálido, finamente dividido, el cual se filtró. Se cristalizó de etanol (3 l), obteniéndose 64,5 g en forma de pequeñas agujas amarillas con p.f. 223-224°. Con ácido sulfúrico concentrado da color naranja que vira a rojo ladrillo. ν_{\max} (KBr) 3 245, 1 690, 1 660 y 1 520 cm^{-1} .

2-Benzamido, 3-(2',4',5'-trimetoxifenil), acrilato de etilo. (V).-

(α -Benzamido, 2,4,5-trimetoxi, cinamato de etilo). En un matraz redondo de 70 ml, 2 g de la azlactona III y 15 ml de una solución al 1% de hidróxido de sodio en etanol al 70% se calentaron a reflujo durante 15 min. Se añadieron 30 ml de agua, precipitando un sólido de color amarillo pálido, el cual se filtró. Cristalizado de etanol fundió a 146-148° (400 mg) y se identificó como el éster V. Da color amarillo con ácido sulfúrico concentrado. ν_{max} (KBr) 3 260, 1 720, 1 660 y 1 520 cm^{-1} . RMR, δ , 3,62 ppm (OCH_3).

El filtrado de la reacción se aciduló con 2 ml de HCl concentrado. El precipitado obtenido se cristalizó de etanol, dando 1,2 g con p.f. 224-226°. El producto se identificó con el ácido IV.

Acido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico. (VI).- En un matraz redondo de un litro se colocaron 64 g de ácido 2-benzamido, 3-asaril, acrílico (IV) y 320 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. Se calentó a reflujo durante 10 h en un baño de silicón a 180°. La solución se trasvasó a un vaso de precipitados y se aciduló, en frío y con agitación, con 320 ml de HCl 1:1, precipitando una mezcla de ácido aril-pirúvico y ácido benzoico. (En caso de no filtrar inmediatamente, se deja por la noche en el refrigerador). El sólido amarillo se filtró, lavó con agua helada y se secó. (Puede ser conveniente digerir y lavar con etanol antes de extraer con CCl_4 , dada la dificultad de quitarle la humedad). Se extrajo con tetracloruro de carbono (5 ml por 1 g de sólido) hirviendo durante unos minutos y filtrando en caliente (se disuelve el ácido benzoico). Según la eficiencia de cada extracción (es propio que varíe teniendo una mezcla cristalina) resultan diferentes pesos de ácido aril-pirúvico crudo, al igual que diferentes rangos en el p.f. (generalmente, 185-192°, 188-195°). De ser necesaria (p.f. bajo) se hace una segunda extracción con menor cantidad de CCl_4 . El sólido se cristaliza de etanol (es poco soluble,

se filtró un poco de material insoluble que funde a más de 240°). Se obtienen, en total, alrededor de 30 g con p.f. $192-197^{\circ}$. Muy puro, funde a 198° . Da color amarillo con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) 3 360, 3 215 y 1 710 cm^{-1} . RMR, δ , 7,98 (H vinílico, forma enólica).

Ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético. (VII).- (Ácido homoasarónico). 1,5 g de ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico se disolvieron en 5,5 ml de solución de hidróxido de potasio al 10%, se enfrió en hielo, y se agregaron 1,6 ml de agua oxigenada al 30% (J. T. Baker). Se dejó reposar durante la noche. Se aciduló, enfriando en hielo, con 3 ml de HCl 1:1 y se filtró el sólido blanco obtenido. Rendimiento 1,1 g. P.f. 86° .

En otro experimento, dada la dificultad de secarlo, se disolvió en benceno, se separó el agua, y se cristalizó de benceno-hexano. Sin embargo, el producto toma un tono café claro debido al calentamiento con el benceno (conviene sustituirlo por cloruro de metileno). Produce color verde claro con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) 3 505, 3 440 y 1 720 cm^{-1} . RMR, δ , 3,55 ppm (CH_2).

2,4,5-Trimetoxifenil acetato de metilo. (VIII).- (Homoasaronato de metilo). 0,5 g de ácido 2,4,5-trimetoxifenil acético se disolvió en 10 ml de metanol, se le agregó 1 gota de HCl conc. y se reflujo durante 3 h. Se evaporó la mayor parte del metanol (usando vacío al final) y se diluyó con agua, separándose un aceite el cual solidificó al enfriar y tallar con una varilla de vidrio. Rendimiento, 0,45 g. P.f. $47-48^{\circ}$. Una cristalización de metanol-agua no elevó el p.f. ν_{\max} (KBr) 1 740 cm^{-1} . RMR, δ , 3,66 ppm (OCH_3).

2,4,5-Trimetoxifenil acetonitrilo. (IX).- (Cianuro de 2,4,5-trimetoxibencilo). En un matraz redondo de 2 bocas y 500 ml de capacidad se colocaron 6 g de ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico,

1,8 g de clorhidrato de hidroxilamina, 120 ml de agua y 60 ml de etanol. Se colocó el refrigerante y en la segunda boca un adaptador para burbujeo de gases. Se pasó una corriente de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 3 h, al cabo de las cuales se destilaron 80 ml de etanol acuoso. Al final de la destilación solidifica un poco de producto en el refrigerante (es arrastrable por vapor de agua), por lo que conviene recibir separadamente el destilado final. El contenido del matraz, aún caliente, se pasó a un vaso de precipitados. Al enfriar solidificó el nitrilo, de color blanco grisáceo. Rend. 4 g. P.f. 84-5⁰. Cristalizado de benceno-hexano se obtuvo en forma de agujas prismáticas con p.f. 85⁰. ν_{\max} (KBr) 2 240 cm⁻¹. RMN, δ , 3,60 ppm (CH₂).

Hidrólisis alcalina del 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo. Acido 2,4,5-trimetoxifenil acético. (VII).- En un matraz redondo de 20 ml (Quickfit) se colocaron 1 g de 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo y una solución de 1 g de hidróxido de potasio en 4 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. (El nitrilo se funde, formando un aceite que finalmente se disuelve). Se aciduló con 12 ml de HCl (1:3), enfriando en hielo. Precipitó un sólido blanco (ácido aril-acético) con p.f. 84-86⁰ (1,1 g).

α -(2',4',5'-trimetoxifenil), 2,4,5-trimetoxi, cinamonitrilo. (λ).
(α -Ciano, 2,4,5,2',4',5'-hexametoxi, estilbeno). a) En un matraz Erlenmeyer de 125 ml se disolvieron 1 g de asaraldehido y 1 g de cianuro de 2,4,5-trimetoxibencilo en 30 ml de etanol y se agregó, a temperatura ambiente, una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 g en 4 ml). La mezcla de reacción, homogénea, tomó color ambar y se dejó en reposo durante 24 h. No se observó separación de sólido. Se agregaron, lentamente y agitando, 70 ml de agua. Se separó un sólido amarillo, el cual se filtró (0,95 g), p.f. 70-105⁰. Por cristalización de metanol se obtuvo el producto con p.f. 148-149⁰ (0,5 g). Una sub-

secuente recristalización no elevó el p.f. Da color rojo sangre con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) $2\ 190\ \text{cm}^{-1}$. RMN, δ , 7,78 ppm (H_α).

Las aguas madres de la reacción se diluyeron con 200 ml de solución salina y se dejó reposar durante la noche. Se filtraron 0,6 g con pf. $60-70^\circ$ (mezcla).

b) A partir de iguales cantidades y usando etanol absoluto, se catalizó la reacción con etóxido de sodio (0,5 g de Na en 10 ml de alcohol absoluto). Se dejó reposar a temperatura ambiente durante 24 h. Se sembró con un cristal (exp. anterior) obteniéndose un sólido cristalino que se filtró, se suspendió en 30 ml de agua y volvió a filtrar, p.f. $130-140^\circ$. Se recristalizó de metanol, dando agujas amarillas con un tinte verdoso (fluorescencia). Rend. 0,4 g. P.f. $143-145^\circ$. Las aguas madres de la reacción, diluidas con agua (180 ml) dieron una mezcla con p.f. $70-80^\circ$.

2,4,5,2',4',5'-Hexametoxi-benzofenona. (XI). - El cloruro de asaróilo preparado a partir de 1 g de ácido asarónico (para la preparación de ambos véase 38) se suspendió en 10 ml de disulfuro de carbono y se añadieron 1 ml de 1,2,4-trimetoxibenceno (1, 2) y, en porciones, 2 g de tricloruro de aluminio anhidro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, tomando color rojo. Se destiló el disulfuro (al final al vacío) y se vertió en agua con hielo. Se filtró un sólido amarillo-naranja, el cual cristalizó de metanol en forma de placas amarillas (0,75 g) con p.f. $148-152^\circ$. Dos recristalizaciones de metanol elevaron el p.f. a 153° (0,62 g). Produce color rojo-naranja con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) $1\ 620\ \text{cm}^{-1}$. RMN, δ , 7,15 ppm (H_α y H_β).

2,4,5-Trimetoxi, β -nitro estireno. (XII). - (2,4,5-Trimetoxi, ω -nitro estireno). A una solución de 1 g de asaraldehído en 10 ml de

etanol se le agregó 1 ml de nitrometano, se enfrió brevemente en un baño de agua con hielo y se le adicionó, poco a poco y agitando, solución alcohólica de hidróxido de potasio (1,2 g en 5 ml). La mezcla de reacción tomó color amarillo y se dejó en reposo durante 20 min. (se separó un líquido oleoso). Se diluyó con 100 ml de agua (reincorporándose el aceite) y precipitó un sólido blanco (asaraldehído). El filtrado se aciduló, enfriando en baño de hielo, con 10 ml de HCl diluido (2:3), precipitando un sólido rojo ladrillo. Después de 2 recristalizaciones de etanol se obtuvo el producto puro (0,2 g), p.f. 129-130°, en forma de cristales duros de color rojo-naranja. Con ácido sulfúrico concentrado da color rojo vino. ν_{\max} (KBr) 1 525, 1 330 y 830 cm^{-1} . RMN, δ , 8,16 ppm (H α -vinílico).

1,3-Dinitro, 2-(2',4',5'-trimetoxifenil), propano. (XIII).- Asariliden-bis(nitrometano). Se preparó a partir de 10 g de asaraldehído en 200 ml de etanol, 20 ml de nitrometano y 10 ml de solución de hidróxido de sodio (7 g en 15 ml). El aldehído se disuelve en el etanol, calentando, se enfría y se agrega el nitrometano. Agitando, se va agregando la solución de NaOH; después de añadir 3 ml se calentó la solución para disolver el aldehído que había precipitado, se siguió agregando la sosa y se calentó de nuevo para disolver el aldehído precipitado. La solución tomó color rojo oscuro. Se filtró y la solución se aciduló con 100 ml de ácido clorhídrico diluido (2:3) y se enfrió, precipitando un sólido amarillo, cristalino (6,3 g). Se recristalizó de etanol, obteniéndose 4,4 g con p.f. 148°. Una segunda recristalización dió prismas rectangulares planos, amarillo pálido, p.f. 149-150°. La muestra analítica, (XIII), se obtuvo por dos recristalizaciones más, de metanol, en forma de prismas planos, blancos, con p.f. 151-153°. Da color amarillo pálido con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) 1 560, 1 395 y 847 cm^{-1} . RMN, δ , 4,31 ppm (CH).

Las aguas madres de la reacción se diluyeron con 250 ml de agua, obteniéndose 3,1 g de sólido (agujas color naranja) con p.f. 126-7°. Recristalizado 2 veces de metanol se obtuvo con p.f. 128-130° (prismas de color rojo-naranja) (XII).

ADDITIONAL.-

La 2,4,5-trimetoxifenil acetamida, XIV, se obtuvo por hidrólisis del nitrilo IX, vía hidrólisis del imino-sulfato resultante de la adición de ácido sulfúrico sobre el triple enlace carbono-nitrógeno. Véase 39. En su espectro infrarrojo se tienen bandas (amida primaria) en 3 155 y 3 365 cm^{-1} (NH_2 , tensión simétrica y asimétrica), 1 680 cm^{-1} (C:O) y 1 390 cm^{-1} ($-\text{CONH}_2$). Los grupos metoxilo originan bandas en 1 470, 1 270, 1 115 y 1 030 cm^{-1} . En su espectro de RMN (en dimetil sulfóxido-D6) se observan picos en 3,28 ppm (metileno), 3,66, 3,72 y 3,75 ppm (metoxilos) y en 6,64 y 6,51 ppm (hidrógenos aromáticos).

Método experimental. En un matraz Erlenmeyer de 10 ml se colocaron 500 mg de 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo y se agregaron 2 ml de ácido sulfúrico conc. El matraz se tapó, se colocó brevemente en un baño de agua caliente (80-90°) (se disuelve todo el sólido y la solución toma color negro) y se dejó a temperatura ambiente alrededor de 5 min. Se vertió, gota a gota, sobre 20 ml de agua. No hay precipitación de sólido, y la solución ácida toma color rosa. Se neutralizó agregando pequeñas porciones de carbonato de sodio. Empieza a separarse la amida a medida que sigue la neutralización. Cuando el carbonato de sodio dejó de reaccionar, se aciduló con 1 gota de ácido sulfúrico conc. y se filtró. Se obtuvieron 450 mg (prismas coloreados de rojizo) con p.f. 163-5°. Al recristalizar de etanol acuoso, el color no pasó a las aguas madres, por lo que se recristalizó de benceno (es poco soluble). Se obtuvieron prismas casi blancos (con un tinte rosado) con p.f. 166-8°. Recristalizado de CHCl_3 -benceno se obtuvo en forma de pequeños prismas blancos, p.f. 166-8°.

VII.- Conclusiones.

1.- Se preparó la 2-fenil, 4-(2',4',5'-trimetoxibenciliden), 5(4)-oxazolona y se hizo un detallado estudio de su hidrólisis, obteniéndose, con buen rendimiento, el ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico.

2.- A partir del ácido 2,4,5-trimetoxifenil pirúvico se obtuvo: a) ácido homosarónico y b) 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo (en un solo paso y con buen rendimiento).

3.- El α -ciano, 2,4,5,2',4',5'-hexametoxi-estilbenceno se sintetizó por condensación del 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo con el aldehído asarílico.

4.- Se estudió la reacción del asaraldenido con el nitrometano, describiéndose la obtención del producto de condensación en proporción 1:2, asariliden-bis(nitrometano). En la bibliografía no se encontraron antecedentes de este tipo de condensación.

5.- Se prepararon otros compuestos relacionados con los anteriores.

6.- Se obtuvo por vez primera la 2-metil, 4-(2',4',5'-trimetoxi-benciliden), 5(4)-oxazolona, la cual, equivocadamente, creyeron haber sintetizado Sharma y colaboradores en 1964.

7.- Se hizo el estudio espectroscópico (Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear) de todos los compuestos sintetizados.

8.- La 2,4,5-trimetoxifenil acetamida se obtuvo por hidratación del 2,4,5-trimetoxifenil acetonitrilo.

VIII.- Bibliografía.

1. Santacana, P., Tesis, Fac. Quím., U.N.A.M., México, 1965.
2. Sánchez F., I. H., Tesis, Fac. Quím., U.N.A.M., México, 1969.
3. Elderfield, R. C., Heterocyclic Compounds, Vol. 5, p. 336-43. J. Wiley. Nueva York, 1957.
4. Katritzky, A. R. y J. M. Lagowski, Principles of Heterocyclic Chemistry, p. 137, 150, 156, 157. Methuen. Londres, 1967.
5. Crawford, M. y W. T. Little, J. Chem. Soc., 1959, 729.
6. Takei, S., S. Miyajima y M. Ono, Ber., 65-B, 1047, 1932.
7. Sánchez-Viesca, F. y R. M. Mainero, Comunicación personal.
8. Robertson, A. y G. L. Rusby, J. Chem. Soc., 1935, 1371.
9. Govindachari, T. R., K. Nagarajan y P. C. Parthasarathy, J. Chem. Soc., 1957, 548.
10. Snyder, H. R., J. S. Buck y W. S. Ide, Org. Synth., II, 333-5, 1957.
11. Kametani, T. y K. Ohkubo, Yakugaku Zasshi, 89, (2), 282, 1969.
12. Chatterjea, J. N., J. Indian Chem. Soc., 36, (4), 254, 1959.
13. Johnson, J. R., Organic Reactions, I, 231, 1957. J. Wiley.
14. Herbst, R. M. y D. Shemin, Org. Synth., II, 11, 1943.
15. Sharma, P. K., M. K. Kenon y P. C. Dandiya, J. Pharm. Sci., 53, (9), 1055, 1964.
16. Pinar-Martínez, M., Anales real acad. farm., 23, (4), 387, 1957.
17. Herbst, R. M. y D. Shemin, Org. Synth., II, 1, 1943.
18. Johnson, J. R., Org. Reactions, I, 253, 1957. J. Wiley.
19. Crooij, F. y J. Eliaers, J. Chem. Soc., C., 1969, 559.
20. Fischer, E. y O. Warburg, Eur., 38, 3999, 1905.
21. Slotta, K. H. y K. H. Soremba, Ber. 69, 566, 1936.

22. Lambooy, J. P., J. Am. Chem. Soc., **78**, 773, 1956.
23. Weber, S. H. y A. Langeman, Helv. Chim. Acta, **48**, 1, 1965.
24. Sánchez-Viesca, F. Phytochemistry, **8**, 1822, 1969.
25. Waters, W. A., Mechanisms of Oxidation of Organic Compounds,
p. 47. Methuen. Londres, 1964.
26. Ahmad, A. y I. D. Spenser, Can. J. Chem., **39**, 1340, 1961.
27. Wawzonek, S. y E. M. Smolin, Org. Synth., **III**, 715.
28. Fabinyi, R. y T. Szeki, Ber., **39**, 1217, 1906.
29. Heinzelman, R. V., Org. Synth., **IV**, 573, 1963.
30. Martani, A. y N. P. Buu-Hoi, Bull. Soc. Chim. France, **1969**,
(1), 187.
31. Yukawa, Y., Handbook of Organic Structural Analysis, p. 408.
W. A. Benjamin. Nueva York, 1965.
32. March, J., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms
and Structure, p. 700. McGraw-Hill. Nueva York, 1968.
33. Sánchez-Viesca, F., Ciencia, Mex., **25**, (1), 25, 1966.
34. Sánchez-Viesca, F., 20 Sadtler N.M.R. Spectra: Standards 5395M
to 5409 M, 5412M to 5415M and 5990 M. Sadtler Collection. Philadelphia,
Pa. 1968.
35. Bhacca, M. S., L. F. Johnson y J. N. Shoolery, High Resolution
NMR Spectra Catalog, **1**, 257. Varian Associates, 1962.
36. Flett, M. St. C., Characteristic Frequencies of Chemical Groups
in the Infra-Red, p. 58. Elsevier. Amsterdam, 1963.
37. Giral, F. y C. A. Rojahn, Productos químicos y farmacéuticos,
p. 962. Ed. Atlante. México, 1956.
38. Sánchez-Viesca, F., Ciencia, Mex., **26**, (3), 113, 1968.
39. McElvain, S. M., The Characterization of Organic Compounds,
p. 124 y 147. Ed. Rev. Macmillan. Nueva York, 1956.

THEY WERE IN THE HOUSE OF COMMONS
AND WERE IN THE HOUSE OF COMMONS