

2 E. No. 95



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO SOBRE LA FORMACION DE BENZOXAZINONAS.  
FORMACION Y ESPECTROSCOPIA DE LA  
3-ETIL-6, 7-DIMETOXI-1,2, 4H-BENZOXAZIN-4-ONA**

**TESIS**

**IMELDA HERNANDEZ CAMACHO**

**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **C O N T E N I D O**

- I.- INTRODUCCION**
- II.- PARTE TEORICA**
- III.- DISCUSION**
- IV.- FORMULAS**
- V.- PARTE EXPERIMENTAL**
- VI.- ESPECTROGRAMAS**
- VII.- CONCLUSIONES**
- VIII.- BIBLIOGRAFIA**

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

Los compuestos aromáticos polimetoxilados tienen interés debido a que muchos productos naturales pertenecen a este tipo de sustancias y, además, la síntesis de varios de ellos plantea dificultades especiales. En particular, los derivados benzénicos que contienen dos o tres grupos metoxilo en posiciones orto y para a otro grupo funcional, presentan propiedades químicas muy diferentes a las de otros compuestos con distinto patrón de sustitución o con un solo metoxilo. La química de los compuestos polimetoxilados plantea no solo problemas de condiciones experimentales, tales como marcadas diferencias en solubilidad, velocidad y temperatura de reacción, sino que, los efectos de resonancia, así como los estéricos, no solo varían la energía de activación de las reacciones, los potenciales de oxido-reducción y la reactividad en general, sino que impiden que se lleven a cabo reacciones que se efectúan normalmente en derivados metoxilados más sencillos. Así, al invalidarse el uso de reacciones útiles en síntesis orgánica, se dificulta notablemente la preparación de compuestos polimetoxilados más complejos.

En estudios recientes sobre aril-alquil-cetonas, se ha encontrado que cuando el grupo arilo es el 2,4,5-trimetoxifenilo, ocurren desviaciones mecanísticas inesperadas, o bien, se altera notablemente la reactividad de los compuestos.

En el presente trabajo se describe la formación y la espectroscopía de la 3-etil-6,7-dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona.

P A R T E      T E O R I C A

METILACION DE FENOLES.- Existen diferentes maneras de -- formar los éteres metílicos de los fenoles. Una de ellas consiste en hacer reaccionar el compuesto fenólico con metanol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador. Un ejemplo de este tipo de reacción lo tenemos en la preparación de la nerolina o éter  $\beta$ -naftilmetílico<sup>1</sup>.

Sin embargo, cuando se tienen compuestos aromáticos polihidroxilados, el método anterior puede conducir a metilación parcial. Esto puede ser una desventaja si se utiliza como único método de metilación, pero cuando se tienen compuestos muy reactivos como el fluoroglucinol (1, 3, 5-trihidroxi-benceno), conviene hacer una metilación parcial con metanol y ácido sulfúrico y, luego, llevar a cabo la metilación completa con sulfato de dimetilo<sup>2</sup>. Una variante puede ser el empleo de ácido clorhídrico<sup>3</sup>, en vez de ácido sulfúrico.

Otro método de formación de éteres metílicos consiste en hacer reaccionar la sal sódica del derivado fenólico con un haluro de metilo, generalmente yoduro de metilo. La elección del derivado yodado se debe a que, a pesar de su volatilidad (p. eb. 45°) es el menos volátil de los derivados monohalogenados del metano. Debido a la gran volatilidad que presentan los derivados halogenados de metilo y de etilo, y por analogía, se les conoce como éteres haloideos. La preparación del yoduro de metilo se lleva a cabo a partir de metanol, fósforo rojo y yodo<sup>4</sup>.

Existen casos en que hay competencia entre O-alkilación y C-alkilación, como en el caso de la sal sódica del  $\beta$ -naftol en que puede formarse el derivado metilado en C-1. Véase<sup>5</sup>.

Finalmente, la preparación de los éteres metílicos de los fenoles puede llevarse a cabo, en medio alcalino, empleando sulfato de dimetilo. Este se emplea en exceso, teniendo en cuenta, además, que sólo es reactivo uno de los metilos. Se ha descrito la preparación del veratrol y del anisol utilizando este método<sup>6</sup>.

En nuestro caso, éste último método se empleó para formar el éter trimetílico del pirogalol<sup>7</sup>. Teniendo en cuenta la reactividad del pirogalol con el oxígeno atmosférico, tanto la disolución de éste en hidróxido de sodio, como la reacción, deben llevarse a cabo en atmósfera de nitrógeno.

ACILACION DE ETHERES FENOLICOS.- La reacción de acilación de este tipo de compuestos se ve facilitada por el aumento de reactividad que presentan los derivados aromáticos que tienen grupos metoxilo como sustituyentes. Como es sabido, este incremento de la reactividad se debe al efecto electrodonador del oxígeno etéreo.

Las reacciones de acilación pueden efectuarse empleando un cloruro de ácido carboxílico y un ácido de Lewis como catalizador. El más empleado es el tricloruro de aluminio anhidro y

puede utilizarse nitro-benceno como disolvente. Este último - se elimina, terminada la reacción, mediante arrastre con vapor de agua. Esta forma de eliminar el disolvente no es cómoda - en lotes grandes, sobre todo, si no se tiene instalación de va - por en el laboratorio. Cuando los éteres metílicos de los feno - les son líquidos, la reacción puede efectuarse en ausencia de disolvente<sup>8</sup>.

Una técnica más reciente para acilar los éteres fenólicos, es el empleo de ácido polifosfórico para catalizar la reacción de éstos con ácidos carboxílicos<sup>9</sup>.

En el presente estudio, se empleó esta reacción con el - fin de hacer reaccionar tanto el 1,2,3- como el 1,2,4-trimeto - xi-benceno, con ácido butírico. Es de hacer notar que, en el primer caso, la butirofenona obtenida es líquida, mientras que con el segundo compuesto se obtiene una butirofenona sólida, por - ser más simétrica.

RUPTURA DE LOS ETERES ARIL-METILICOS.- La ruptura de es - te tipo de compuestos para formar los fenoles correspondientes se hace, en forma general, empleando ácido yodhídrico<sup>10</sup>. El radical alquilo es eliminado en forma de haluro de alquilo.

Obviamente, la ruptura de un sólo grupo metoxilo en un - compuesto polimetoxilado presenta dificultades especiales. Se

Una vez formado el nitroso-derivado, si el carbono al que está unido tiene un hidrógeno, hay por lo regular la isomerización al grupo oximino. Esta isomerización es catalizada tanto en medio ácido como básico.

En el presente estudio, al nitrosar la 2,4,5-trimetoxi-butirofenona se aisló tanto el nitroso-compuesto intermediario - como la  $\alpha$ -oximino-cetona. Se obtuvo, además, la 3-etil-6,7--dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, como se indica más adelante en la Discusión.

BROMACION DE POSICIONES ACTIVADAS.- La posición  $\alpha$  a una cetona, o, en anillos aromáticos, las posiciones orto y para - a grupos electrodonadores, están lo suficientemente activadas para poder efectuar halogenaciones selectivas.

La obtención de  $\alpha$ -bromo-cetonas puede llevarse a cabo empleando bromo en ácido acético<sup>16</sup> o, mejor, bromo en cloroformo hirviente<sup>17</sup>. Cuando se tiene un grupo metileno en posición  $\alpha$  - a una cetona puede formarse el derivado monobromado o el dibromado<sup>18</sup>. Esto va a depender tanto del número de equivalentes - de bromo que se empleen, como de las condiciones de reacción.

En la presente investigación se llevó a cabo una doble - bromación, entrando uno de los bromos en posición  $\alpha$  a cetona y el otro en posición para a un oxhidrilo fenólico, como se -

detalla más adelante.

Es de hacer notar que, en este caso, la reactividad de ambas posiciones reactivas es muy similar, ya que cuando se utilizó solamente 1 mol. de bromo se obtuvo mezcla de reacción.

La halogenación de anillos aromáticos no activados requiere la presencia de un catalizador. Las sustancias útiles para este fin son los ácidos de Lewis ( $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ , etc.), los cuales se conocen también como transportadores de halógenos o halogenóforos<sup>19</sup>.

En el caso de anillos aromáticos que poseen grupos oxhidrilo o metoxilo<sup>20</sup>, la reacción de halogenación puede llevarse a cabo sin catalizador.

OXAZINAS Y BENZOXAZINAS.- Los anillos heterocíclicos de 6 miembros que contienen un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y dos dobles ligaduras se conocen como oxazinas. Hay tres clases de oxazinas dependiendo de la posición del átomo de nitrógeno, ya que, por convención, el átomo de oxígeno ocupa la posición 1. Es decir, las oxazinas 1,2-, 1,3- y 1,4- conocidas también como ortoxazinas, meta-oxazinas y para-oxazinas.

Como en estos anillos hay un grupo metileno, o un grupo -NH, se indica, además, la posición de éstos.

Las benzoxazinas son compuestos que tienen un anillo bencénico fusionado al de una oxazina. El número de derivados de la 1,2,4H-benzoxazina es muy escaso, habiéndose descrito unos cuantos compuestos de este tipo, v.gr., la preparación de la 5,6,7,8-tetrafluoro-1,2,4H-benzoxazin-4-ona<sup>21</sup>.

## D I S C U S S I O N

Existen contados ejemplos de derivados del sistema de la 1,2,4H-benzoxazina<sup>22,23</sup>. Se ha descrito<sup>24</sup> la formación de la 7-nitro-3-fenil-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, I, a partir de la oximino-cetona II. En este caso, la formación del anillo heterocíclico involucra la eliminación de un grupo nitro, facilitando el otro grupo nitro el ataque nucleofílico.

Como se ve, el anterior es un caso sumamente especial, ya que requiere la presencia de dos grupos electro-captore en el anillo bencénico.

Por tanto, se consideró de interés estudiar la formación de una dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona (III ó IV) y, además, invertir la reactividad en el paso conducente a la ciclización. es decir, no emplear como intermediario un compuesto nitrado.

El análisis antitético para la formación de una benzoxazinona de este tipo indica que el oxígeno del anillo de la ortoxazina debe provenir del anillo bencénico, eliminándose el oxhidrilo de un grupo oximino. Esta ruta es de interés ya que compite contra una posible transposición de Beckmann<sup>25</sup>.

Con el fin de sintetizar la benzoxazinona III, se obtuvieron los intermediarios que enseguida se describen.

Se preparó el éter trimetílico del pirogalol<sup>7</sup>, V. Este, -

en su espectro de RMP, origina un sistema  $AB_2$  no simétrico<sup>26</sup> - centrado en 6.73 (3 H) y en 3.84 se observa una señal para los 3 metoxilos.

La 2,3,4-trimetoxi-butiropfenona, VI, se obtuvo al hacer - reaccionar el éter-trimetílico V con ácido butírico en presen- cia de ácido polifosfórico, siguiendo una técnica similar a la recientemente empleada para preparar otras alquil-trimetoxife-- nil-cetonas<sup>9</sup>. El compuesto VI,  $\nu_{\max}$  (KBr)  $1690\text{ cm}^{-1}$ , presenta en su espectro de RMP las siguientes señales: 0.95 (t,  $\text{CH}_3$ ), - 1.70 (sext.,  $\text{CH}_2$ ) y 2.88 (t,  $\text{CO-CH}_2$ ), las 3 con  $J=7\text{ Hz}$ ; picos - intensos en 3.86, 3.90 y 3.94 (1  $\text{OCH}_3$  c/u), y dobletes ( $J=8\text{ Hz}$ ) en 6.67 y 7.42 (1 H arom. c/u).

La 2-hidroxi-3,4-dimetoxi-butiropfenona, VII, se obtuvo por desmetilación selectiva de la 2,3,4-trimetoxi-butiropfenona, em- pleando HBr en AcOH. Compárese<sup>11</sup>. En su espectro IR se ob-- serva una banda en  $1630\text{ cm}^{-1}$  (CO quelatado, anillo de 6 miem-- bros); esta reducción en la frecuencia del carbonilo es simi-- lar a la encontrada en la 5-hidroxi-flavanona<sup>27</sup>. En su espec- tro de RMP, la señal correspondiente al oxhidrilo se localiza - en 12.75 (desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ ), los dobletes del sistema AB se localizan ahora en 6.46 y 7.56 ( $J=8.5\text{ Hz}$ ) y se observan - solo 2 señales de metoxilos (en 3.88 y 3.92). Los triplete - s y el sextuplete correspondientes al grupo propilo presentan des- plazamientos similares a los encontrados en el espectro de la -

trimetoxi-butirofenona VI.

El acetato de esta hidroxí-cetona, VIII, absorbe en el IR en 1778 (éster fenólico) y en 1687 (cetona). En su espectro de RMP, el doblete correspondiente a H-5 muestra un corrimiento paramagnético de 0.3 ppm al desaparecer la protección del oxhidri lo en para, en tanto que el metilo del acetoxilo aparece en - - 2.36.

Finalmente, se intentó nitrosar la hidroxí-cetona VII, con la idea de que la  $\alpha$ -oximino-cetona IX se ciclizara in situ a la correspondiente benzoxazinona, III. Se observó, sin embargo, que el compuesto VII presenta una reactividad muy especial ya que, en condiciones usuales de nitrosación<sup>28</sup>, se obtiene, por una parte, compuesto recuperado y, por otra, una compleja mezcla de reacción. Con el fin de entender las causas de esta reactividad, se sometió a nitrosación la 2,3,4-trimetoxi-butirofenona, VI. Se obtuvo, con buen rendimiento, la isonitroso-cetona X.  $\nu_{\max} 3250 \text{ cm}^{-1}$  (OH, grupo oximino<sup>29</sup>) y 1650 (C=O y C=N, cf. <sup>29</sup>). En su espectro de RMP se observan las señales del etilo (1.12, t, CH<sub>3</sub> y 2.44, c, CH<sub>2</sub>  $\alpha$  a oxima, ambas con J=7 Hz), tres señales de los metoxilos (3.82, 3.90 y 3.93) y dobletes en 6.73 y 7.65 (J=8.5 Hz, sist. AB). Finalmente, la señal del OH del grupo oximino se localiza en 8.33 y desaparece al agregar D<sub>2</sub>O.

Del comportamiento normal observado al nitrosar la 2,3,4--trimetoxi-butirofenona se dedujo que, en el caso de la hidroxicetona VII, es la presencia del grupo oxhidrilo lo que cambia la reactividad. Esto se comprobó al someter VII a bromación (1 mol de Br<sub>2</sub>), y obtener una mezcla de reacción. Cuando se emplearon 2 moles de bromo, se aisló, con buen rendimiento, el derivado dibromado XI. En su espectro IR se observa una banda de carbonilo quelatado (1630 cm<sup>-1</sup>), en tanto que en su espectro de RMP aparece ahora una señal simple en 7.73 (1 H arom.). El metino bromado da lugar a una señal en 4.96 en tanto que el CH<sub>2</sub> origina en 2.16 dos quintupletes casi superpuestos, indicando el diferente entorno de ambos protones. El triplete del metilo y los 2 picos de los metoxilos se localizan en 1.06, 3.91 y - 4.05, respectivamente.

Como se ve, el oxhidrilo libre en el compuesto VII, activa al anillo aromático, creando otra posición reactiva (C-5) además de la posición  $\alpha$  a la cetona.

Esto indujo a ensayar la formación directa del heterociclo, es decir, que la ciclización sea inmediata a la reacción de nitrosación e isomerización. Dado que al nitrosar la 2,3,4-trimetoxi-butirofenona no se observó formación concomitante de la benzoxazinona correspondiente, III, se cambió el patrón de sustitución en el anillo bencénico, ensayando la reactividad de la 2,4,5-trimetoxi-butirofenona, XII. Esta molécula tiene la ven-

taja de que, además de tener funcionalizada la posición 2, lo cual es indispensable, tiene libre la posición 3, no quedando tan impedido el metoxilo en 2.

En efecto, al nitrosar el compuesto XII, se aisló, además de la iso-nitroso-cetona XIII, la nitroso-cetona XIV y la benzo<sub>z</sub>axinona deseada, IV. El aislamiento de la nitroso-cetona es muy raro, ya que, de ordinario, este tipo de compuestos se isome<sub>r</sub>iza al grupo oximino, tanto en medio ácido como básico. En el espectro IR del compuesto XIV, no hay banda de OH, observándose absorción en  $1670 \text{ cm}^{-1}$  (cetona). En su espectro de RMP, la señal del metino base del grupo nitroso se localiza en 6.42, en tanto que el metileno origina un multiplete en 2.06. Se observan señales simples en 3.85, 3.94 y 3.97 (1 OCH<sub>3</sub> c/u) y en 6.50 y 7.46 (Hs arom. aislados), y un triplete (J=7 Hz) en 1.04 (CH<sub>3</sub>).

Al isomerizarse el compuesto anterior, se forman los isóme<sub>r</sub>os syn y anti correspondientes a la oximino-cetona XIII. En el espectro IR de la mezcla isomérica se observan bandas de absorción en 3265 (OH) y 1645 (C=O y C=N), en tanto que el espectro de RMP muestra, en la zona de protones aromáticos, 4 señales simples: en 6.43 y 6.45 (Hs meta) y en 6.98 y 7.41 (Hs orto al carbonilo). Los grupos metileno originan cuadrupletes (J=7) en 2.40 y 2.64, mientras que los metilos de ambos isóme<sub>r</sub>os dan lugar a un solo triplete en 1.11 (J=7 Hz). Los 6 metoxilos originan 5 señales entre 3.70 y 3.91. Se observan

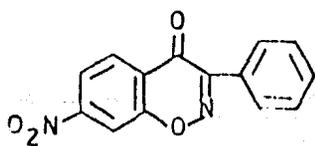
también señales anchas en 2.02 y 8.23 que desaparecen con D<sub>2</sub>O -  
(1 OH c/u).

Finalmente, la formación de la 3-etil-6,7-dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, IV, puede ocurrir a partir de la nitroso-cetona XIV o del isómero anti de la isonitroso-cetona XIII. La benzoxazinona IV,  $\nu_{\max}$  1650, muestra en su espectro de RMP sólo 2 picos de metoxilos (en 3.95 y 4,00) y señales sencillas en 6.80 y 7.33 (H-8 y H-5, respectivamente). Es de hacer notar el corrimiento paramagnético que presenta la señal correspondiente a H-8 debido a la formación del heterociclo. Igual tipo de corrimiento se observa en el cuádruplete del metileno y en el triplete del metilo, los cuales se localizan ahora en 2.80 y 1.26, respectivamente.

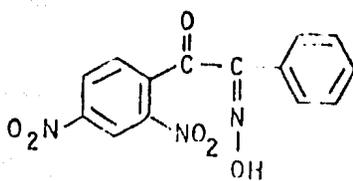
Dada la novedad del heterociclo y como confirmación plena de la estructura del compuesto IV, se determinó su espectro de RM de <sup>13</sup>C. De las 12 señales correspondientes a los 12 átomos de carbono de la molécula, 8 provienen de carbonos sp<sup>2</sup>. Entre éstas, hay 2 dobletes (en 97.41 y 103.03) provenientes de C-8 y C-5 (C unidos a H) y señales simples en 113.09, 148.28, 156.49, 159.51, 161.23 y 166.75. El singulete de 113.09 corresponde a C-4a ya que no está unido a heteroátomo. Las señales en 148.28, 156.49 y 159.51 corresponden a C-6, C-7 y C-8a, ya que C-6 y C-7 tienen metoxilo en orto y C-8a no. Las señales más desplazadas del espectro, en 161.23 y 166.75, corresponden a

los carbonos unidos con doble ligadura a heteroátomo, es decir C-3 y C-4. Además de las anteriores, aparecen en el espectro - señales con bajo desplazamiento químico que son las del etilo - (10.95, c, CH<sub>3</sub> y 22.34, t, CH<sub>2</sub>) y las de los metoxilos (cuarte - tos en 56.40 y 56.62).

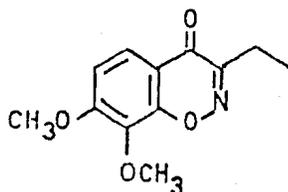
F O R M U L A S



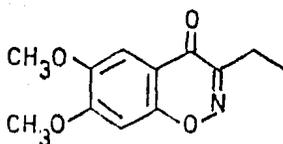
I



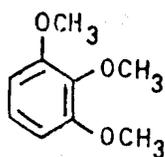
II



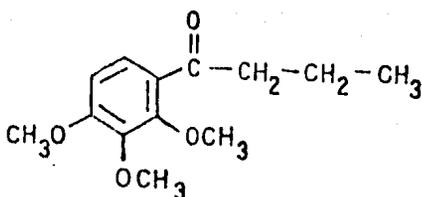
III



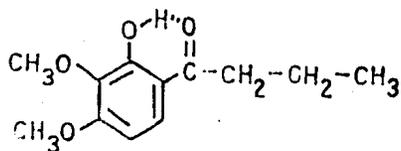
IV



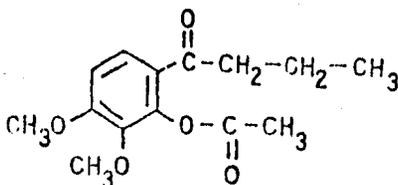
V



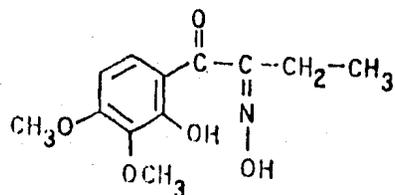
VI



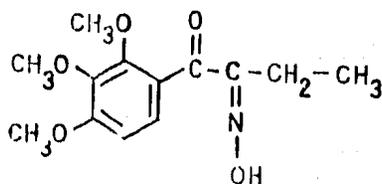
VII



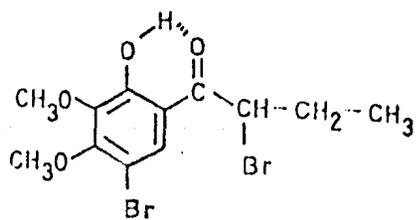
VIII



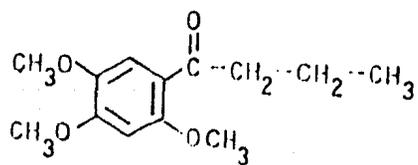
IX



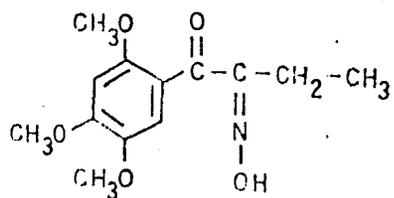
X



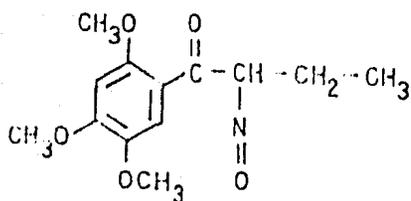
XI



XII



XIII



XIV

## PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro - Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de RMP - fueron determinados en  $\text{CDCl}_3$  en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando TMS como referencia interna. Los espectros de RMC - fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, por el - Quím. Jorge Cárdenas, a quien también damos las gracias por su discusión espectroscópica, en un espectrómetro Varian FT-80 A, - en  $\text{CDCl}_3$ , tomando como línea de referencia la del TMS. Los es- pectros de masas fueron determinados en el mismo Instituto, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

1,2,3-Trimetoxi-benceno, V.- Se preparó por el método des- crito pero la mezcla de reacción se extrajo con hexano. El - producto crudo se lavó con pentano y se recristalizó de - - - - MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ . P.f. 45-47°. RMP ( $\delta$ ) 6.73, m, 3 H arom. y 3.84, s,  $\text{OCH}_3$ .

2,3,4-Trimetoxi-butirolfenona, VI.- A 70 g de ác. polifos- fórico se agregó una mezcla de 10 g del éter trimetílico del pi rogalol, V, y 7.62 ml de ác. butírico. La mezcla de reacción se calentó (baño de Silicón) a 50°, en condiciones anhidras y - con agitación, durante 3 h. Se dejó a T.A. durante 2 h y se - vertió poco a poco en 500 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  fría. Se separó un aceite blanco que se extrajo con éter, lavó con sol. de  $\text{NaHCO}_3$  y con sol. salina. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., evaporó el éter y desti lo fraccionadamente al vacío. Se obtuvieron 11.8 g de un - - -

aceite ligeramente amarillo, p.e. 152°/5 Torr.  $\nu_{\max}$  (KBr) - 1690  $\text{cm}^{-1}$ . RMP ( $\delta$ ) 0.95 (t,  $\text{CH}_3$ ), 1.70 (sext.,  $\text{CH}_2$ ) y 2.88 (t,  $\text{CO-CH}_2$ ). P. M. calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , 238. Encontrado,  $\text{M}^+$  238;  $m/z$  195 ( $\text{Ar-CO}^+$ , 100%).

2-Hidroxi-3,4-dimetoxi-butiropfenona, VII.- A una solución de 11.8 g de 2,3,4-trimetoxi-butiropfenona en 165 ml de AcOH se agregaron 37 ml de una solución saturada de HBr (g) en AcOH. El HBr anhidro se obtuvo por bromación de tetralina<sup>30,31</sup>. La mezcla homogénea se dejó a T. A. durante 6.5 h. Se vertió, lentamente y con agitación, en 1500 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  fría. Se obtuvieron 9 g de hojuelas color crema con pf 55-56°. Se recristalizó de  $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ , pf 56-57°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1630  $\text{cm}^{-1}$  (CO quelatado). RMP ( $\delta$ ) dobletes en 6.46 y 7.56 (Hs arom.) y singulete en 12.75 (OH). P.M. calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ , 224. Encontrado,  $\text{M}^+$  224;  $m/z$  181 ( $\text{Ar-CO}^+$ , 100%).

$\alpha$ -Oximino-2,3,4-trimetoxi-butiropfenona, X.- Este compuesto se preparó por nitrosación de 6 g de 2,3,4-trimetoxi-butiropfenona, empleando nitrito de metilo y HCl (g), siguiendo una técnica similar a la descrita<sup>28</sup> para nitrosar propiropfenona. Se emplearon 8.32 g de  $\text{NaNO}_2$  y las cantidades proporcionales de los demás reactivos. Terminada la reacción, a la solución etérea se le agregó NaOH al 10%, separándose un aceite espeso. Se decantó y el aceite residual se disolvió en cloroformo, se lavó con solución salina, secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.) y se evaporó el disolvente en

Rotavapor. El semisólido obtenido se purificó por cristalización de benceno-hexano, obteniendo un sólido cristalino que funde a 140-141°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 3250 (OH) y 1650 (C=O y C=N). RMP ( $\delta$ ) 1.12, t, CH<sub>3</sub> y 2.44, c, CH<sub>2</sub>. P. M. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N, - 267. Encontrado, M<sup>+</sup> 267; m/z 195 (Ar-CO<sup>+</sup>, 100%).

$\alpha$ , 5-Dibromo-2-hidroxi-3,4-dimetoxi-butirofenona, XI.- A

una solución calentada a reflujo de 1 g de 2-hidroxi-3,4-dimetoxi-butirofenona en 3 ml de CHCl<sub>3</sub> se le agregó, gota a gota y agitando, una solución de 0.47 ml de Br<sub>2</sub> en 2 ml de CHCl<sub>3</sub>, y se continuó el calentamiento durante 10 min. La mezcla de reacción se lavó con sol. de NaHSO<sub>3</sub> y con sol. salina. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh. y se evaporó en Rotavapor. Se obtuvo un sólido amarillo al cual se le agregó 1 ml de MeOH y filtró en atm. de N<sub>2</sub>. Se obtuvieron 1.4 g de cristales con pf 65-66°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1630 cm<sup>-1</sup> (CO quelatado). RMP ( $\delta$ ) 4.96, t, metino bromado; 7.73, s, H arom. y 12.20, s, OH. P. M. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>, 382. Encontrado, M<sub>1</sub><sup>+</sup> 380, M<sub>2</sub><sup>+</sup> 382, M<sub>3</sub><sup>+</sup> 384; m/z 259, 100% y 261, 90.7% (Ar-CO<sup>+</sup>).

2,4,5-trimetoxi-butirofenona, XII.- Se preparó de manera similar a la cetona VI (Vide supra), observando durante la reacción los siguientes cambios de color: amarillo, ámbar y verde muy obscuro. La mezcla de reacción se vertió en agua fría y talló eficazmente hasta obtener sólido. El sólido blanco se filtró y lavó con agua hasta pH neutro. Cristalizado de - - -

MeOH-H<sub>2</sub>O fundió a 76-77.5°. Descrito<sup>32</sup>, 78.5-80° (recristaliza do de metil-ciclohexano y obtenido por otro método).  $\nu_{\max}$  (KBr) 1640 cm<sup>-1</sup> (CO). RMP ( $\delta$ ) 0.97, t, CH<sub>3</sub>; 1.71, sext., CH<sub>2</sub>; 2.95, t, CO-CH<sub>2</sub>; 6.57, s y 7.48, s (Hs arom. aislados). P. M. - calc. para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, 238. Encontrado, M<sup>+</sup> 238; m/z 195 (Ar-CO<sup>+</sup>, 100%).

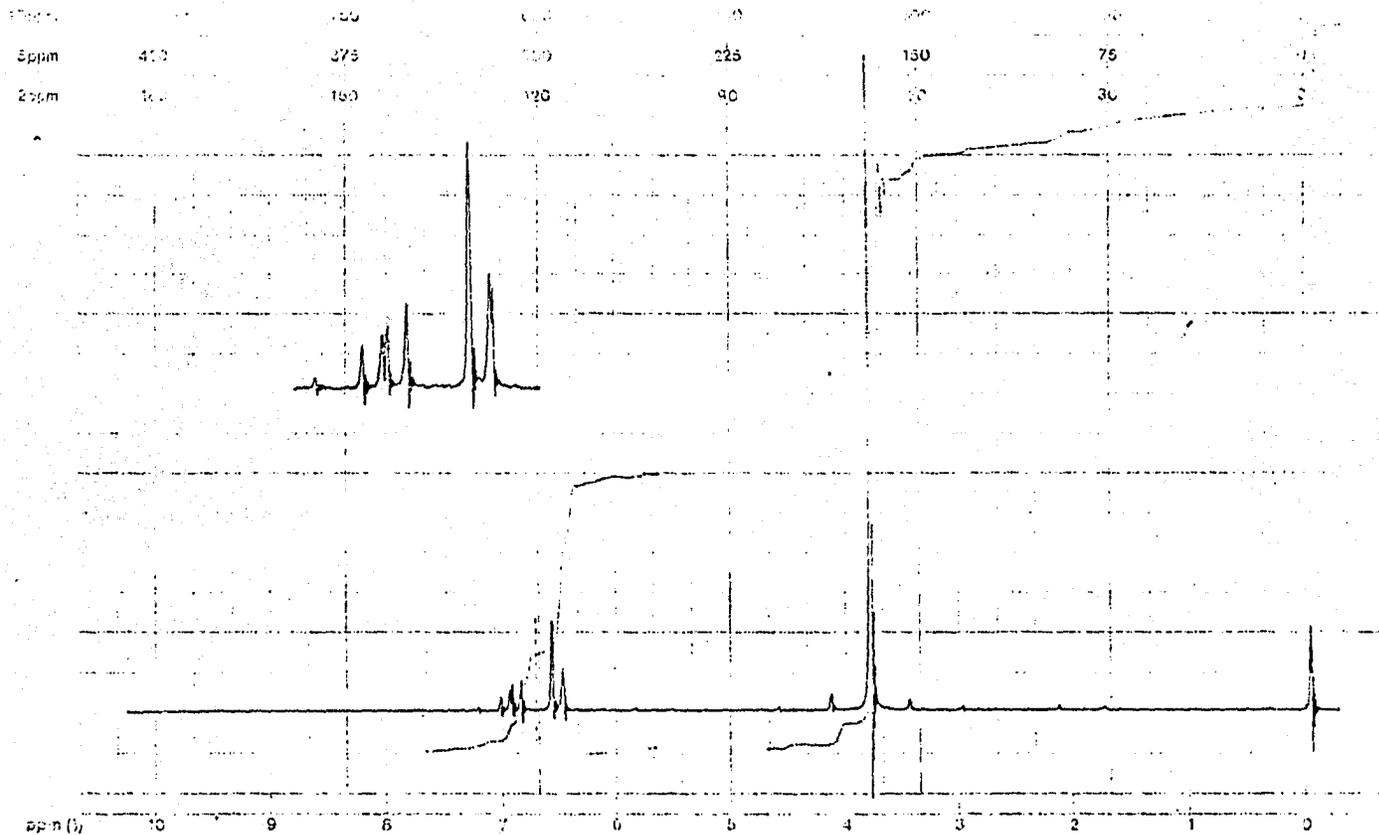
Nitrosación de la 2,4,5-trimetoxi-butiropfenona.- La nitrosación se llevó a cabo de manera similar a la empleada para preparar el compuesto X. Durante la reacción se formó un sólido de color rojo-ladrillo, el cual se filtró. Parte del sólido fue soluble en NaOH al 10%, quedando una tercera parte sin disolver, la cual fundió a 123-131°. Por cristalización de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH se obtuvieron cristales blancos con pf 137-138°. Este compuesto se identificó como  $\alpha$ -nitroso-2,4,5-trimetoxi-butiropfenona, XIV.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1670 cm<sup>-1</sup> (CO). RMP ( $\delta$ ) 6.42, m, metino base del -N=O. P. M. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N, 267. Encontrado, M<sup>+</sup> 267; m/z 195 (Ar-CO<sup>+</sup>, 100%).

De la solución en NaOH al 10% se separó por reposo un sólido que se filtró. Cristalizado de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, se obtuvo en forma de agujas blancas que funden a 204°. Se identificó como 3-etil-6,7-dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, IV.  $\nu_{\max}$  (KBr) - 1650 cm<sup>-1</sup> (CO). RMP ( $\delta$ ) 1.26, t, CH<sub>3</sub>; 2.80, c, CH<sub>2</sub>; 3.95, s, y 4.00, s (1 OCH<sub>3</sub> c/u); 6.80, s y 7.33, s (Hs arom.). P.M. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>N, 235. Encontrado, M<sup>+</sup> 235; m/z 180 (M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CN, 100%).

El filtrado alcalino se aciduló con HCl dil. (1:1), frío, separándose un sólido que se lavó hasta pH neutro. P. f. 122--130°, mezcla de oximas syn y anti de la  $\alpha$ -oximino-2,4,5-trimetoxi-butirofenona, XIII.  $\nu_{\max}$  (KBr) 3265 (OH) y 1645 (CO). RMP ( $\delta$ ) muestra las señales de ambas oximas isómeras: 2.40 y 2.64 (cuadrupletes, 1 CH<sub>2</sub> c/u); 7.41 y 6.98 (simples, Hs orto al carbonilo). P. M. calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N, 267. Encontrado, M<sup>+</sup> 267; m/z 195 (Ar-CO<sup>+</sup>, 100%).

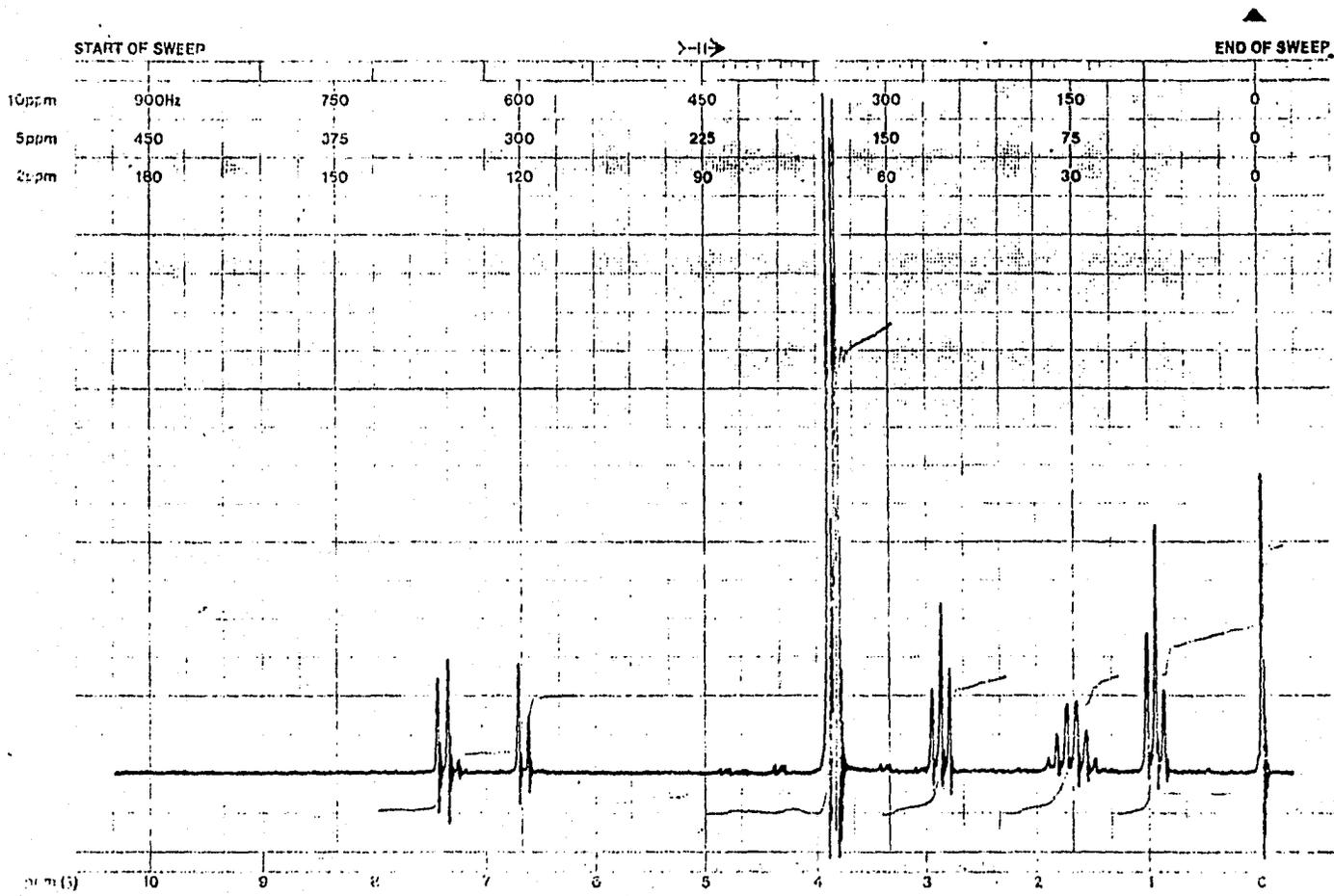
**E S P E C T R O G R A M A S**

START ON 1000



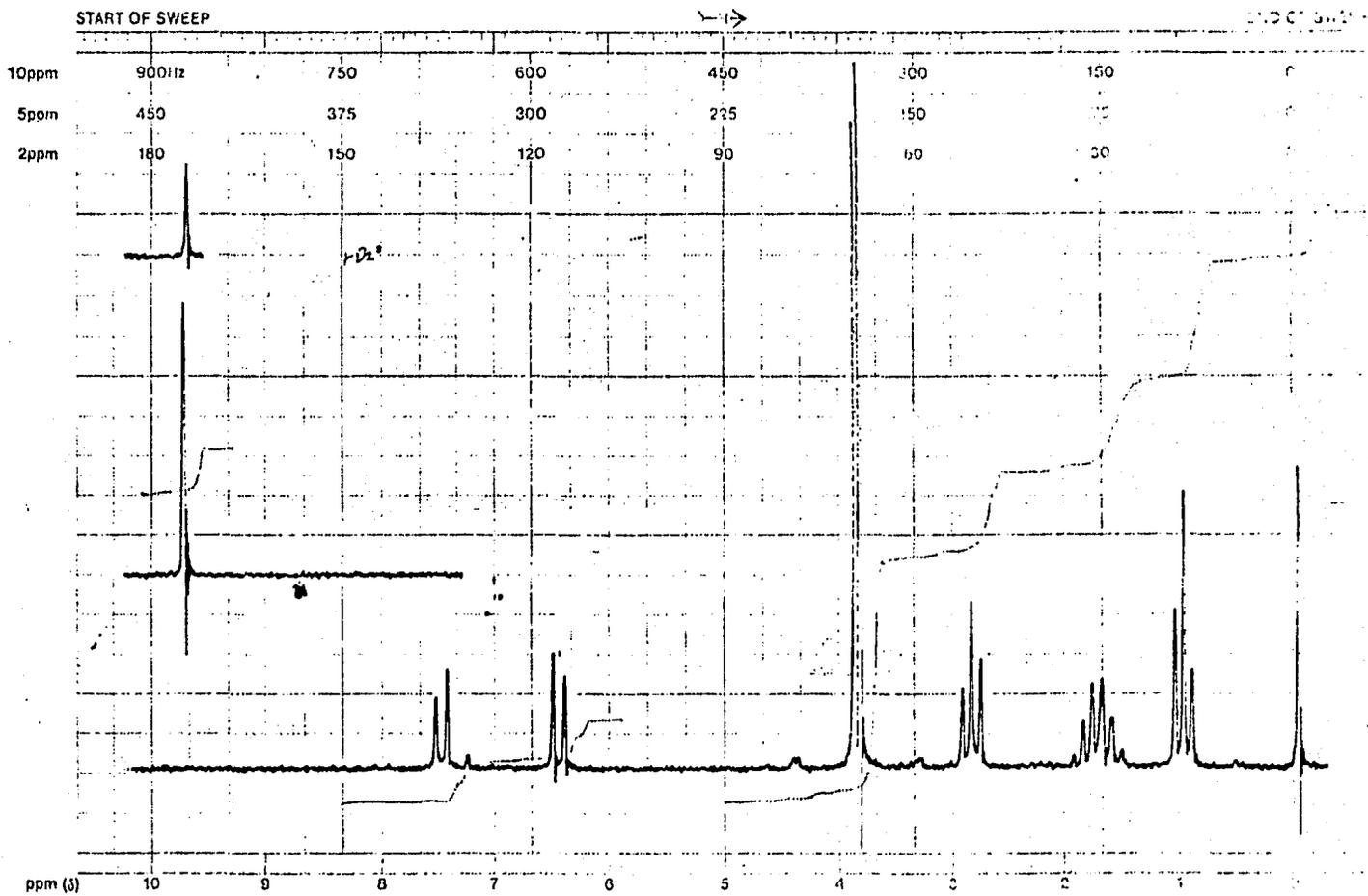
F 1000 MHz NMR SPECTROMETER

1,2,3-Trimetoxi-benceno, V.



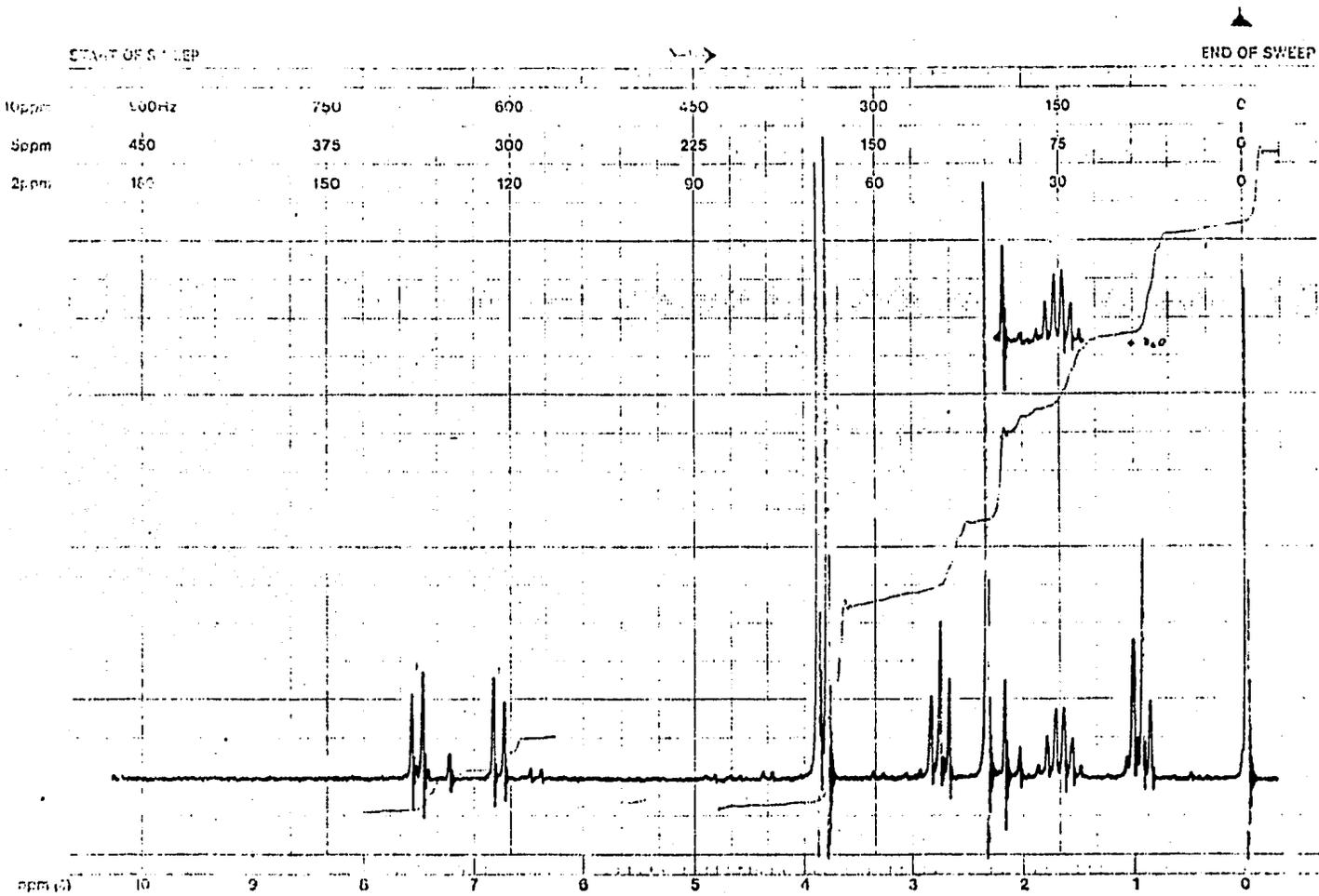
EM-30190 MHz NMR SPECTROMETER

2,3,4-Trimetoxi-butirofenona, VI.

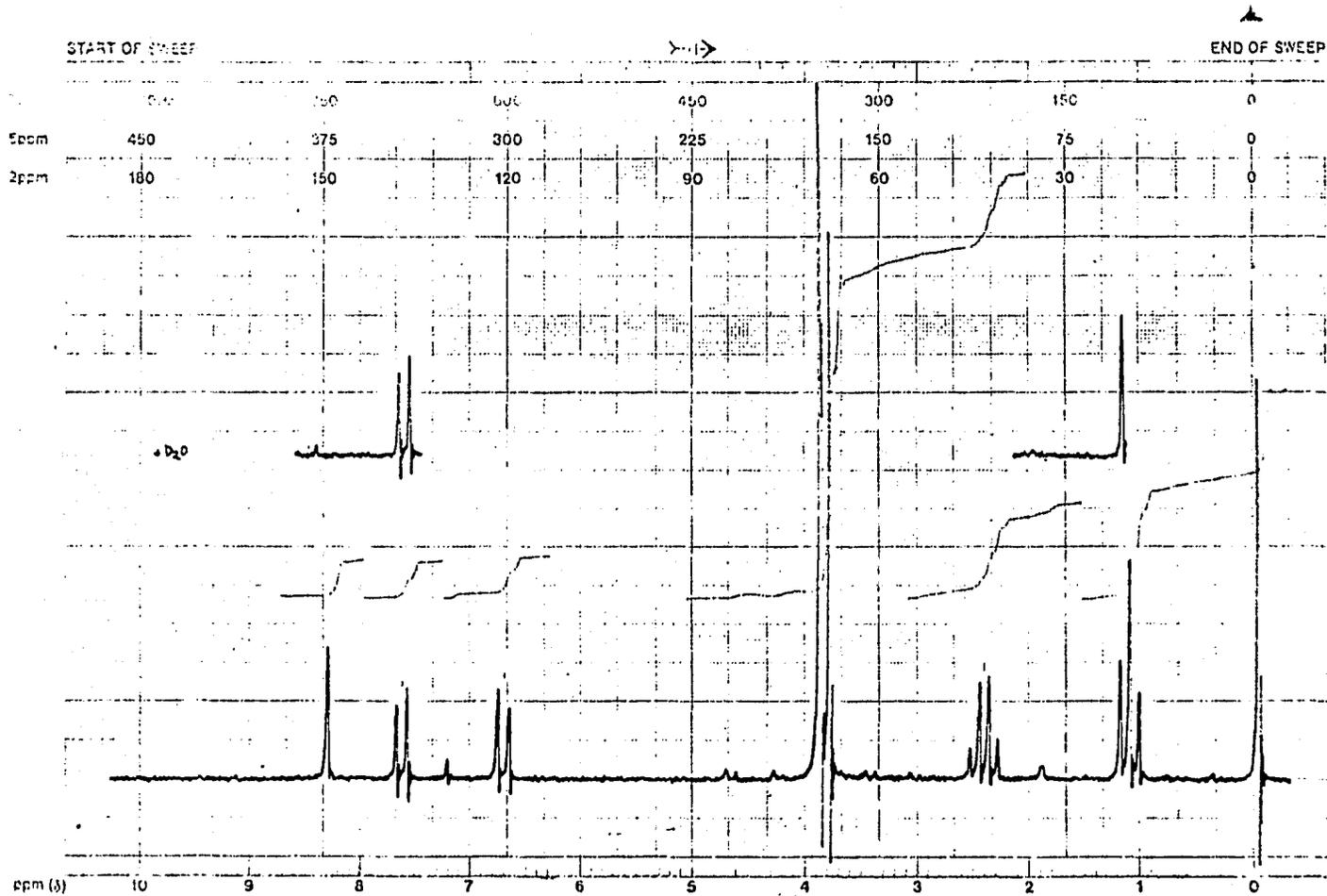


UM 350 9 MHz NMR SPECTROSCOPY

2-Hidroxi-3,4-dimetoxi-butirofenona, VII.

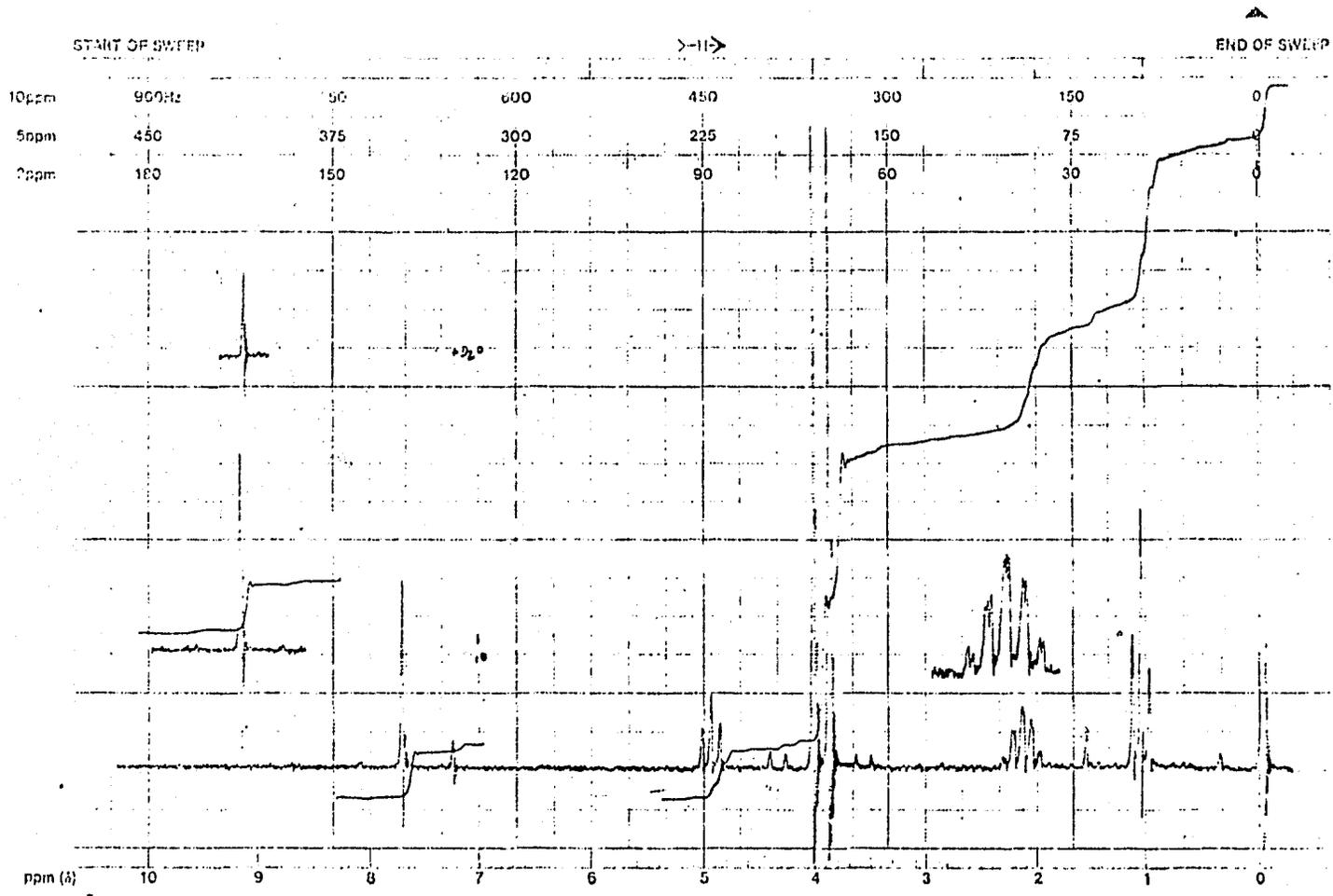


2-Acetoxy-3,4-dimethoxy-butirofenona, VIII.



EM-300 60 MHz NMR SPECTROMETER

$\alpha$ -Oximino-2,3,4-trimethoxybutyrofenona, X.



EM-600 90 MHz NMR SPECTROMETER

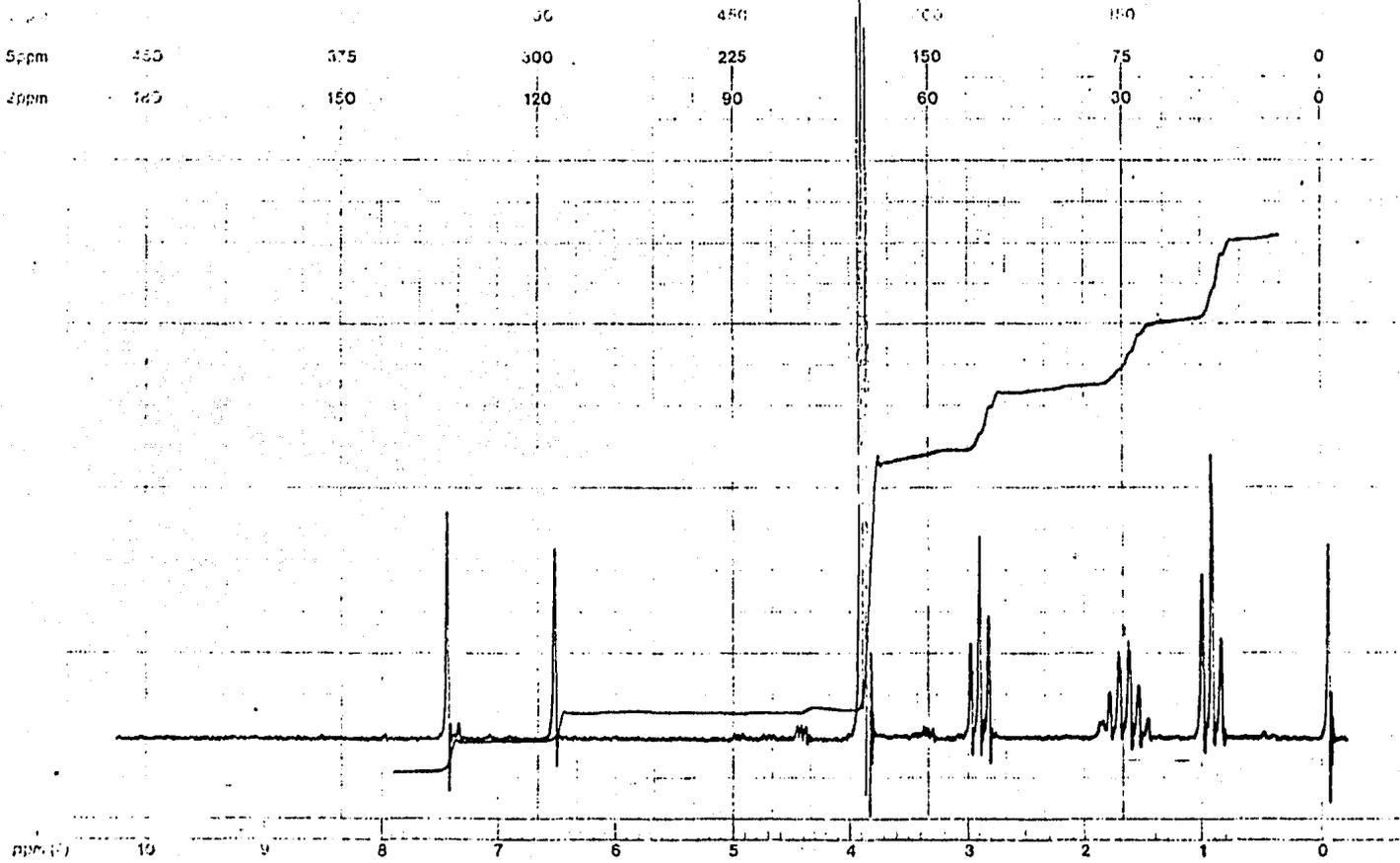
$\alpha$ , 5-Dibromo-2-hidroxi-3,4-dimetoksi-butirofenona, XI.



START OF SWEEP

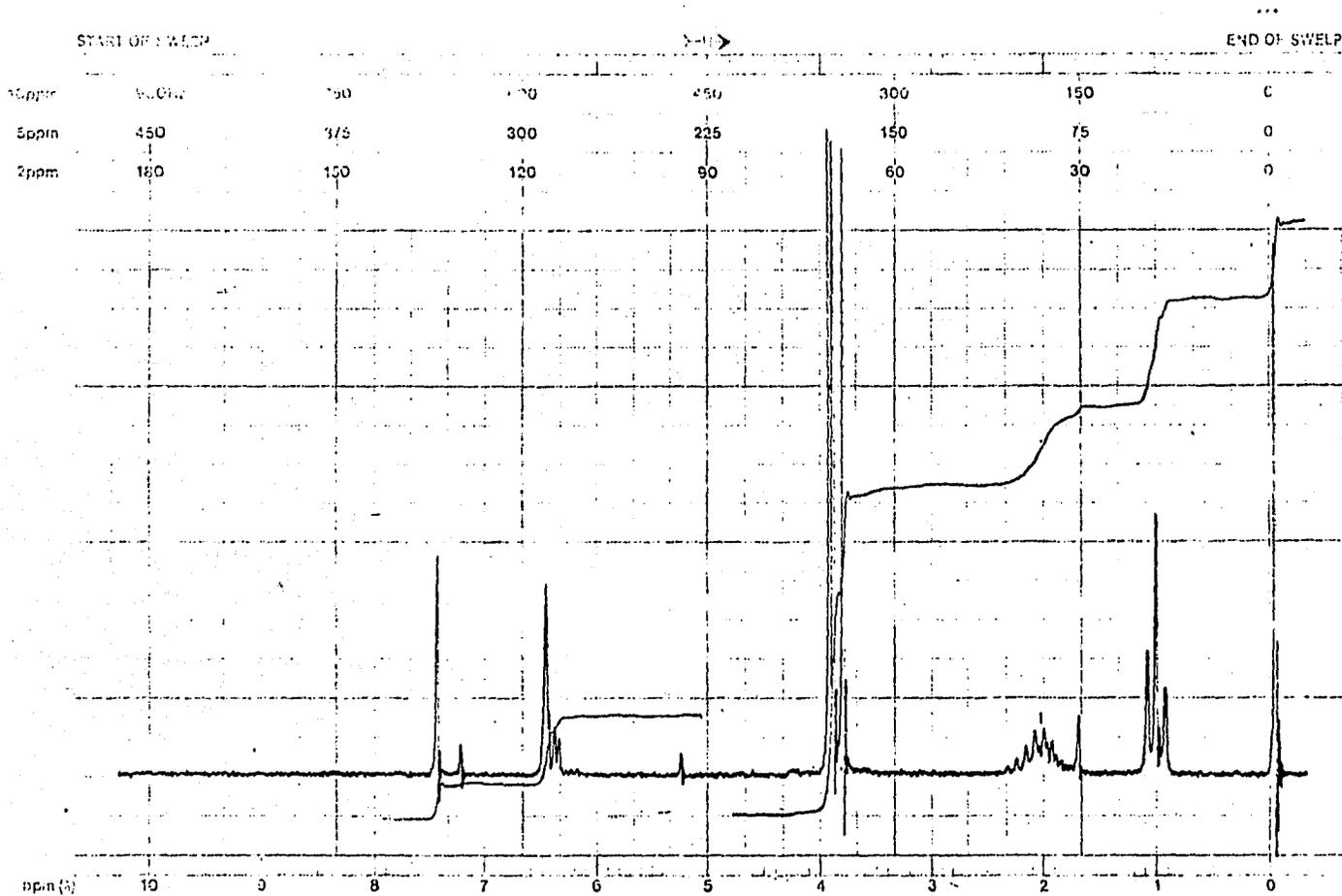
→

END OF SWEEP



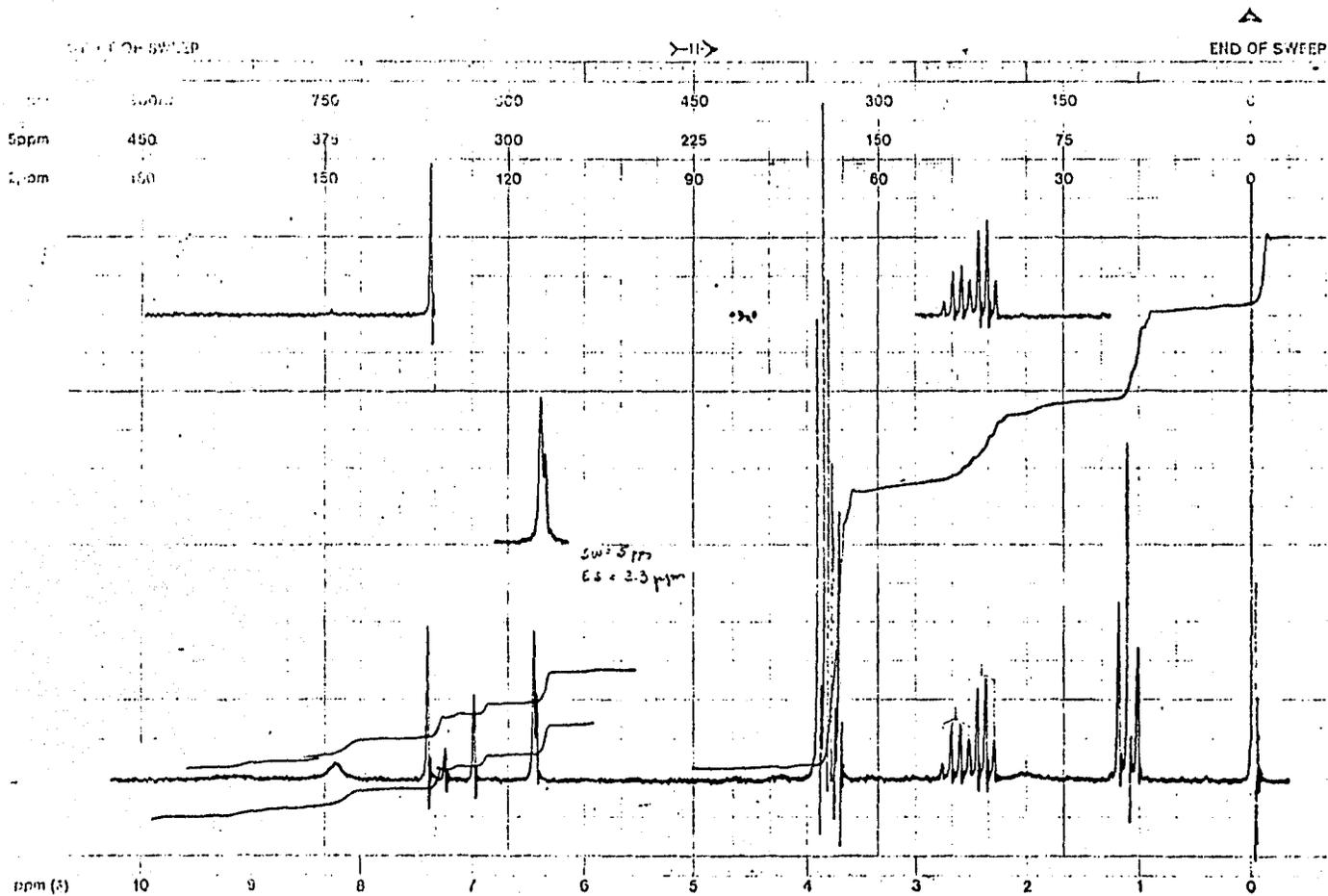
FM-3000 MARS NMR SPECTROMETER

2,4,5-Trimetoxi-butirofenona, XII.



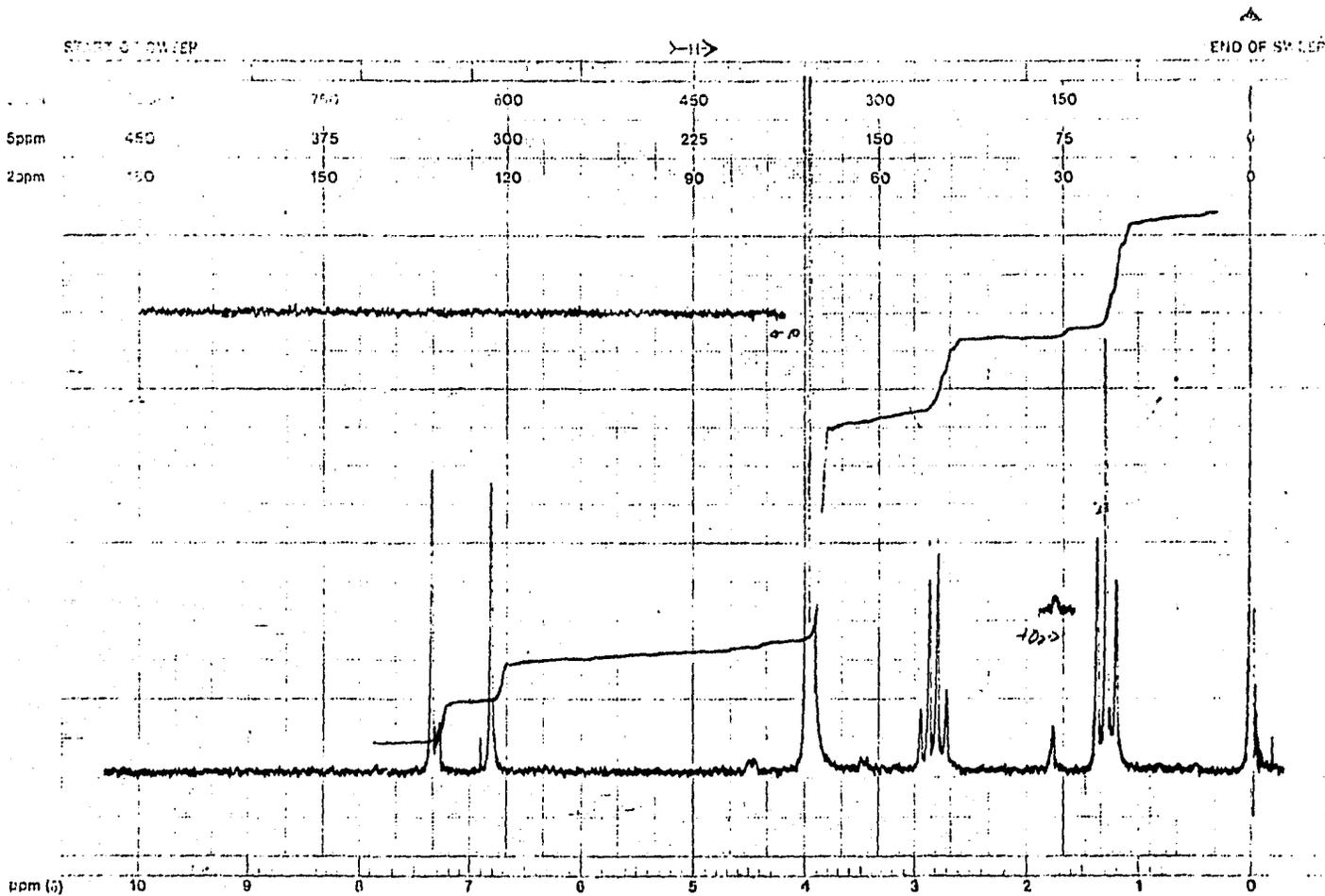
EM-300 50 MHz NMR SPECTROMETER

$\alpha$ -Nitroso-2,4,5-trimethoxy-butirofenona, XIV.



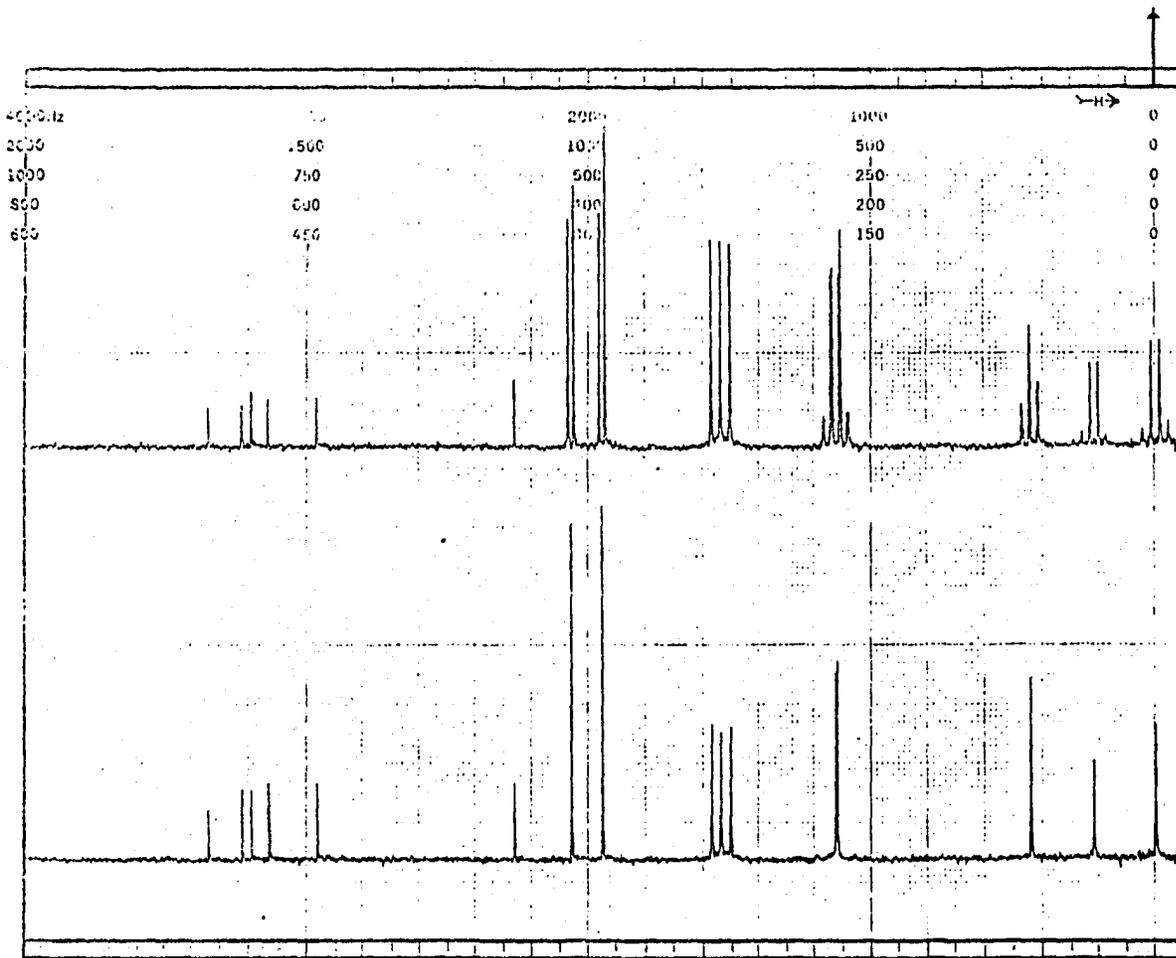
EM-390 100 MHz NMR SPECTROMETER

$\alpha$ -Oximino-2,4,5-trimethoxybutiropfenona, XIII.



EM-390 1H-NMR SPECTROMETER

3-Etil-6,7-dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, IV



FT-80A SPECTRUM NO. \_\_\_\_\_

OPERATOR \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

NUCLEUS \_\_\_\_\_ FREQUENCY \_\_\_\_\_

SYNTHESIZER SETTING \_\_\_\_\_

EXPERIMENT NAME \_\_\_\_\_

FILE NAME \_\_\_\_\_

SAMPLE \_\_\_\_\_

LOCK  INTERNAL  EXTERNAL

LOCK SIGNAL \_\_\_\_\_

SPIN RATE \_\_\_\_\_ rps. TEMP \_\_\_\_\_ °C

INSERT \_\_\_\_\_ mm

ACQUISITION

SPECTRAL WIDTH (SW) \_\_\_\_\_ Hz

NO. OF TRANSIENTS (NT) \_\_\_\_\_

ACQUISITION TIME (AT) \_\_\_\_\_ sec

PULSE WIDTH (PW) \_\_\_\_\_ sec

PULSE DELAY (PD) \_\_\_\_\_ sec

DATA POINTS (DP) \_\_\_\_\_

TRANSMITTER OFFSET (TO) \_\_\_\_\_

HIGH FIELD \_\_\_\_\_ LOW FIELD \_\_\_\_\_

RECEIVER GAIN (RG) \_\_\_\_\_

DECOUPLER MODE (DM) \_\_\_\_\_

DECOUPLER OFFSET (DO) \_\_\_\_\_

NOISE BANDWIDTH (NB) \_\_\_\_\_ kHz

ACQUISITION MODE (AM) \_\_\_\_\_

DISPLAY

SENS. ENHANCEMENT (SE) \_\_\_\_\_ sec

WIDTH OF PLOT (WP) \_\_\_\_\_ Hz

END OF PLOT (EP) \_\_\_\_\_ Hz

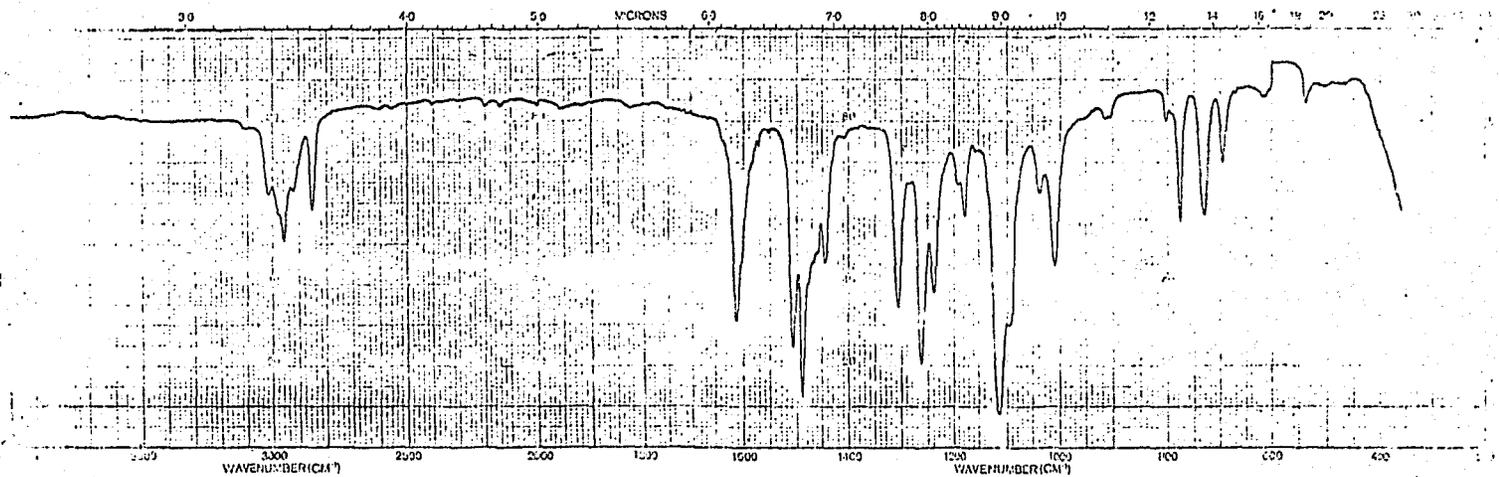
WIDTH OF CHART (WC) \_\_\_\_\_ Hz

END OF CHART (EC) \_\_\_\_\_ Hz

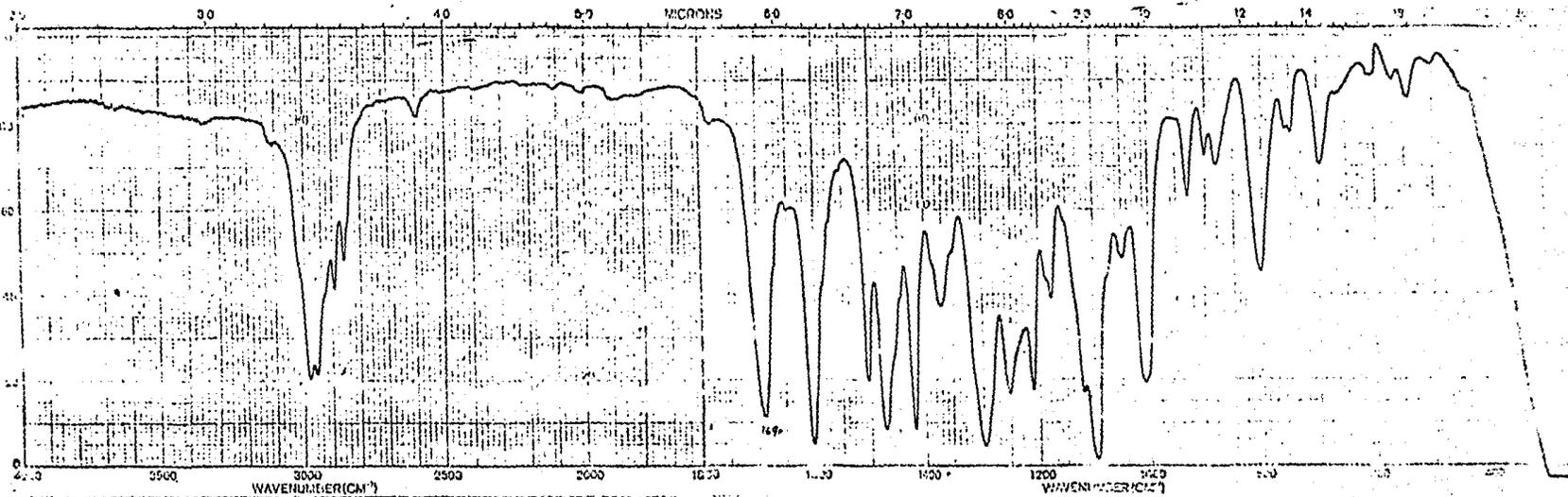
VERTICAL SCALE (VS) \_\_\_\_\_

REFERENCE LINE (RL) \_\_\_\_\_

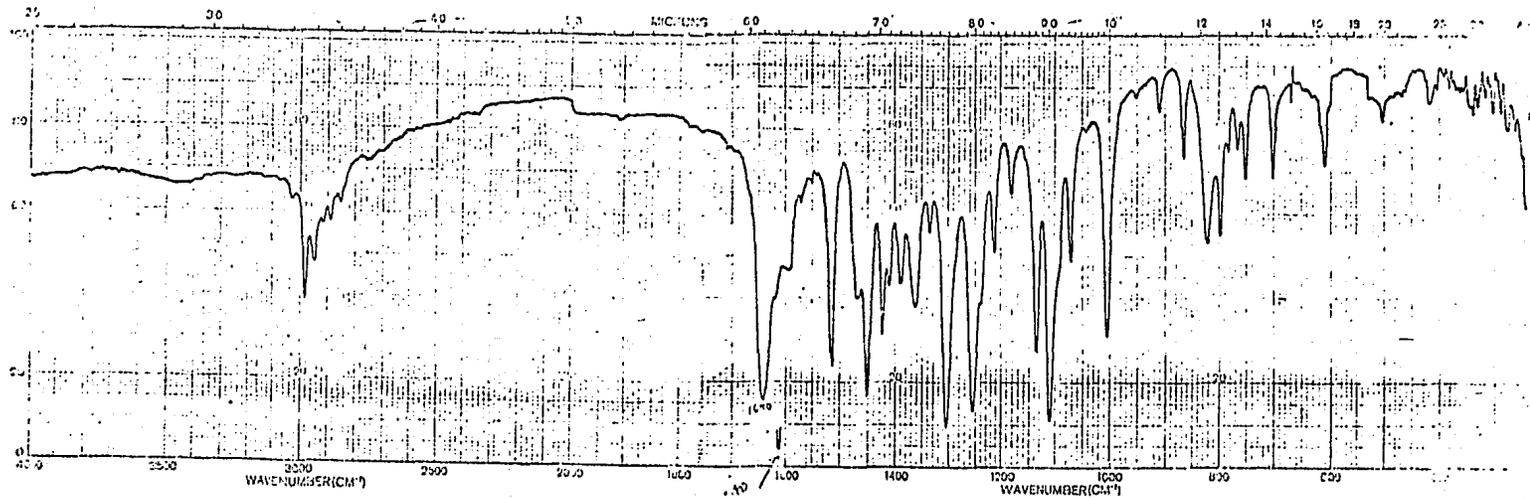
3-Etil-6,7-dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, IV



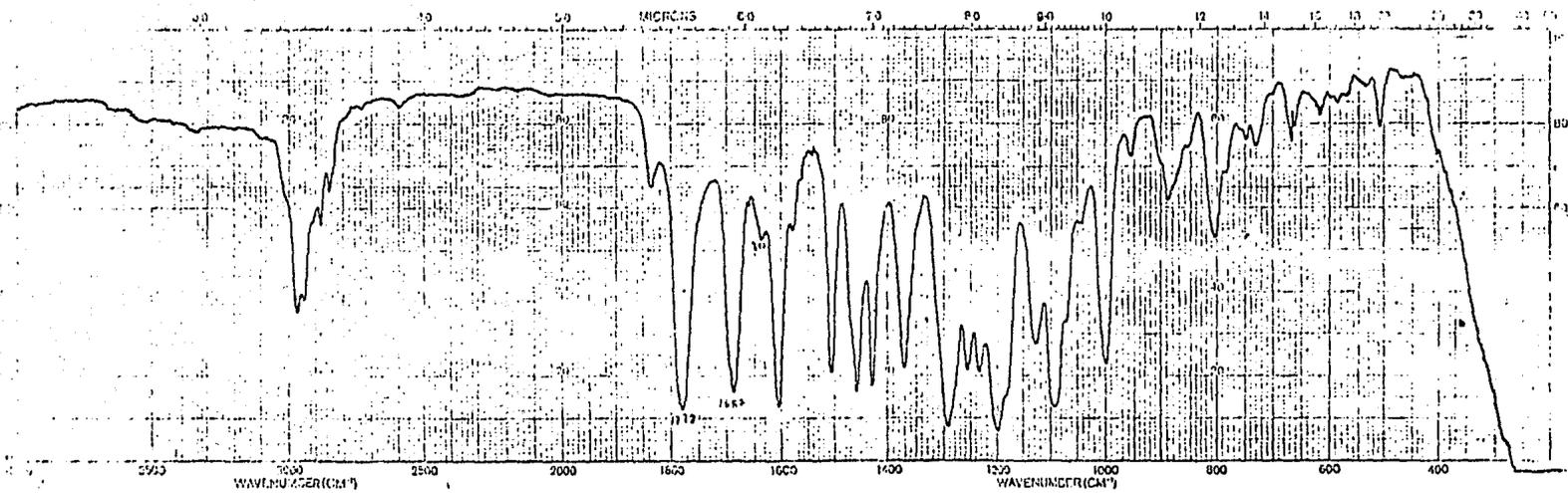
1,2,3-Trimetoxi-benceno, V.



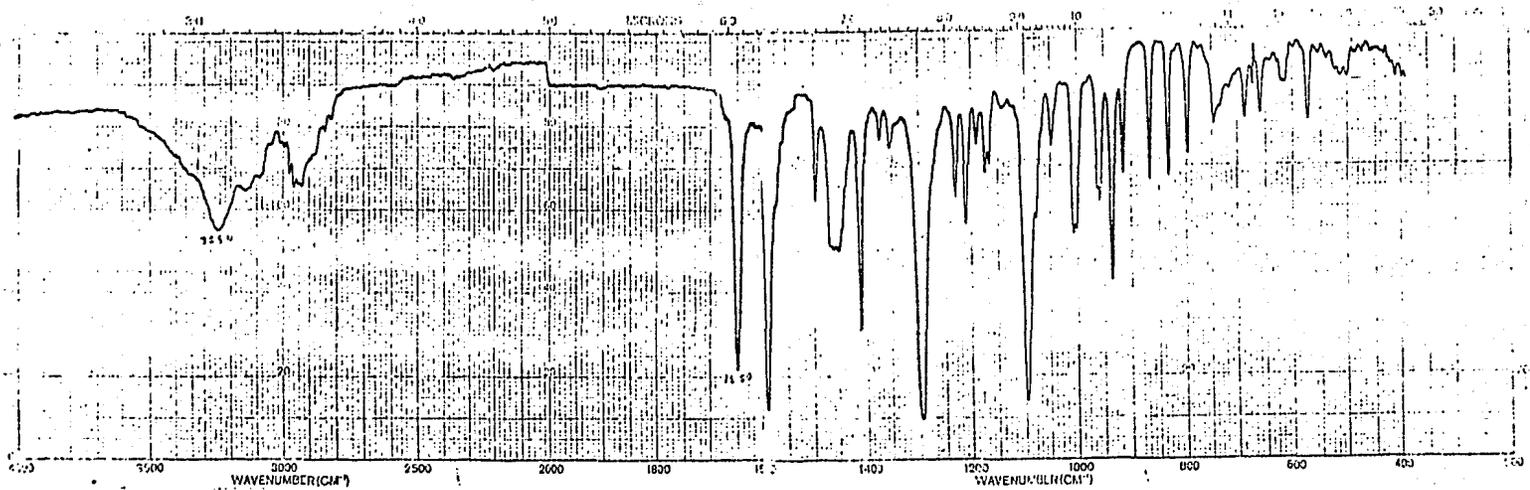
2,3,4-Trimetoxi-butirofenona, VI.



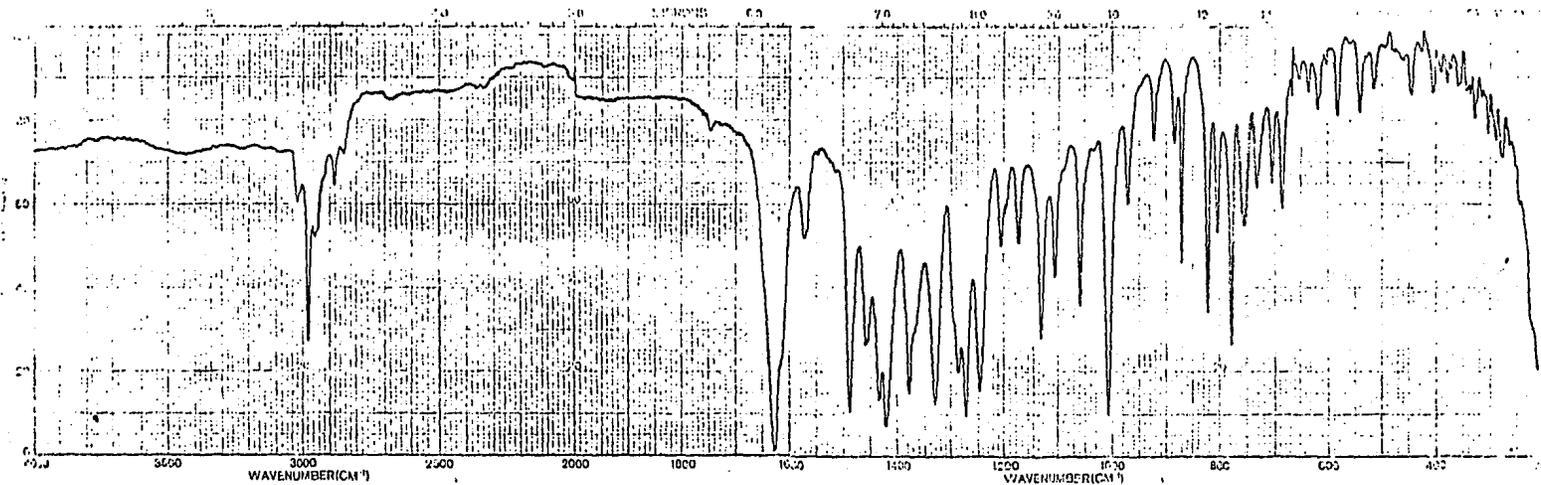
2-Hidroxi-3,4-dimetoksi-butirofenona, VII.



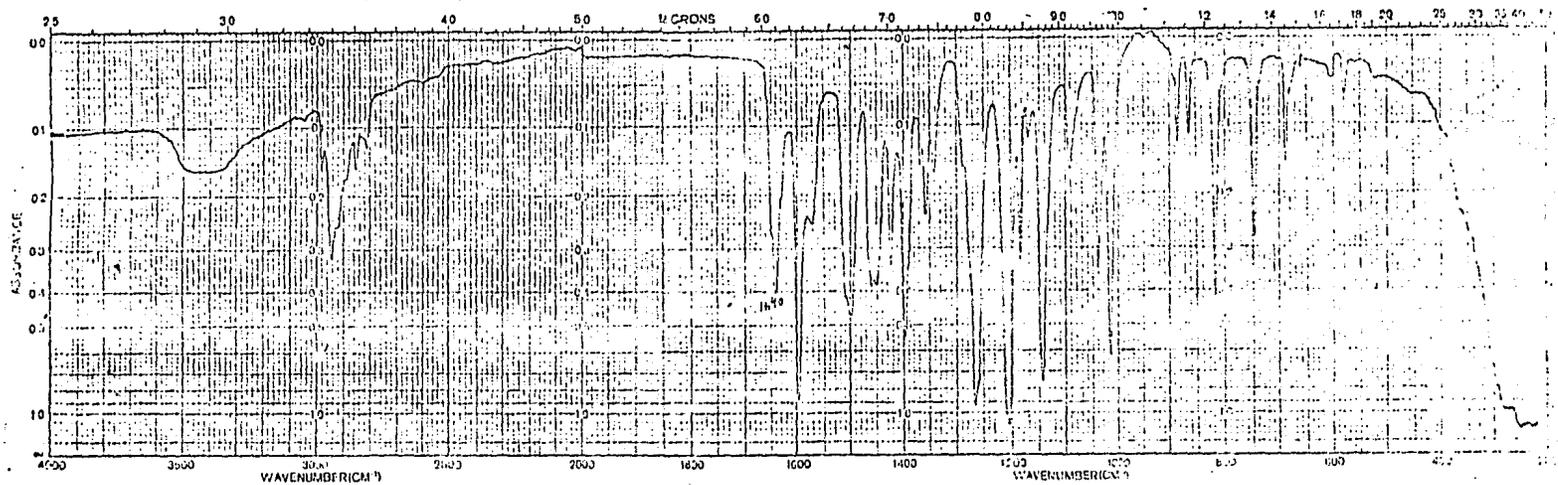
2-Acetoxy-3,4-dimethoxybutyrofenona, VIII.



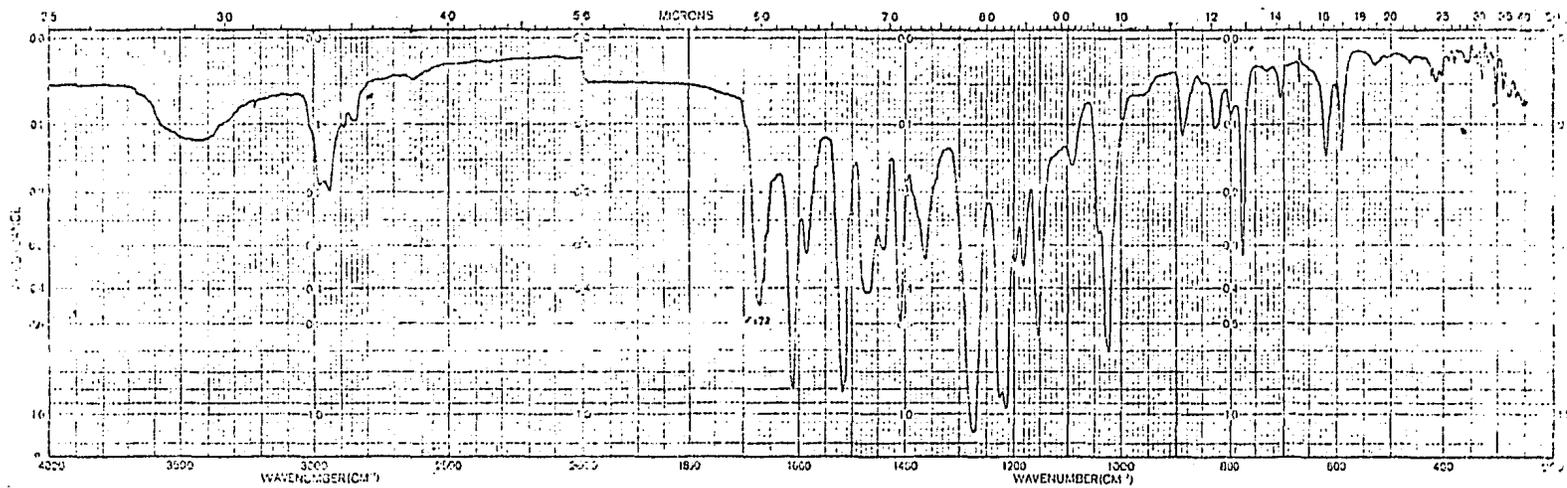
$\alpha$ -Oximino-2,3,4-trimethoxybutyrofenona, X.



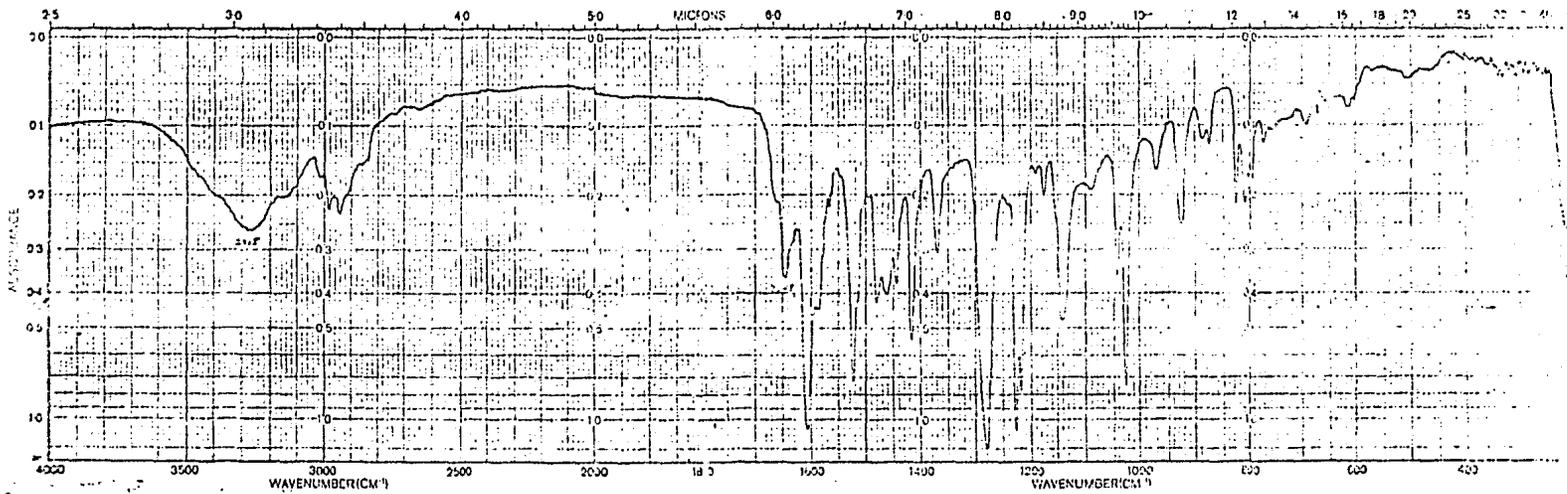
$\alpha$ ,5-Dibromo-2-hidroxi-3,4-dimetoksi-butiro  
fenona, XI.



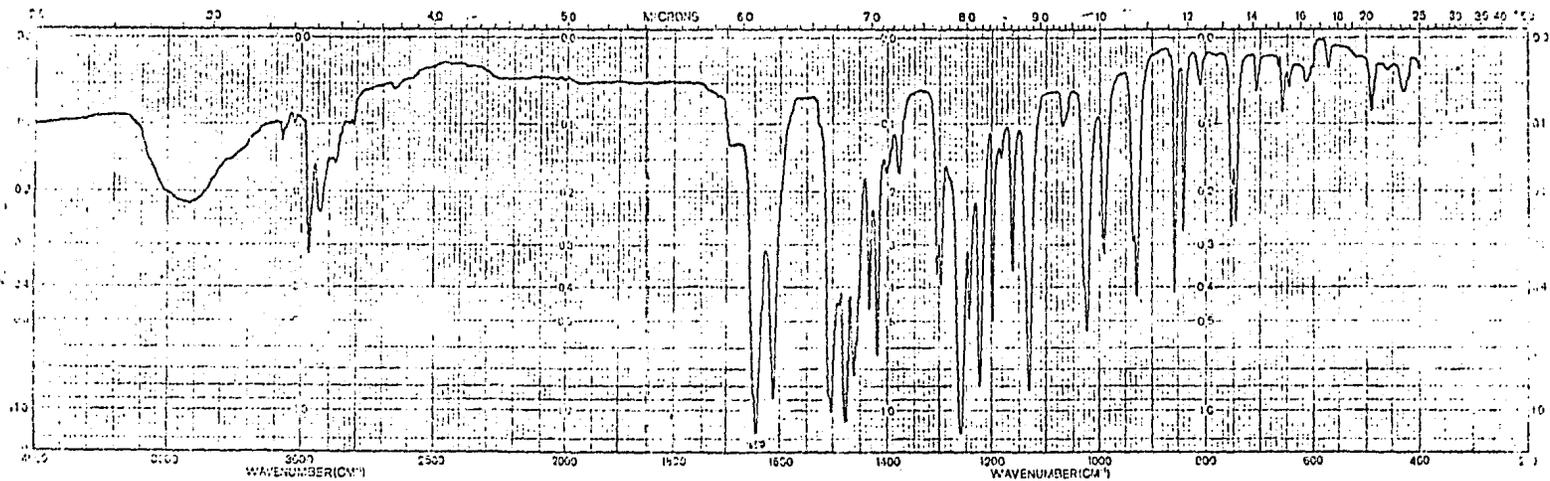
2,4,5-Trimetoxi-butirofenona, XII.



$\alpha$ -Nitroso-2,4,5-trimethoxybutyrofenone, XIV.



$\alpha$ -Oximino-2,4,5-trimethoxybutyrofenone, XIII.



3-Etil-6,7-dimetoxi-1,2,4H-benzoxazin-4-ona, IV

## CONCLUSIONES.-

1.- En el presente trabajo se describe la preparación de los siguientes compuestos:

2,3,4-trimetoxi-butirolfenona,  
2-hidroxio-3,4-dimetoxio-butirolfenona,  
 $\alpha$ -oximino-2,3,4-trimetoxio-butirolfenona,  
 $\alpha$ -5-dibromo-2-hidroxio-3,4-dimetoxio-butirolfenona,  
2,4,5-trimetoxio-butirolfenona,  
 $\alpha$ -nitroso-2,4,5-trimetoxio-butirolfenona,  
3-etil-6,7-dimetoxio-1,2,4H-benzoxazin-4-ona,  
 $\alpha$ -oximino-2,4,5-trimetoxio-butirolfenona

2.- Se determinaron los espectros de infrarrojo, de resonancia magnética protónica, así como los de masas, de todos los compuestos anteriores.

3.- Se describe el espectro de resonancia magnética de  $^{13}\text{C}$  de la 3-etil-6,7-dimetoxio-1,2,4H-benzoxazin-4-ona.

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

- 1.- X.A. Domínguez S., Química Orgánica Experimental, p. 166. Limusa. México, 1982.
- 2.- C. Mannich, Archiv. der Pharm. 242, 506 (1904); Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Band VI, p. 1101. 4a. ed. Berlín, 1923.
- 3.- K. Freudenberg, Ber. 53, 1425 (1920).
- 4.- P.E. Vitoria, Prácticas Químicas, 7a. ed., p. 375. Casals. Barcelona, 1953.
- 5.- C.A. Buehler y D.E. Pearson, Survey of Organic Syntheses, p. 288. Wiley - Interscience. Nueva York, 1970.
- 6.- W.J. Hickinbottom, Reactions of Organic Compounds, p. 113 Longmans. Londres, 1962.
- 7.- W.M. Cumming, I. V. Hopper y T.S. Wheeler, Systematic Organic Chemistry, p. 222. Constable. Londres, 1950.
- 8.- C. Kuroda y T. Matsukuma, Sc. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo) 18, 51 (1932).
- 9.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 14, 106 (1984).
- 10.- R.L. Shriner, R. C. Fuson y D. Y. Curtin, The systematic Identification of Organic compounds. 4a. ed., p. 116. Wiley. Nueva York, 1958.
- 11.- W. J. Horton y J. T. Spence, J. Am. Chem. Soc. 77, 2894 (1955).

- 12.- O. Touster, *Org. React.* 7, 350 (1953).
- 13.- W. K. Slater, *J. Chem. Soc.* 117, 587 (1920).
- 14.- W. A. Noyes, *Org. Synth.*, Coll. II, 108 (1943).
- 15.- G. Vavon, R. Dulou y N. Lozac'h, *Manipulations de Chimie Organique*, p. 165. Masson. París, 1946.
- 16.- W. D. Langley, *Org. Synth.*, Coll. I, 127 (1932).
- 17.- C. W. Perry, M. V. Kalnins y K. H. Deitcher, *J. Org. Chem.* 37, 4374 (1972).
- 18.- J. J. Klingenberg, *Org. Synth.*, Coll. IV, 110 (1963).
- 19.- Ref. 4, p. 478.
- 20.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Rev. Latinoamer. Quím.* 12, 29 (1981).
- 21.- G. S. Schegoleva, E. D. Krivousova, V. A. Barkhash, *Izv, Sib. Otd. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim. Nauk.* 1971, 95.
- 22.- R. H. Wiley, Ed., *Five - and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen*, p. 338. Interscience. Nueva York, 1962.
- 23.- V. Grignard, G. Dupont y R. Locquin, *Traité de Chimie Organique*, Vol XXI, p. 408. Masson. París, 1953.
- 24.- G. Bishop y O. L. Brady, *J. Chem. Soc.*, 810 (1926).
- 25.- R. C. Denney, *Named Organic Reactions*, p. 4. Butterworths. Londres, 1969.

- 26.- P. Joseph-Nathan y E. Díaz, *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*, p. 42, 3er. ejemplo de la fig. 2.11. - Limusa-Wiley. México, 1970.
- 27.- L. J. Bellamy, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, 3a. ed., p. 163. Chapman-Hall, Londres, 1975.
- 28.- W. H. Hartung y F. Crossley, *Org. Synth.*, Coll. II, 363 - (1943).
- 29.- M. St. C. Flett, *Characteristic Frequencies of Chemical Groups in the Infra-red*, p. 64. Elsevier. Amsterdam, 1963.
- 30.- D. R. Duncan, *Inorganic Synthesis*, Vol. I, p. 151 (1939).
- 31.- G. Brauer, *Química Inorgánica Preparativa*, p. 184. Reverté. Barcelona, 1958.
- 32.- R. B. Moffett, A. R. Hanze y P. H. Seay, *J. Med. Chem.*, 7, 178 (1964).