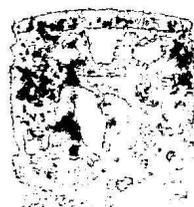




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PREPARACION Y ESPECTROSCOPIA DE DERIVADOS DEL 2, 4, 5-TRIMETOXIFENIL-GLIOXAL



DIAMANTE 1983
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A:

Patricia del Rosario Pérez Marroquín



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.

CONTENIDO:

- I.- INTRODUCCION.**
- II.- DISCUSION TEORICA.**
- III.- ESQUEMAS.**
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL.**
- V.- ESPECTROGRAMAS.**
- VI.- RESUMEN.**
- VII.- BIBLIOGRAFIA.**

INTRODUCCION.

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 bencénicos 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 sólo 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 no-

tablamente la reactividad de los compuestos.

En el presente trabajo se describe la preparación y espectros
copia de derivados del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal.

DISCUSION TEORICA.

Se ha informado¹ acerca de la escasa reactividad de la α,α -dicloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, I, ya que se obtuvieron resultados negativos cuando se intentó desplazar los átomos de cloro con etóxido de sodio con el fin de obtener el acetal dietílico II. Tampoco se pudo preparar este compuesto mediante una reacción de Hoesch entre 1,2,4-trimetoxibenceno y dietoxi-acetonitrilo¹, ya que ocurre una reacción de Hoesch anómala, obteniéndose 2,4,5, 2',4',5',2'',4'',5''-nonametoxitrifeníl-metano, III.

Por lo anterior se consideró de interés la preparación del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, IV, de su acetal dietílico, II, y otros derivados del ceto-aldehído.

Una ruta sintética que se ensayó para la obtención del fenil glioxal antes mencionado, fué la hidrólisis ácida del bromo-ceto-éster V. Este se obtuvo por bromación, en cloroformo hirviente, de la acetoxi-cetona VI, descrita con anterioridad². Compárese³.

La α -acetoxi- α - bromo-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, V, presenta en su espectro infrarrojo bandas de carbonilo en 1770 (éster) y en 1665 (cetona) (en la cetona sin bromar se observan bandas en 1758 y 1675). En su espectro de RMP se observan las siguientes señales sencillas: en 2.18 (CH_3CO), 3.86 y 3.96 (uno y dos metilos respectivamente), en 6.50 y 7.47 (hidrógenos aromáticos aislados) y en 7.83 (metino bromado).

La hidrólisis del acetoxi-bromo compuesto geminal, V, se llevó a cabo empleando una mezcla de tetrahidrofurano-ácido sulfúrico diluido. Se obtuvo el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal con bajo rendimiento debido a la formación del hidrato de glioxal correspondiente (vide infra), el cual es muy soluble en agua y difícil de manejar porque se descompone. Siendo que esta ruta es larga debido a que la acetoxi-cetona VI se obtiene a partir del compuesto clorado VII, y éste se prepara mediante una reacción de Hoesch a partir de trimetoxibenceno y cloroacetónitrilo, se ensayó una vía más directa para obtener el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal.

Se ha descrito⁴ la obtención del acetal dimetilico del fenil glioxal por tratamiento de la ω -metoxi-acetofenona con trinitrato de talio en metanol-ácido perclórico. Aún cuando en este laboratorio se ha empleado el TTN, el hecho de ser un reactivo venenoso, higroscópico, caro y poco accesible, hizo pensar en otra alternativa sintética, no obstante de haberse descrito recientemente la preparación de la α ,2,4,5-tetrametoxi-acetofenona⁵.

Se ensayó el método de oxidación de Riley, es decir, el empleo de bióxido de selenio, a pesar de la especial purificación que se requiere para eliminar el selenio formado durante la reacción. La 2,4,5-trimetoxi-acetofenona requerida, VIII, se puede preparar mediante reacción de Friedel y Crafts empleando 1,2,4-trimetoxibenceno, cloruro de acetilo y $AlCl_3$ como catalizador^{2,6}, o mejor, mediante condensación del trimetoxibenceno con ácido acético en presencia de ácido polifosfórico, siguiendo una técnica simi-

lar a la descrita recientemente para la preparación de las cetonas homólogas con 3 a 6 átomos de carbono en la cadena⁷. La metil-cetona VIII se oxidó con H_2SeO_3 , empleando dioxana como disolvente. Compárese⁸ (oxidación de la 2,4-dibenciloxi-5-metoxi-acetofenona). El trimetoxifenil-glioxal obtenido, IV, absorbe en el infrarrojo (KBr) en 1727 (aldehído del grupo glioxilo) y en 1640 (carbonilo cetónico). En solución clorofórmica las bandas se localizan en 1729 y 1661 cm^{-1} . En su espectro de RMP se observan señales sencillas en 3.85 (dos OCH_3), 3.94 (un OCH_3), 6.51 y 7.31 (Hs aromáticos) y 9.75 (H del grupo formilo). Es de hacer notar que para obtener un rendimiento alto no debe emplearse agua para el aislamiento del compuesto, ya que se forma el hidrato del glioxal, IX, el cual es muy soluble en agua y difícilmente recuperable. En un experimento, el hidrato se aisló por evaporación lenta de su solución acuosa. En su espectro infrarrojo se observa una banda de OH en 3560 y una banda de carbonilo cetónico en 1642 cm^{-1} . Se determinó su espectro de RMN, en CD_3OD y en $DMSO (d_6)$, en los cuales es más soluble. En el primer caso se observa que hay formación parcial de hemiacetal, X, ya que aparecen dos señales correspondientes a metinos en 5.57 y 5.91. Esto se confirma al observar dos señales simples para los hidrógenos orto al carbonilo de cada cadena, en 7.36 y 7.40. Los hidrógenos aromáticos en meta, tanto del hidrato como del hemiacetal originan una sola señal en 6.66. Se observan señales de metoxilos en 3.75 y 3.90 con in-

tensidades relativas de dos y cuatro, respectivamente. Por el contrario, cuando el espectro se determinó en DMSO- d_6 , se observa que el hidrato se deshidrata parcialmente, ya que en el espectro aparecen, además, las señales correspondientes al 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal. La señal del metino existente en el hidrato se localiza en 5.77; en 3.38 se observa una señal ancha (OH) la cual desaparece al agregar D_2O . En la zona de protones aromáticos se observan cuatro señales simples: en 6.74 y 7.26 (Hs del hidrato) y en 6.84 y 7.21 (Hs del glioxal). Las asignaciones anteriores se hicieron en base a que, al agregar D_2O , las señales en 6.84 y 7.21, así como la de 9.80 (H aldehídico), bajan mucho de intensidad debido al desplazamiento del equilibrio hacia la formación de más hidrato.

Finalmente, es de hacer notar que el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal y la 2,4,5-trimetoxi-acetofenona de partida, forman una mezcla eutéctica que funde a $118-119^{\circ}$, ya que en su espectro de RMN se observan, además de las señales del glioxal, las características de la metil-cetona.

El acetal dietílico del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, II, se obtuvo por reacción del glioxal con etanol absoluto en presencia de H_2SO_4 sulfúrico concentrado. En su espectro infrarrojo se observa sólo una banda de carbonilo, en 1676 cm^{-1} . En su espectro de RMN, en $CDCl_3$, los metilos dan lugar a un triplete en 1.23, los metilenos originan un cuadruplete ligeramente desdoblado, con cen

tro en 3.66, lo cual indica el diferente entorno que tienen estos grupos. La señal del metino aparece en 5.57, en tanto que los Hs aromáticos producen señales sencillas en 6.48 y 7.36 y en la zona de los metoxilos se observan tres señales intensas (en 3.85, 3.91 y 3.93).

Se estudió la preparación del ácido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxílico, XI, producto de oxidación del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal. Se ha descrito⁹ la obtención, con bajo rendimiento, del ceto-ácido XI por oxidación de la metil-cetona VIII, empleando permanganato de potasio. Debido a la brevedad de las indicaciones experimentales no fue posible obtener los resultados que se describen. En otro experimento se siguieron las condiciones descritas para la obtención del ácido 2,3,4-trimetoxibenzofórmico¹⁰ (en esta técnica se emplea carbonato de potasio además del permanganato potásico). En nuestro caso, no se obtuvieron resultados satisfactorios. Tampoco se tuvo éxito al emplear $KMnO_4$ en piridina, método descrito para obtener otros ácidos aril-glioxílicos¹¹.

Por otra parte, no se consideró práctica la obtención del ácido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxílico por oxidación del trimetoxifenil-glioxal, ya que el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo, XII, puede obtenerse satisfactoriamente, en un solo paso, por reacción de Hoesch entre 1,2,4-trimetoxibenceno y cianoformiato de etilo¹². La hidrólisis del éster glioxílico empleando Na_2CO_3 en metanol acuoso conduce al ceto-ácido deseado¹³. Se han descrito tam

bien condiciones experimentales menos adecuadas¹⁴. En el infrarrojo, el ceto-ácido XI presenta bandas de absorción en 3245 (OH), 1747 (carbonilo del carboxilo) y 1650 (carbonilo cetónico). En RMN, en DMSO, los Hs aromáticos se localizan en 6.82 y 7.24 y los metoxilos originan las señales acostumbradas.

Cuando el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal se trató con solución de hidróxido de sodio al 5% y después se aciduló y concentró en un evaporador rotatorio, se aisló un sólido cristalino, con punto de fusión 166-167° que, por sus datos espectroscópicos mencionados a continuación, se identificó como ácido bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acético, XIII. En efecto, su espectro IR muestra una banda de carbonilo en 1718, en tanto que en su espectro de RMN, en CCl₃, se observan señales sencillas en 3.70, 3.78 y 3.86 (dos metoxilos c/u), 5.47 (metino) y 6.53 y 6.68 (protones aromáticos 2 H c/u). Como puede verse, la reacción es bastante compleja, ya que no pasa en la formación del ácido 2,4,5-trimetoxi-mandélico, XIV. El curso probable de la reacción (esquemas I y II) es que el ácido trimetoxi-mandélico origina, en medio ácido, 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído, siguiendo la conocida secuencia de los α -hidroxiácidos, perdiendo agua y monóxido de carbono. Véase¹⁵. Se sabe, además, que el 2,4,5-trimetoxi-benzaldehído puede pasar, en medio ácido, a 1,2,4-trimetoxibenceno, mediante protonación del anillo y pérdida del grupo formilo¹⁶. Por otra parte, el ácido 2,4,5-trimetoxi-mandélico puede originar el ion carbonio bencílico, el cual al

combinarse con una molécula de 1,2,4-trimetoxibenceno, forma el ácido bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acético.

Este compuesto había sido preparado siguiendo una ruta sintética totalmente diferente⁵.

Es de hacer notar que tanto la degradación del α -hidroxiácido como la reacción de arilación, ocurren, en este caso, en medio acuoso, siendo lo usual que se lleven a cabo en condiciones anhidras, empleando ácido sulfúrico conc., oleum o ácido polifosfórico.

La 2,2-bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acetamida, XV, la cual por hidrólisis alcalina da el ácido bis-trimetoxifenil-acético, había sido preparado por condensación de 1,2,4-trimetoxibenceno y dietilacetamida, empleando éter anhidro y $ZnCl_2$, es decir, en condiciones de una reacción de Hoeckh⁵. En el presente estudio se empleó ácido polifosfórico en sustitución del éter y el cloruro de zinc, observando un incremento relativo del 50% en el rendimiento de reacción.

Del 2,4,5-trimetoxifenil-glicoxal se preparó su mono-p-tolilhidrazona, XVI, así como el compuesto de reacción con cianacethidracida, XVII. Estos compuestos tienen el interés de poder servir de intermediarios para la síntesis de heterociclos, ya que hay una comunicación en la que se ha descrito la preparación de piridazinonas empleando este tipo de compuestos¹⁷. El compuesto XVI se obtuvo de manera selectiva, es decir, sin formación de la osazona correspondiente. Esto se comprobó por su peso molecular (M^+ 328) y por sus datos espectroscópicos. En el infrarrojo presenta ban-

das de poca intensidad en 1617 (CO quelatado) y 1580 (C=N). Compárese¹⁸. En RMP, en C_6D_6 , se observan líneas sencillas en 2.06 (metilo), 3.24, 3.32 y 3.47 (un metoxilo c/u), en 6.03 y 7.64 (H-3 y H-6 del anillo del trimetoxifenilo), y en 8.16 (metino del grupo imino). El sistema AA'BB' origina dobletes ($J=8.5$ Hz) en 6.91 y 7.24.

La cianacethidracida requerida para obtener el compuesto XVII, se preparó por hidrazinólisis del cianoacetato de etilo. Se ensayaron tanto los métodos generales para preparar hidracidas¹⁹,²⁰ como el descrito en particular para la cianacethidracida²¹. De los métodos generales, el primero, en el que no se empleó alcohol, resultó por completo inadecuado. El segundo dió un rendimiento un poco mayor que el descrito para la preparación de la cianacethidracida. El espectro infrarrojo de este compuesto no se comenta ya que ha sido objeto de un análisis detallado²².

El 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal reaccionó con la cianacethidracida, en etanol absoluto, sin requerir catalizador alguno. El compuesto XVII presenta bandas infrarrojas en 2255 (CN), 1700 (banda de amida I) y 1642 (CO catónico). Su espectro de RMP, en $DMSO-d_6$, presenta las siguientes señales simples: 3.73, 3.87 y 3.90 (un OCH_3 c/u), 4.05 (metileno), 6.75 y 7.16 (Hs del trimetoxifenilo), 8.14 (metino del grupo imino) y 12.16 (NH) la cual desaparece al agregar D_2O . Esta molécula, por tener seis grupos funcionales, se descompone fácilmente tanto en medio ácido como bási

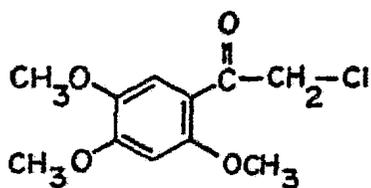
co. Por lo anterior, fallaron varios intentos de ciclización empleando diferentes catalizadores. Es de hacer notar, además, la insolubilidad del compuesto en los disolventes orgánicos usuales, sobre todo a temperatura ambiente, lo cual impide realizar experimentos a baja temperatura. También hay que tener en cuenta la geometría que tenga el grupo imino, ya que se pueden formar dos isómeros, los compuestos XVII-a y XVII-b. En el primer caso la geometría existente impide la ciclización; en el segundo ésta es posible, estando el grupo arilo casi perpendicular al plano y el ciano fuera de éste. No obstante, la molécula XVII-b tiene mucho mayor impedimento estérico que el isómero "a", por lo cual es de esperar que se forme éste, lo que contribuye a explicar que la molécula no se ciclice.

Finalmente, se llevó a cabo la arilación del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal con 1,2,4-trimetoxibenceno, empleando ácido polifosfórico como catalizador. Se obtuvo, con buen rendimiento, la 1,2,2-tris-(2,4,5-trimetoxifenil)-etanona, XVIII. Esta cetona, $\nu_{\text{máx}}$ 1663, presenta en su espectro de resonancia picos intensos (nueve metoxilos) en 3.66, 3.70, 3.80, 3.83 y 3.85, con integraciones relativas de 2,3,1,2 y 1. El grupo metino da lugar a un singulete en 6.37 (en el 2,2',2'',4,4',4'',5,5',5''-nonametoxi-trifanilmetano, III, la señal del metino se localiza en 6.22). Los hidrógenos del anillo unido al carbonilo originan señales en 6.47 (H-3) y 7.42 (H-6), en tanto que los hidrógenos de los anillos unidos al grupo

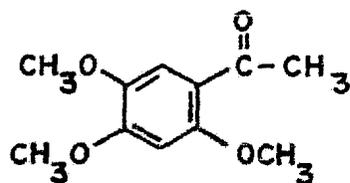
metino producen señales en 6.52 y 6.56 (2 H c/u).

La química de esta cetona será objeto de un estudio posterior.

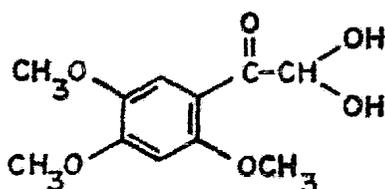
ESQUEMAS.



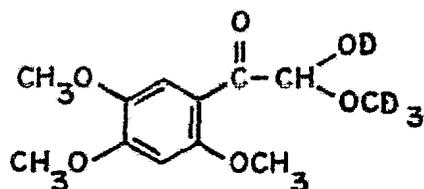
VII



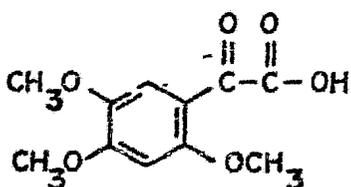
VIII



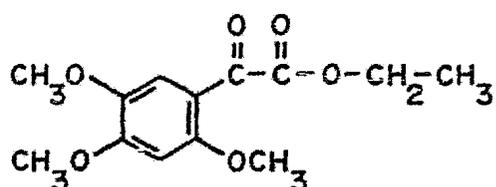
IX



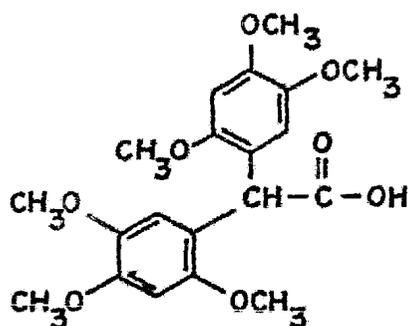
X



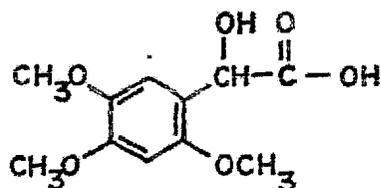
XI



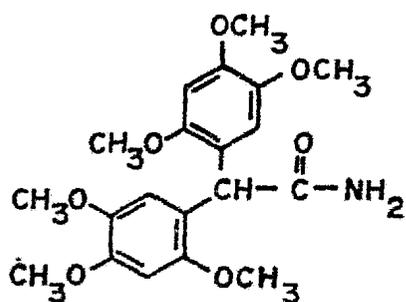
XII



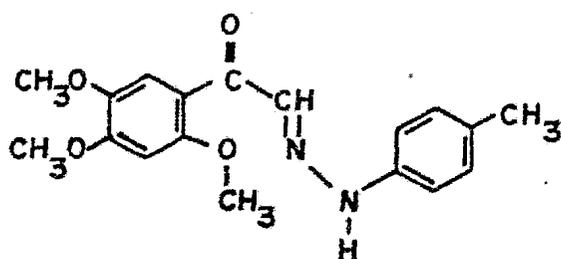
XIII



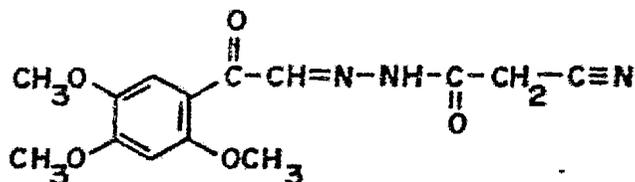
XIV



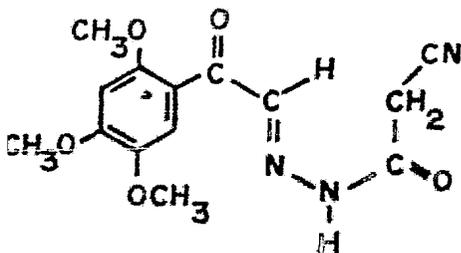
XV



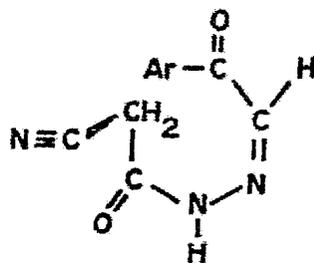
XVI



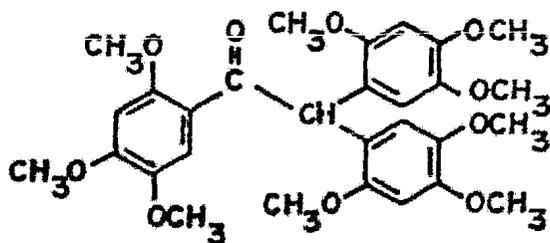
XVII



XVII-a

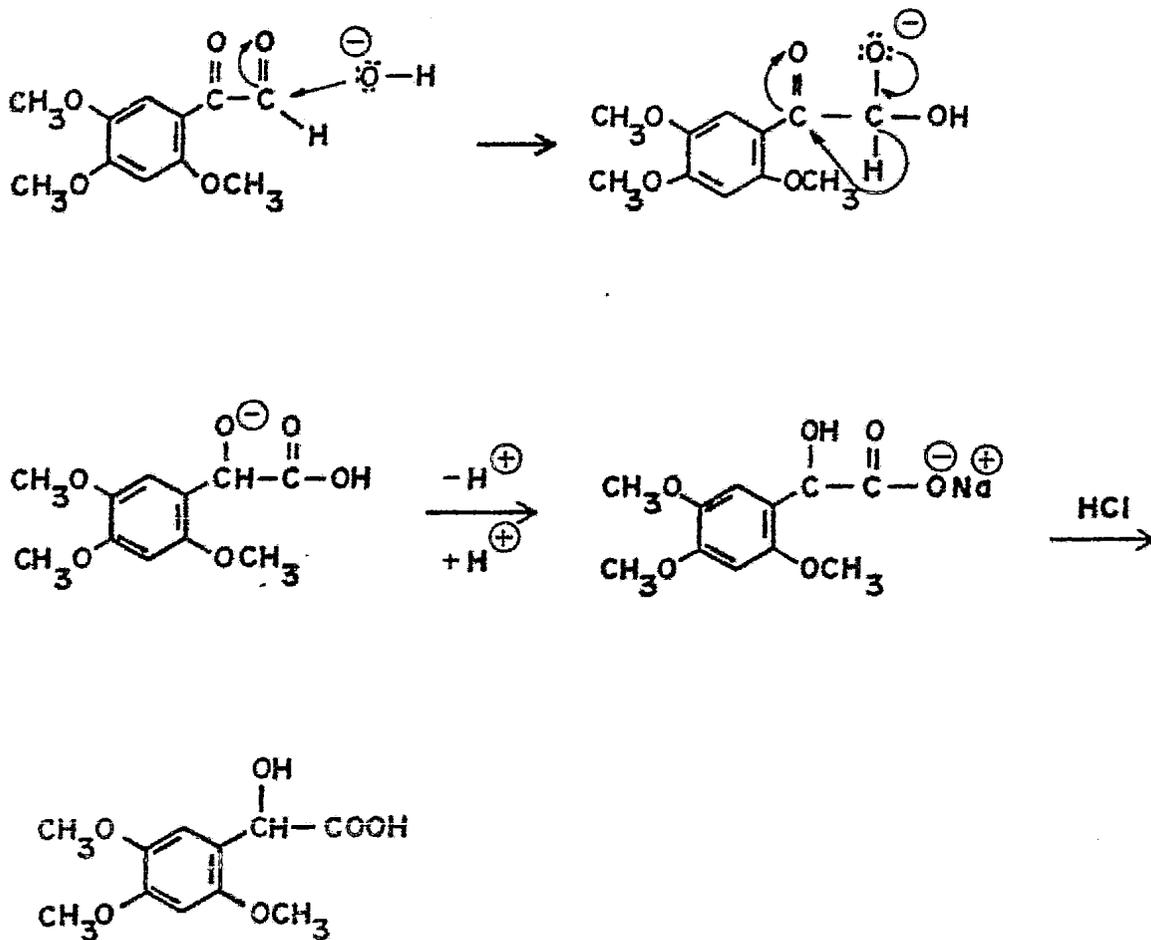


XVII-b

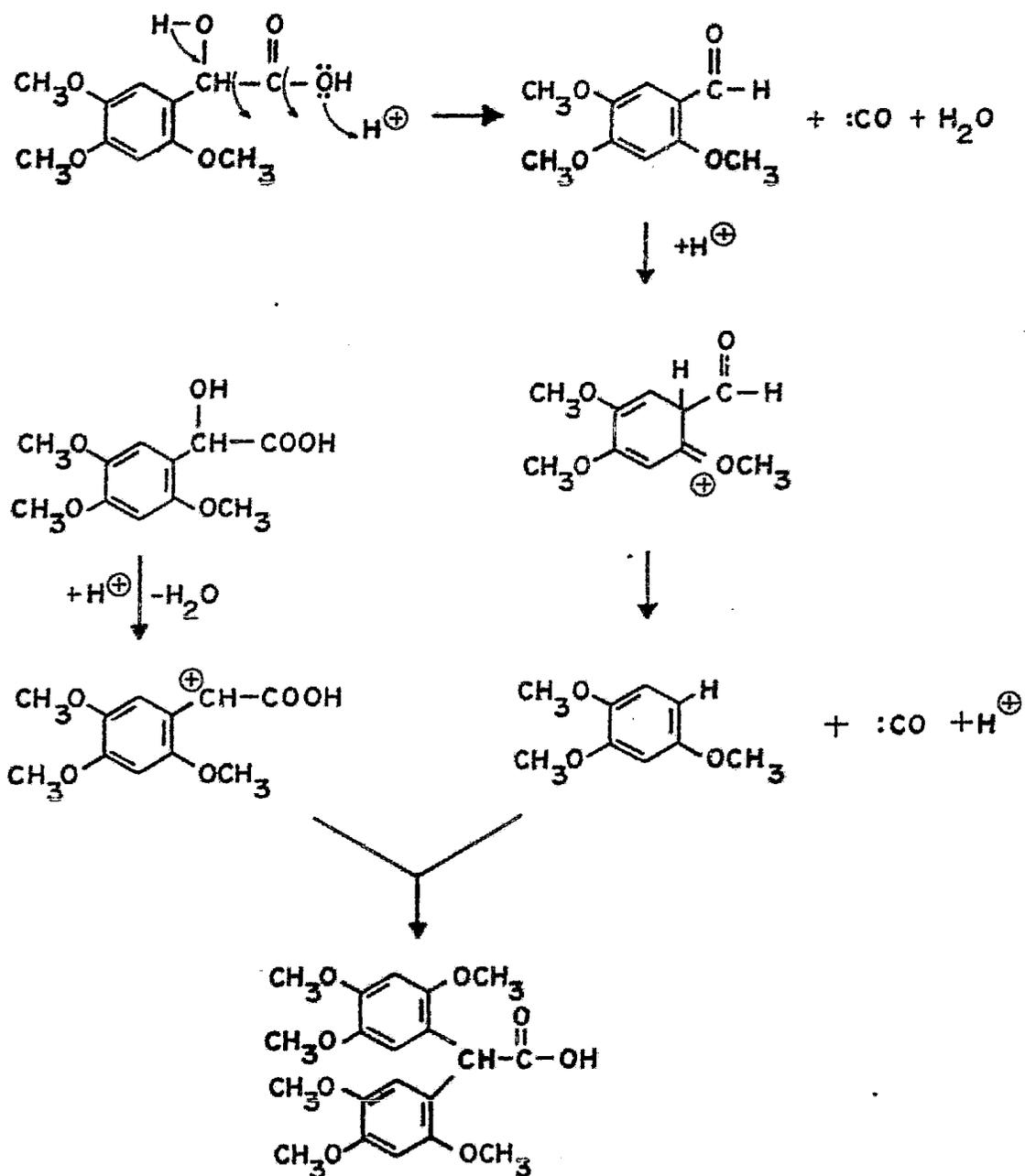


XVIII

ESQUEMA I



ESQUEMA II



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 CDCl_3 , en C_6D_6 o en DMSO-d_6 , según se indique, en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, en un aparato Hewlett Packard 5985-B.

α -Acetoxi-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, VI. - Se preparó siguiendo el método descrito². $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1758 (éster) y 1675 (cetona). RMP (δ), en CDCl_3 , 2.19 (CH_3COO) y 5.16 (COCH_2O).

α -Acetoxi- α -bromo-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, V. - En un matraz redondo de 50 ml, provisto de un refrigerante y un agitador magnético, se colocó 1 g de la acetoxi-acetofenona VI disuelta en 4 ml de cloroformo y se calentó a reflujo. A la solución hirviente se le agregaron 1.22 ml de una solución preparada a partir de 0.98 ml de bromo en 5 ml de cloroformo, agregada gota a gota durante 3 min. Se continuó el reflujo durante 10 min., observando la decoloración del bromo y evolución de HBr. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en atmósfera de nitrógeno (Rotavapor, tempo

ratura del baño 40^o), formándose un sólido amarillo verdoso. Se agregó metanol, se rompieron los grumos con una varilla y se filtró en atmósfera de nitrógeno. Se obtuvieron 710 mg de cristales amarillos con pf 128-129^o. $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1770 (éster) y 1665 (cetona). RMP (δ), en CCl₃, 7.83 (metino bromado). PM calc. para C₁₃H₁₅O₆Br, 347. Encontrado: M₁⁺ 346, M₂⁺ 348; m/z 195 (Ar-CO⁺, 100%).

2,4,5-Trimetoxifenil-glioxal, IV:

a) Por hidrólisis ácida del bromo-ceto-éster, V.- Una mezcla de 400 mg de α -acetoxi- α -bromo-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, 2 ml de tetrahidrofurano y 2.5 ml de ác. sulfúrico al 10% se calentó a reflujo durante 50 min. Se enfrió en hielo-agua, sin observar cristalización. Se neutralizó con Na₂CO₃, separándose dos capas. Se avaporó en Rotavapor para eliminar el THF y se agregó un poco de trimetoxifenil-glioxal para inducir la cristalización. Se formó un sólido amarillo (230 mg) con pf 128-133^o. El sólido se lavó con agua helada, disolviéndose en parte (se forma el hidrato del glioxal, soluble). El residuo se recristalizó de benceno-hexano, obteniendo 40 mg de cristales gruesos, amarillos, con pf 133-134^o. De las aguas madres, tanto de la reacción como de lavado, no se logró aislar producto adicional.

b) Por oxidación de la 2,4,5-trimetoxi-acetofenona.- En un matraz redondo de 250 ml se colocaron 2.74 g de SeO₂ y 0.46 ml de

agua (equivalente a 3.2 g de H_2SeO_3) y se disolvieron en 160 ml de dioxano, calentando a 45° y con agitación magnética. Se agregaron 4 g de 2,4,5-trimetoxi-acetofenona y se reflujo, continuando la agitación, durante 24 h. Se enfrió, se filtró el Se metálico (gris oscuro) y el filtrado se concentró al vacío en un evaporador rotatorio, quedando un sólido aceitoso de color ocre-verdoso. Se disolvió en benceno y se hirvió, coagulando parte del Se en solución. Se filtró (polvo rojo) y concentró. Al enfriar se obtuvieron cristales prismáticos de color ocre-verdoso, pf $127-131^\circ$. En ocasiones es necesario dejar varios días en el refrigerador. Se recrystalizó de benceno (coaguló mas Se, el cual se filtró), obteniendo 4.2 g de prismas color ocre, con pf $131-133^\circ$. Con el fin de eliminar el selenio, se tomaron 1.7 g del glioxal, se disolvieron en 10 ml de acetona y se pasaron a través de una columna de cromatografía (KIMAX 17600; 11 x 300 mm) empujada con 9 g de gel de sílice 60 (Merck 7733) y se eluyó con acetona (70 ml). El selenio coloidal, de color rojo, queda en la parte superior de la columna. Se evaporó casi a sequedad en Rotavapor y se cristalizó de benceno-hexano. Se obtuvieron 1.6 g de cristales amarillos con igual punto de fusión. La muestra analítica funde a $134-135^\circ$. $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1727 (aldehído del grupo glioxilo) y 1640 (carbonilo cetónico). RMP (δ), en $CDCl_3$, 9.75 (H del grupo formilo). PM calc. para $C_{11}H_{12}O_5$, 224. Encontrado, M^+ 224; m/z 195 (Ar-CO⁺, 100%).

Hidrato de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, IX.- En un matraz redondo de 1 litro, se colocaron 6.85 g de SeO_2 y 1.15 ml de agua (equivalente a 8 g de H_2SeO_3). Se agregaron 400 ml de dioxano y 10 g de 2,4,5-trimetoxi-acetofenona y se calentó a reflujo en un baño de silicón (temp. del baño 122°) durante 24 h. Se concentró en Rotavapor y se enfrió, sin observar cristalización. Se diluyó con agua y se agregó bicarbonato de sodio hasta pH 6. Se extrajo con benceno (250 ml) y se concentró en Rotavapor, obteniendo 1.5 g con pf $111-119^\circ$. Se recrystalizó de benceno-hexano obteniendo 1 g de cristales amarillos con pf $118-119^\circ$ (mezcla eutéctica del trimetoxifenil-glioxal y de la acetofenona original).

La fracción acuosa cristalizó por reposo, obteniendo 5 g de un sólido blanco-rosáceo, el cual al calentarlo pasa a amarillo y funde a 135° (glioxal IV). El sólido blanco se caracterizó por espectroscopía como el hidrato IX: $\nu_{\text{máx}}$ 3560 (OH) y 1642 (CO cetónico). RMP (δ), en DMSO, 5.77 (metino).

Acetal difílico del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, II.- 250 mg del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, 3 ml de etanol absoluto y 0.05 ml de H_2SO_4 concentrado se calentaron a reflujo durante 2 h. Se neutralizó con Na_2CO_3 al 5% y se concentró en Rotavapor. Se obtuvieron 260 mg de microcristales con pf $77.5-78.5^\circ$. $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1676 (CO). RMP (δ), CDCl_3 , 5.57 (metino). PM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_6$, 298. Encontrado, M^+ 298; m/z 195, Ar-CO^+ , 56 %; m/z 103,

$(C_2H_5O)_2CH^+$, 100%; m/z 75, $HO-CH-OC_2H_5^+$, 65% y m/z 47, $HC(OH)_2^+$, 83%. Compárese²³.

Acido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxílico, XI.- Se obtuvo por hidrólisis del éster XII, empleando Na_2CO_3 en metanol acuoso¹³. $\nu_{m\acute{a}x}$ (KBr) 3245 (OH), 1747 (carboxilo) y 1650 (cetona). RMP (δ), en DMSO, 6.82 y 7.24 (Hs arom).

Acido bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acético, XIII.- 250 mg de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal se agregaron, poco a poco y agitando, a 10 ml de solución de hidróxido de sodio al 5%, calentando hacia el final para la completa disolución del glioxal. Se aciduló con HCl dil (1:4) sin observar precipitación. Se evaporó en Rotavapor y se enfrió en agua helada, obteniendo 100 mg con pf 119-121⁰. Se disolvió en benceno, se filtró una pequeña parte insoluble, y se cristalizó de benceno-hexano. Se obtuvieron 80 mg de microcristales con pf 166-167⁰. No se abate al punto de fusión al mezclarlo con una muestra de ácido bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acético obtenido por otra vía⁵. $\nu_{m\acute{a}x}$ (KBr) 1718, carboxilo asociado (dímero)²⁴. RMP (δ), en CCl_4 , 5.47 (metino).

2,2-Bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acetamida, XV.- En un matraz Erlenmeyer de 125 ml se colocaron 2 g de dietoxi-acetamida y 4 ml de 1,2,4-trimetoxibenceno, calentando para disolver. Se enfrió a

temp. ambiente y se agregaron 30 g de ácido polifosfórico. Se agitó, en condiciones anhidras, con una varilla de vidrio. La mezcla de reacción se calentó espontáneamente y luego a 45° en baño de silicón, con agitación manual, durante 2 h. La mezcla tomó color morado oscuro. Se enfrió a temperatura ambiente y el ác. polifosfórico se hidrolizó con 500 ml de agua helada. Se obtuvieron 4.8 g de sólido blanco-grisáceo. Por cristalización de etanol se obtuvieron 4 g de cristales blancos con pf 181-182.5°. De las aguas madres se obtuvieron 0.4 g con pf 175-178°. $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3410 y 1690. RMP (δ), en CDCl_3 , 5.37 (metino). PM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$, 391. Encontrado, M^+ 391.

Mono p-tolilhidrazona del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, XVI.-

Una mezcla de 224 mg de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, 190 mg de clorhidrato de p-tolilhidrazina, 100 mg de acetato de sodio anh., 4 ml de etanol y 0.1 ml de ác. acético, se calentó a reflujo durante 10 min. Se enfrió a temp. ambiente y se filtró el cloruro de sodio formado. El filtrado se concentró y se filtró el sólido formado. Al cristalizar de etanol se obtuvieron 165 mg de agujas amarillas, muy finas, que funden a 117-120°. Después de un tiempo se encontró que el pf es de 136-137°. En otro experimento se obtuvo el producto con pf 135-136°, directamente. $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1617 (CO quelatado) y 1580 (C=N). RMP (δ), en C_6D_6 , 2.06 (CH_3) y 8.16 (metino del grupo imino). PM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$, 328. Encontrado,

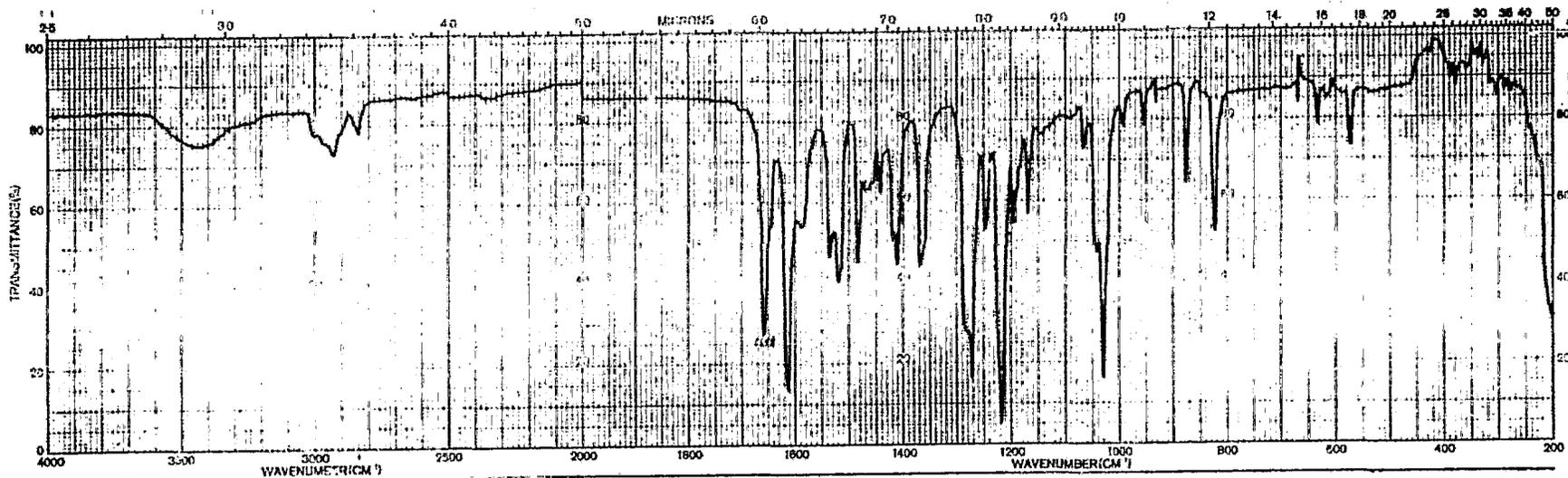
M^+ 328; m/z 195, $Ar-CO^+$, 66%.

Ciano-acetilhidrazona del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, XVII.-

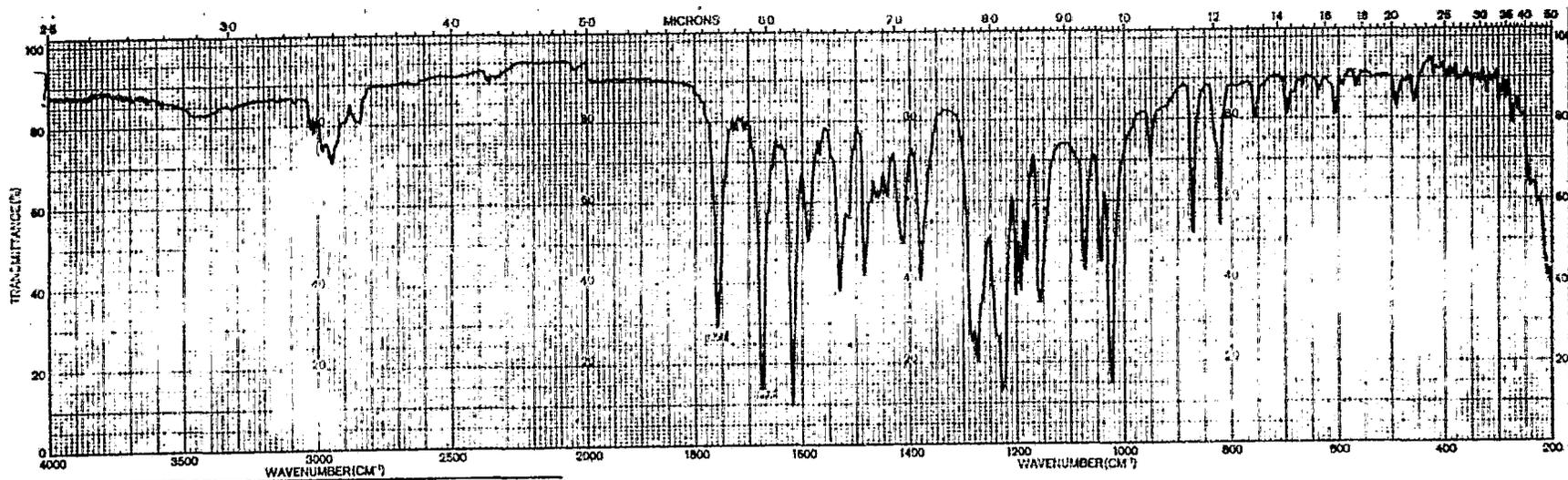
A una solución de 224 mg de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal en 2.5 ml de etanol abs., se le agregaron 99 mg de cianacethidracida²⁰. Al disolverse ésta se observó la formación de un sólido anaranjado, insoluble. Se calentó a reflujo durante 15 min. Se filtró y se obtuvieron 280 mg de microcristales aciculares amarillos con p_f 216-218° (con descomposición). $\nu_{m\acute{a}x}$ (KBr) 2255 (CN), 1700 (amida) y 1642 (cetona). RMP (δ), en DMSC, 4.05 (metileno), 8.14 (metino del grupo imino) y 12.16 (NH). PM calc. para $C_{14}H_{15}O_5N_3$, 305. Encontrado, M^+ 305, 46%; m/z 195, $Ar-CO^+$, 100%.

1,2,2-Tris-(2,4,5-trimetoxifenil)-etanona, XVIII.- En un matraz Erlenmeyer de 25 ml se colocaron 400 mg de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, 0.53 ml de 1,2,4-trimetoxibenceno y 3 g de ác. polifosfórico. Se calentó en un baño de silicón a 45° durante 1:45 h, con agitación manual y en condiciones anhidras. La mezcla de reacción tomó color azul muy oscuro. Se enfrió y se le fue agregando agua fría, obteniendo un sólido blanco-grisáceo, que se filtró. Por cristalización de metanol se obtuvieron 440 mg de cristales blancos con p_f 161.5-162.5°. $\nu_{m\acute{a}x}$ (KBr) 1663 (cetona). RMP (δ), en $CDCl_3$, 6.37 (metino). PM calc. para $C_{29}H_{34}O_{10}$, 542. Encontrado, M^+ 542; m/z 347 (Ar_2-CH^+ , 100%); m/z 195 ($Ar-CO^+$, 43%).

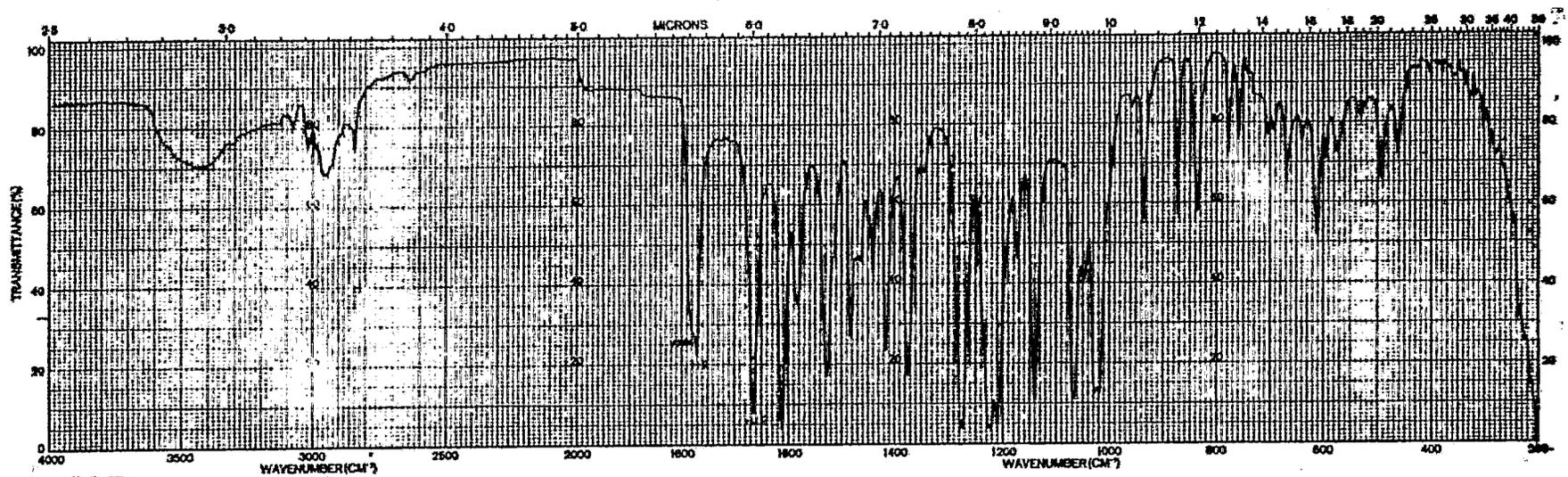
ESPECTROGRAMAS.



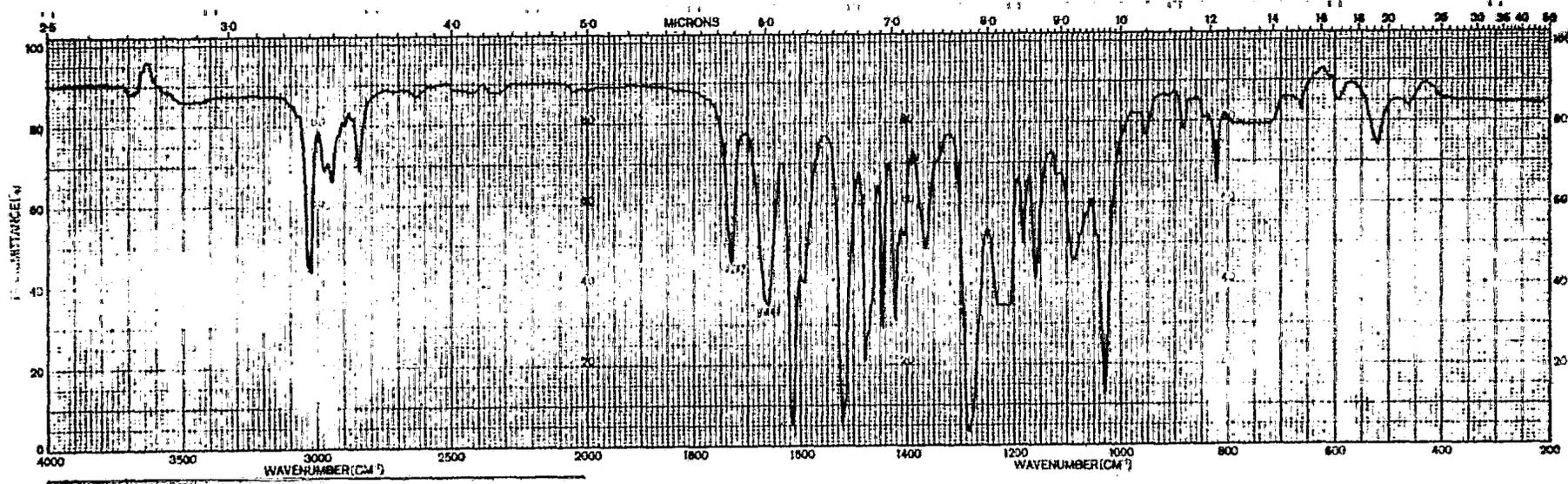
2,4,5-Trinitroacetophenone. VIII



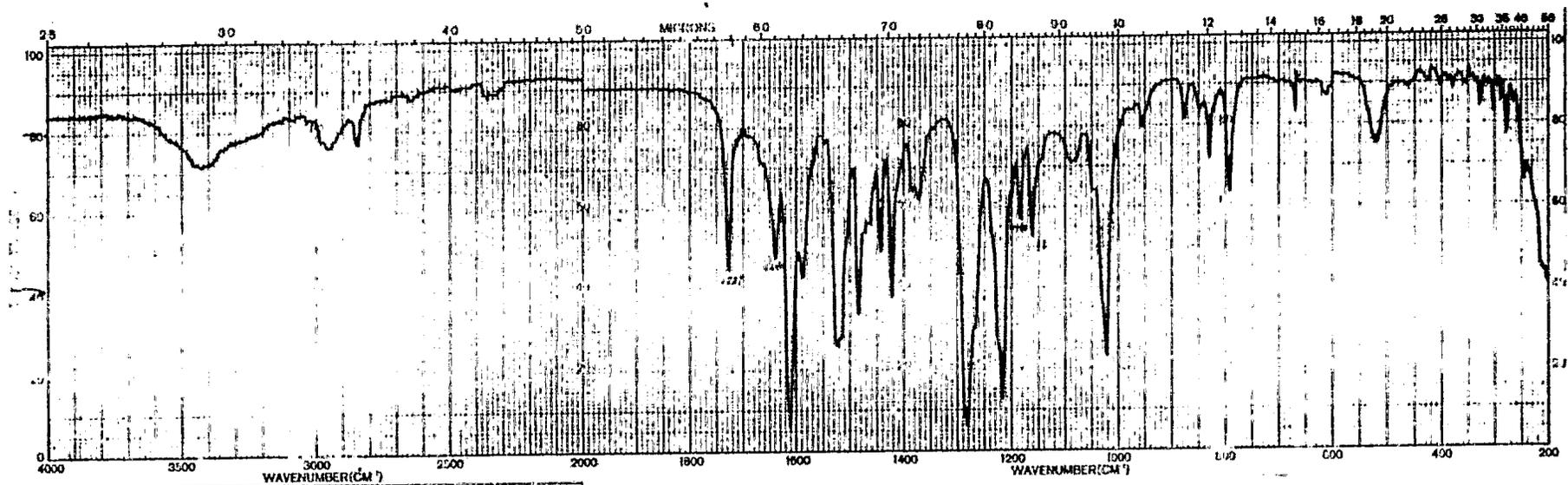
α -Acetoxy-2,4,5-trimethoxyacetophenone.VI



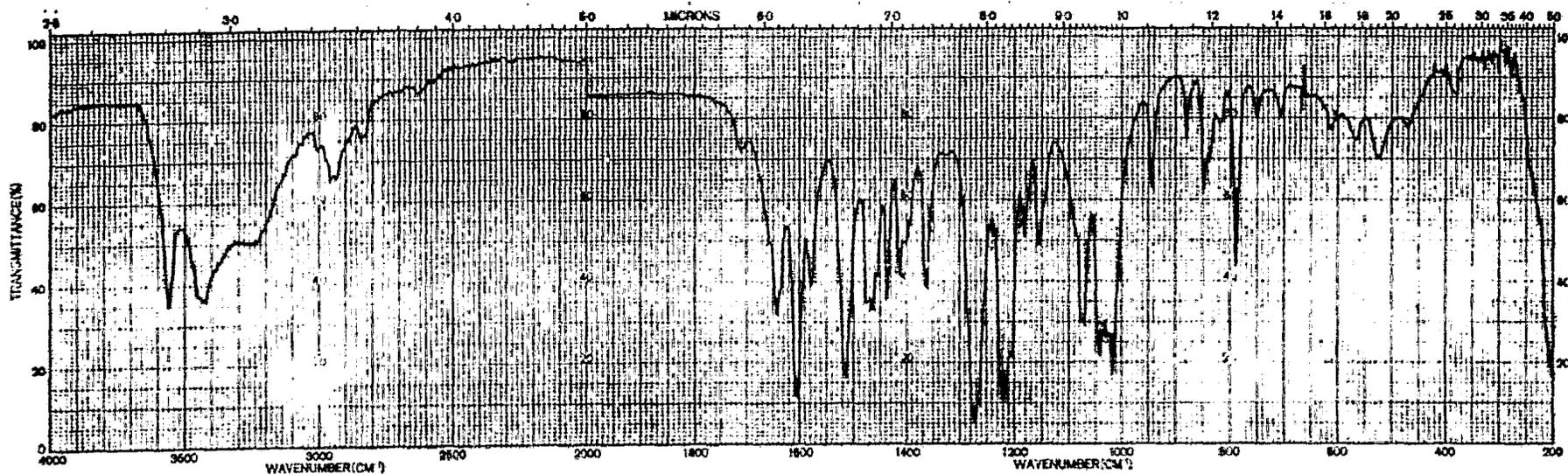
α -Acetoxi- α -bromo-2,4,5-trinitro-4i-
-acetofenona, V



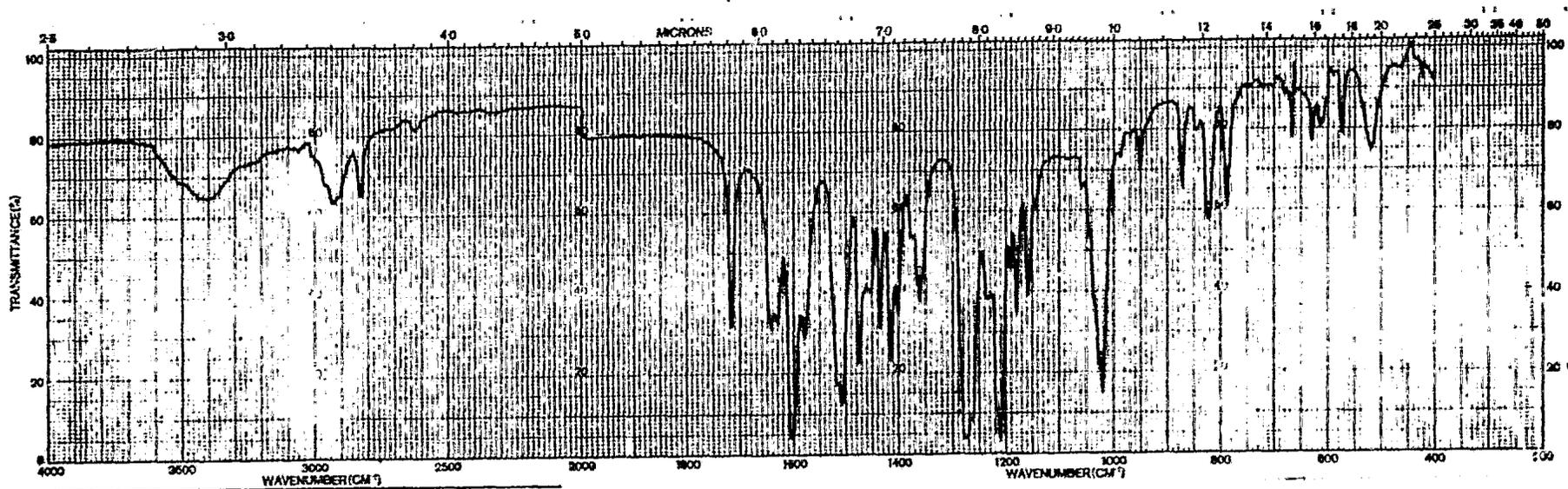
2,4,5-Trinitrophenyl-glyoxal.
(CHCl₃). IV



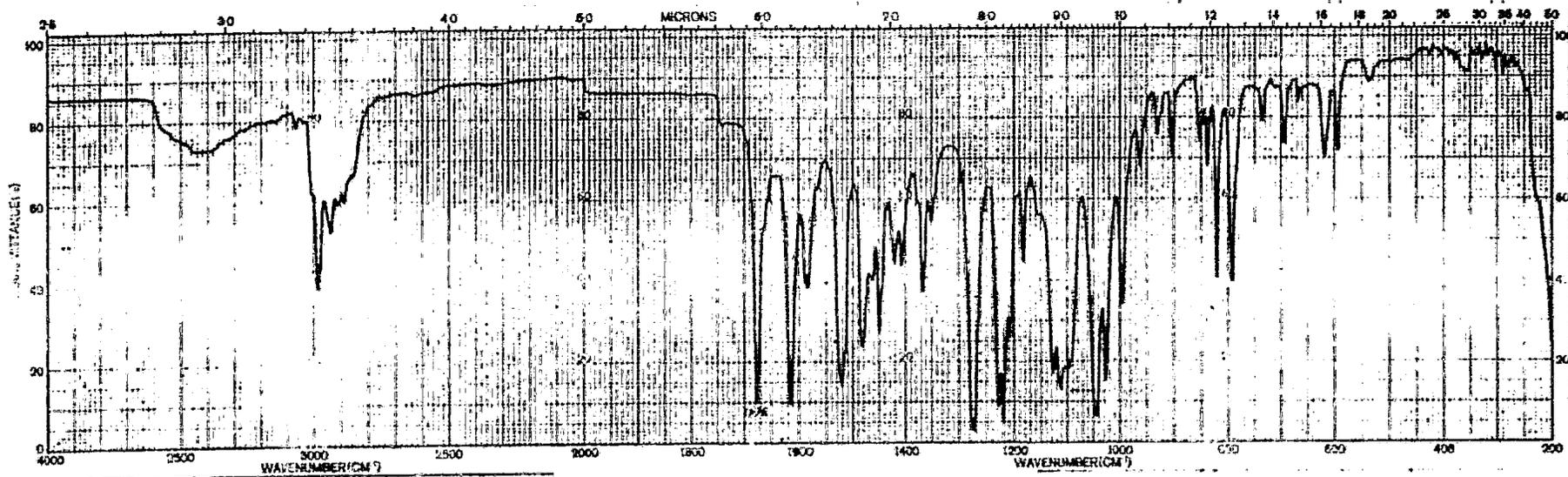
2,4,5-Trimethoxyphenyl-glyoxal.
(KBr). IV



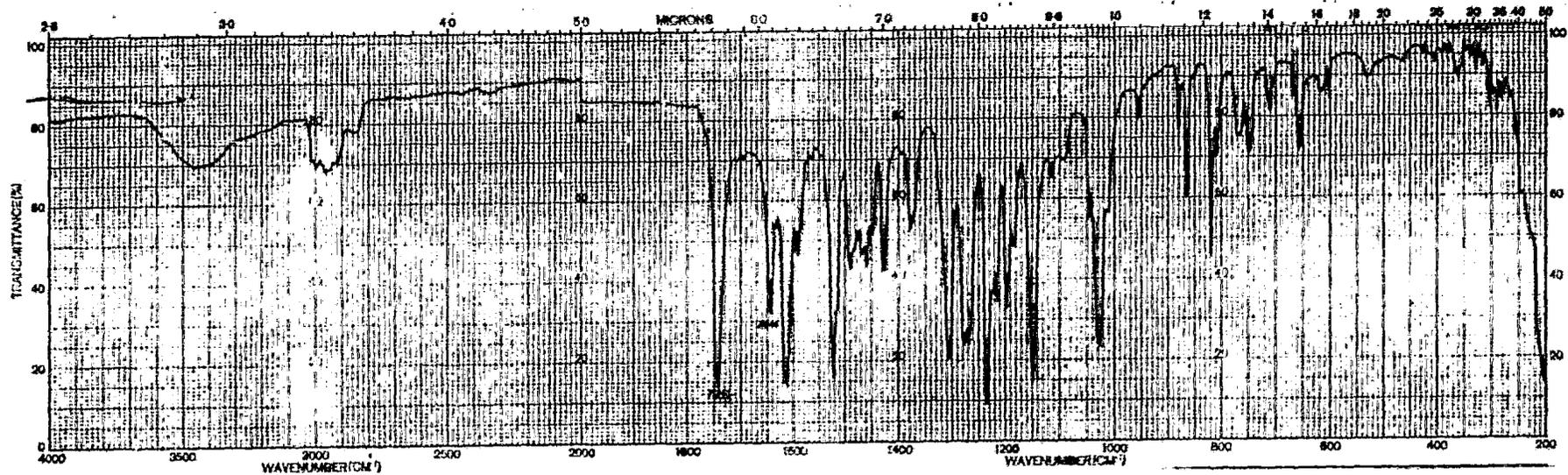
Hidrato de 2,4,5-trimetoxifenil-
-gloxal. IX



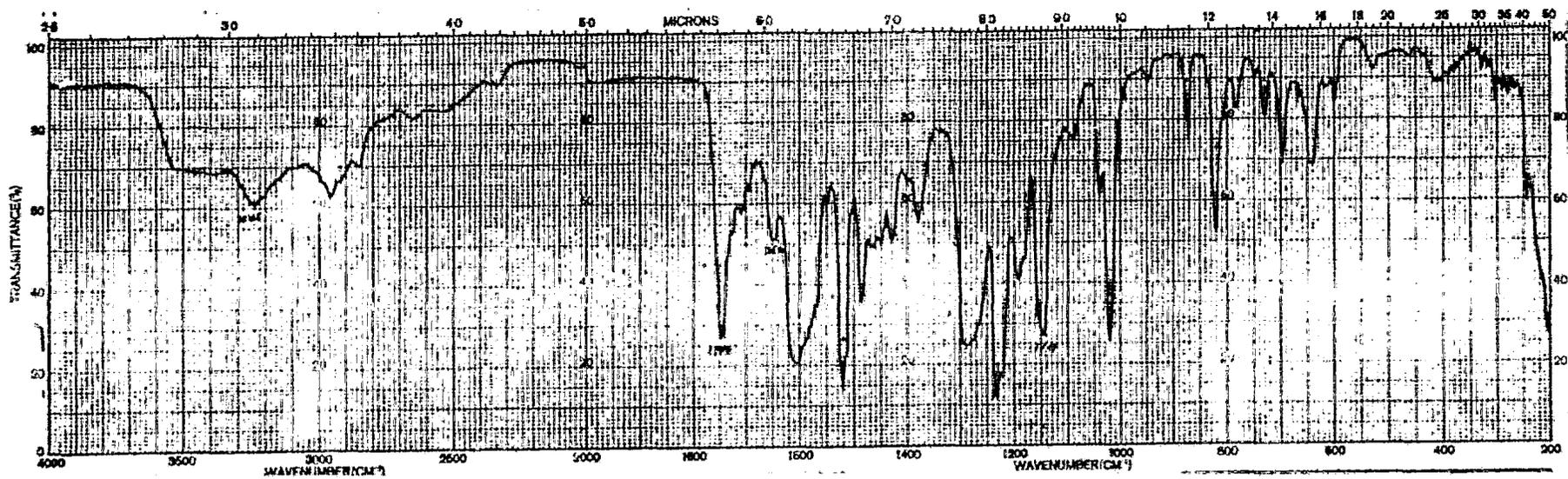
Mezcla eutéctica del 2,4,5-trimetoxi-
fenil-glioxal y la 2,4,5-trimetoxi-a-
cetofenona.



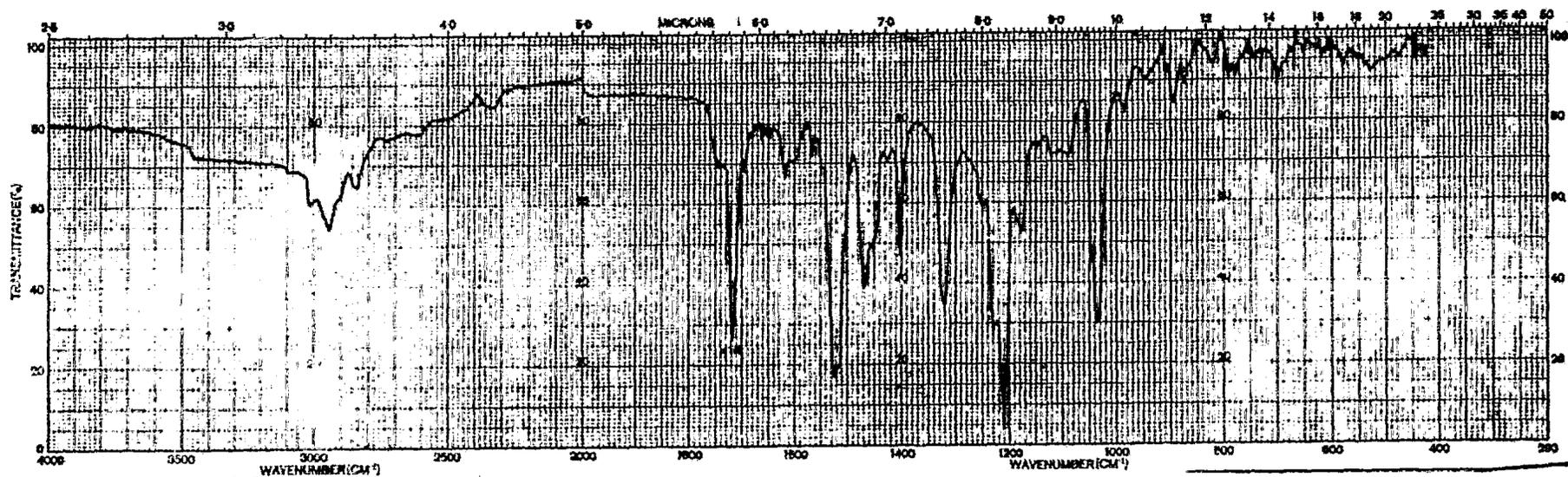
Acetal dietilico del 2,4,5-trimeto-
xifenil-glioxal. II



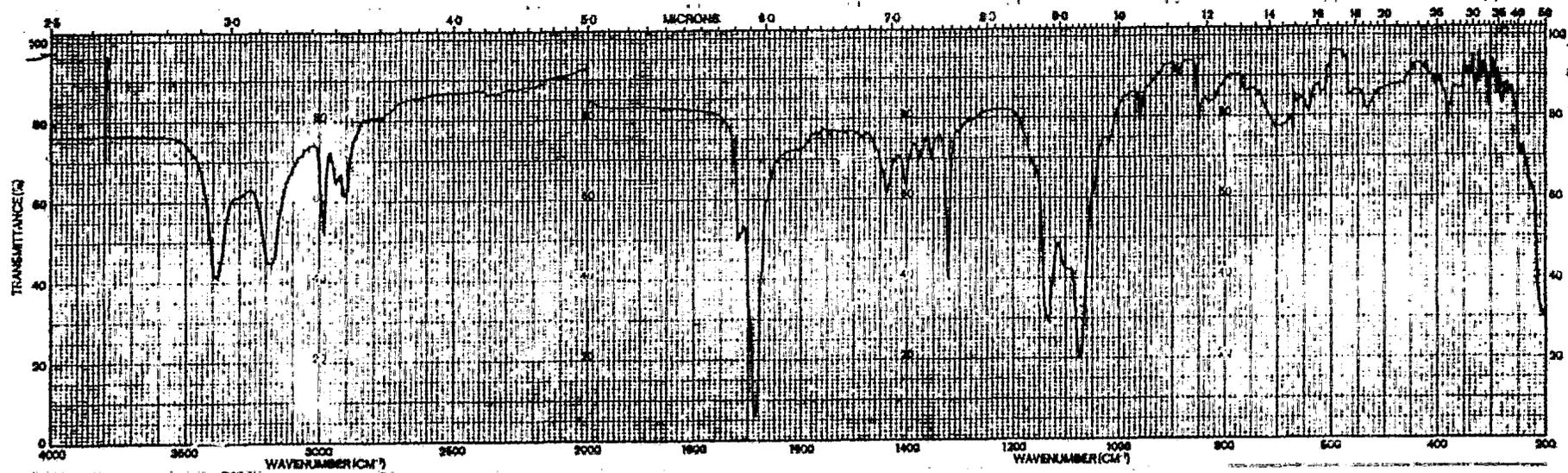
2,4,5-Trinitrofenil glicilato de
tolo.XII



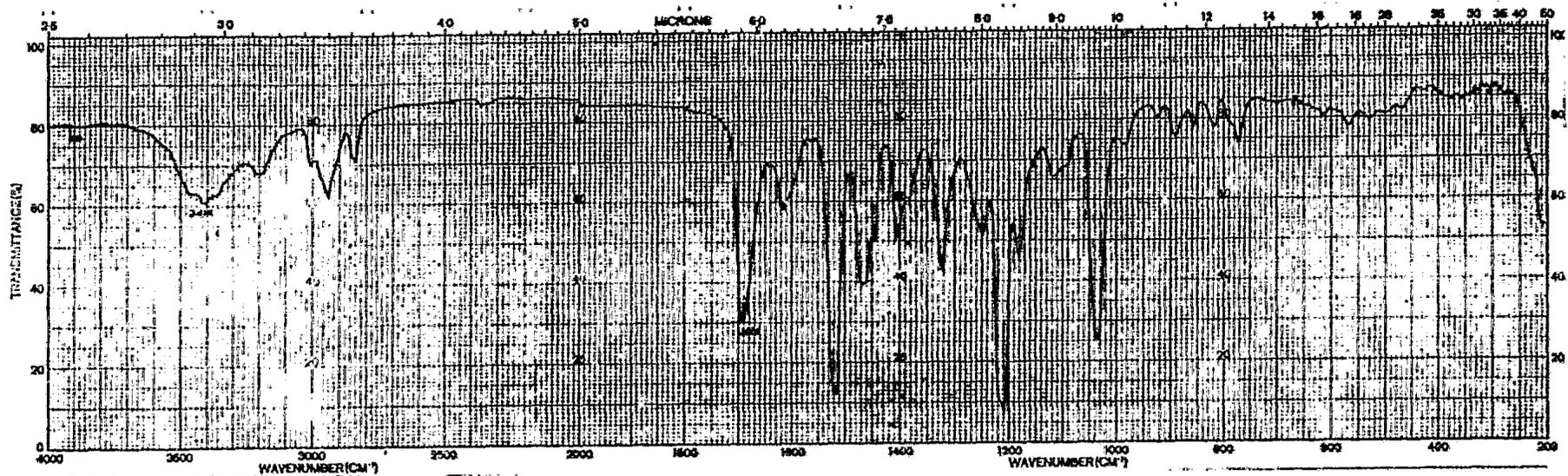
Acido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilico.XI



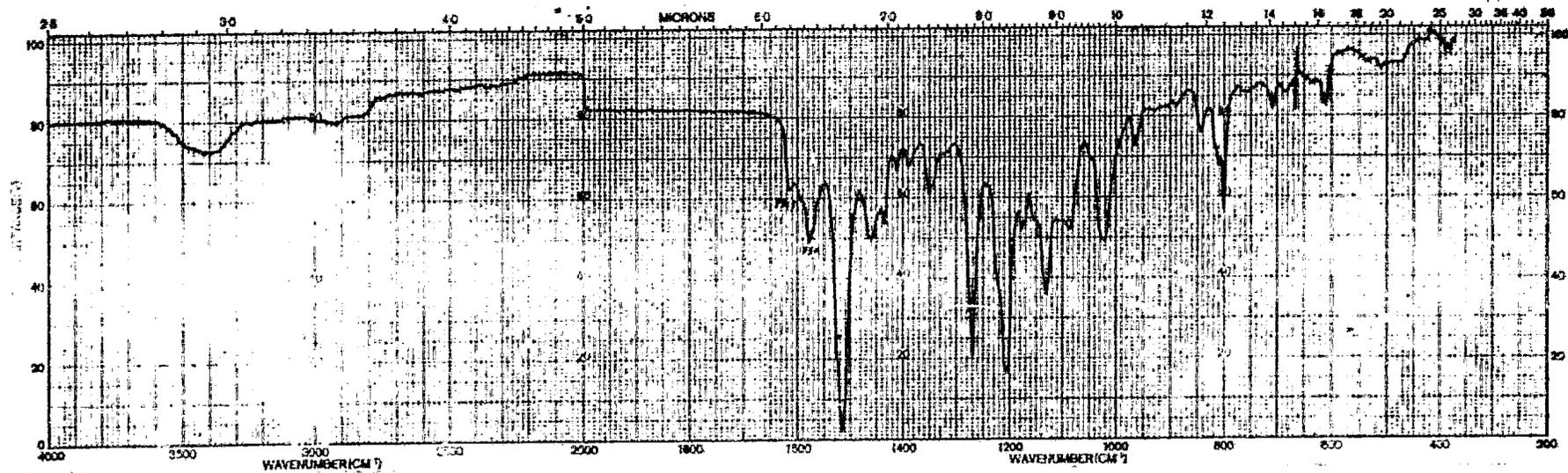
Acido bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-
-acético.XIII



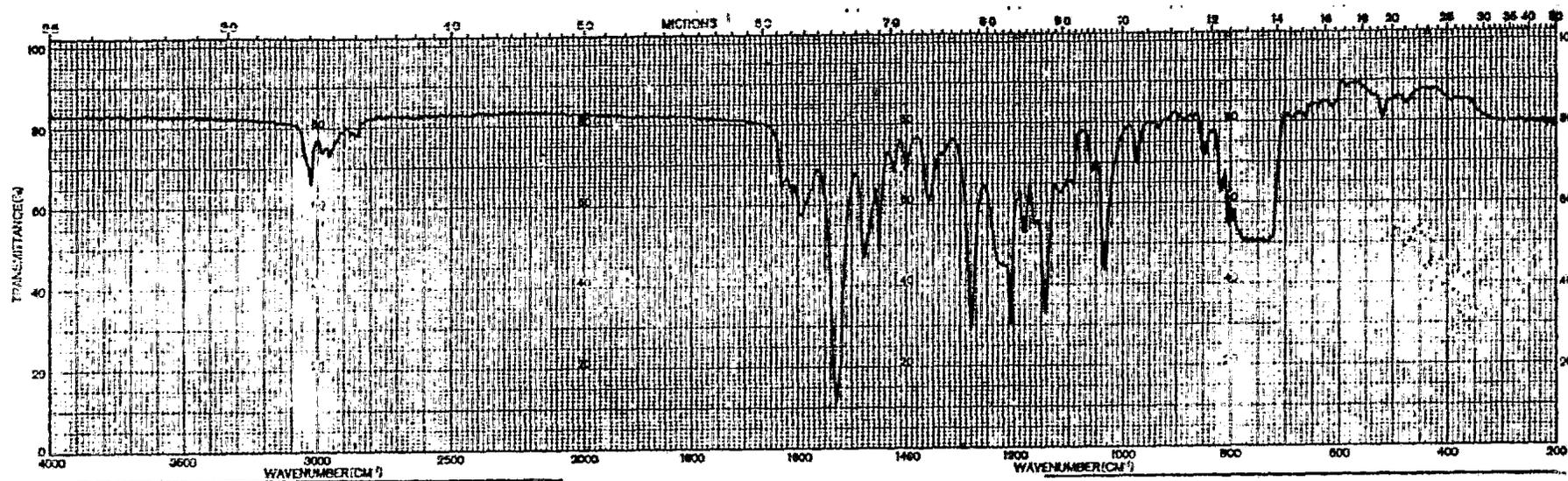
Di-toxi-acetamida.



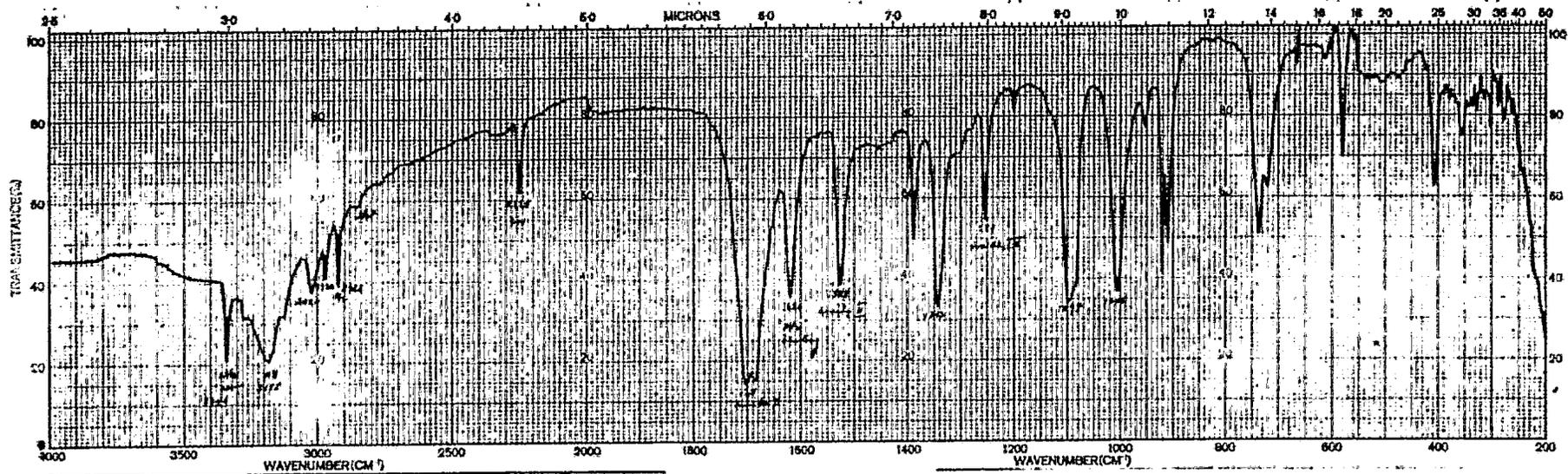
2,2-Bis-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-acetamida. XV



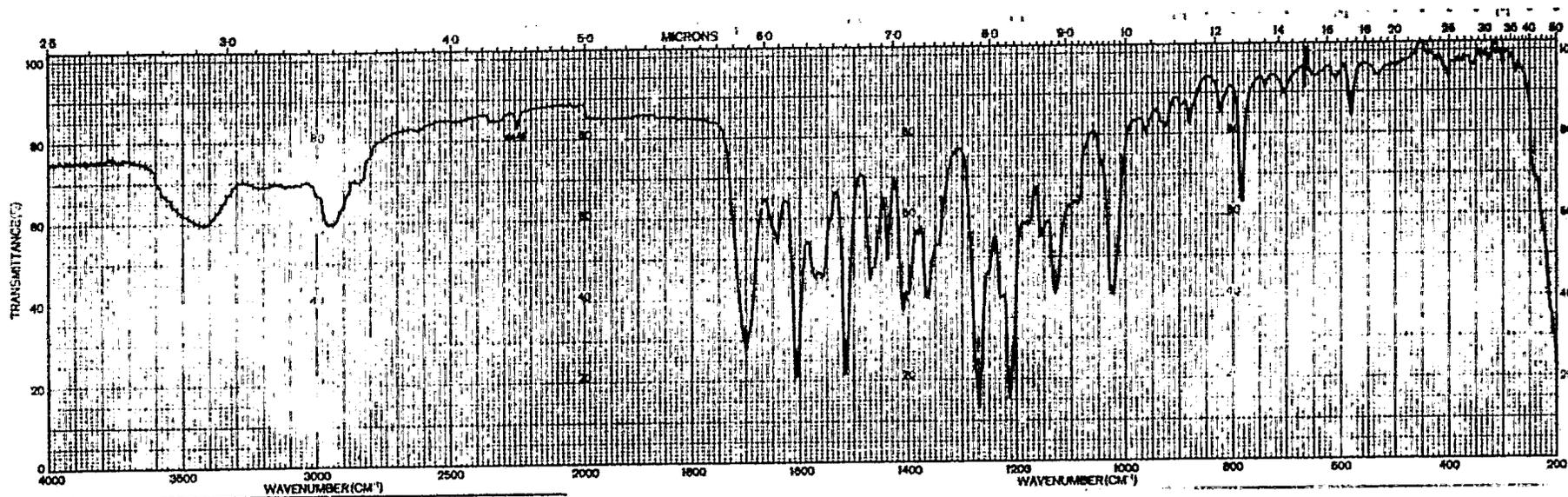
Mono p-tolilhidrozoa del 2,4,5-tri-
metoxifenil-glioxal. (KBr).XVI



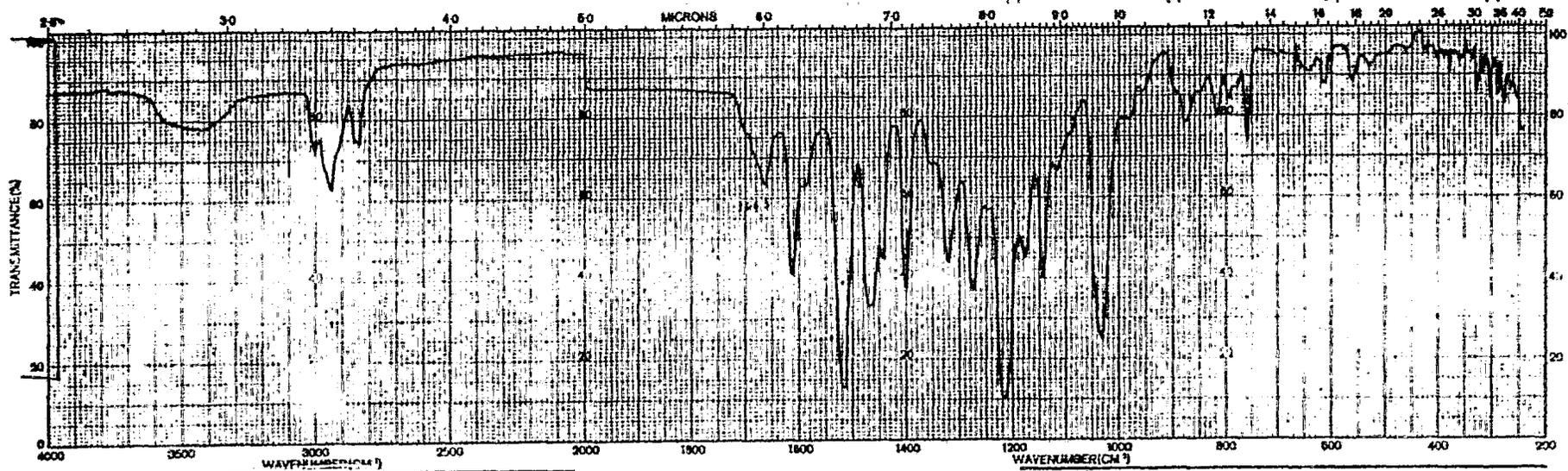
Mono p-tolilhidrazona del 2,4,5-tri-
metoxifenil-glioxal. (CHCl₃), XVI



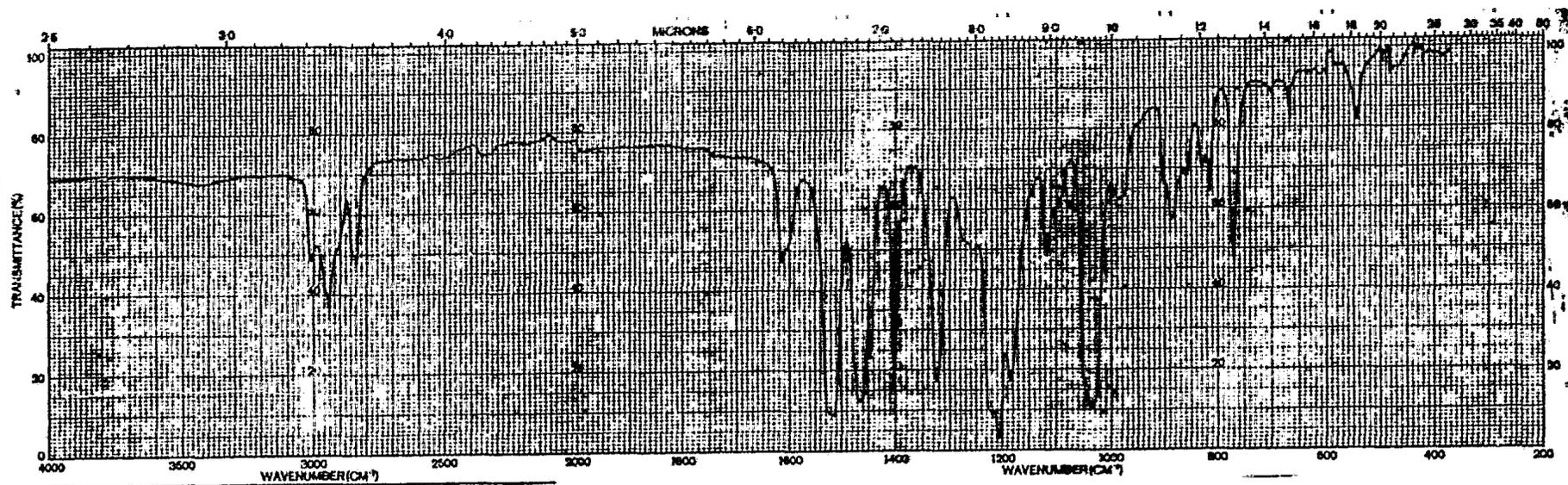
Cyanacethidracide.



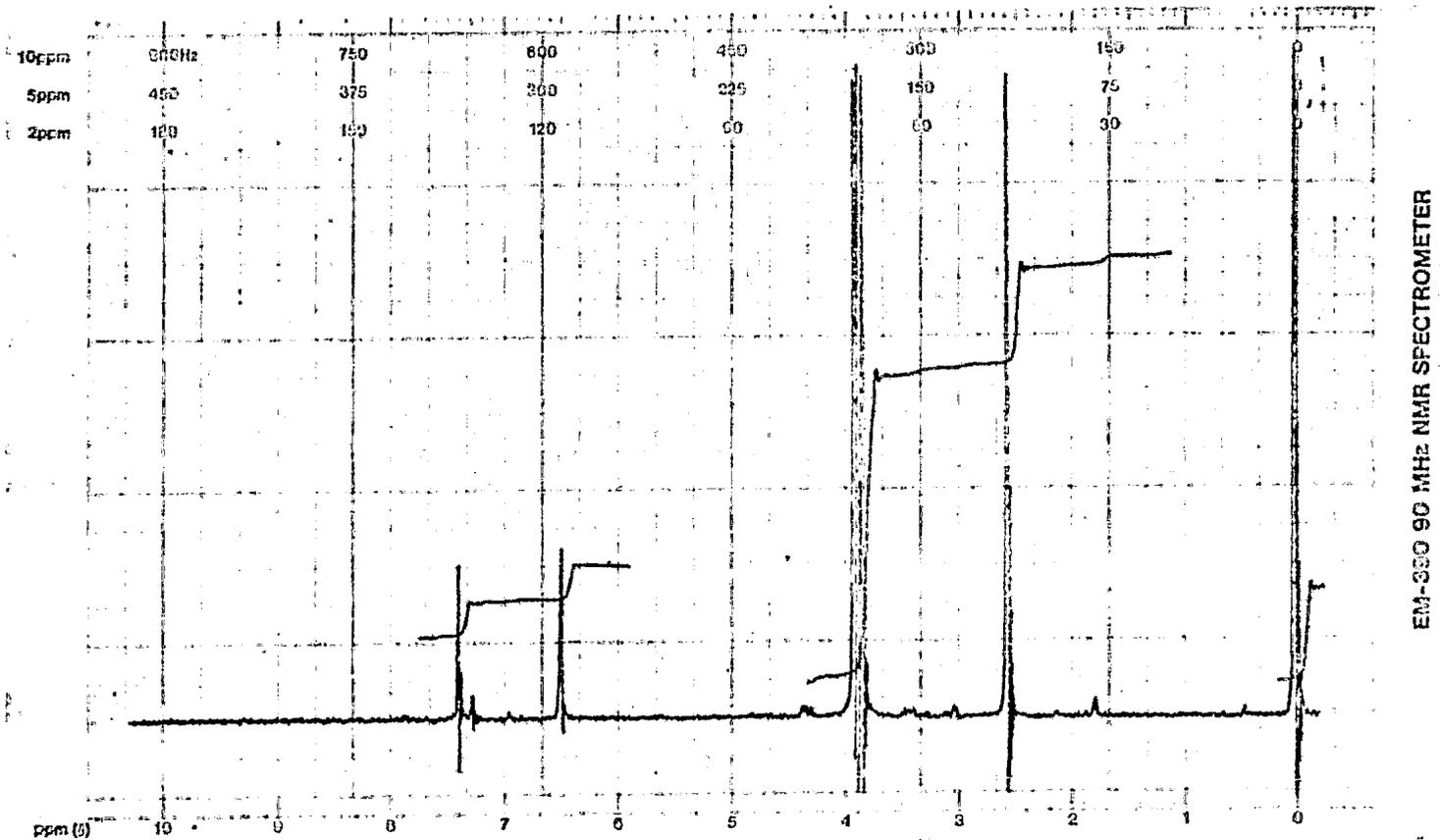
Ciano-acetilhidrazona del 2,4,5-tri-
metoxifenil-glioxal. XVII



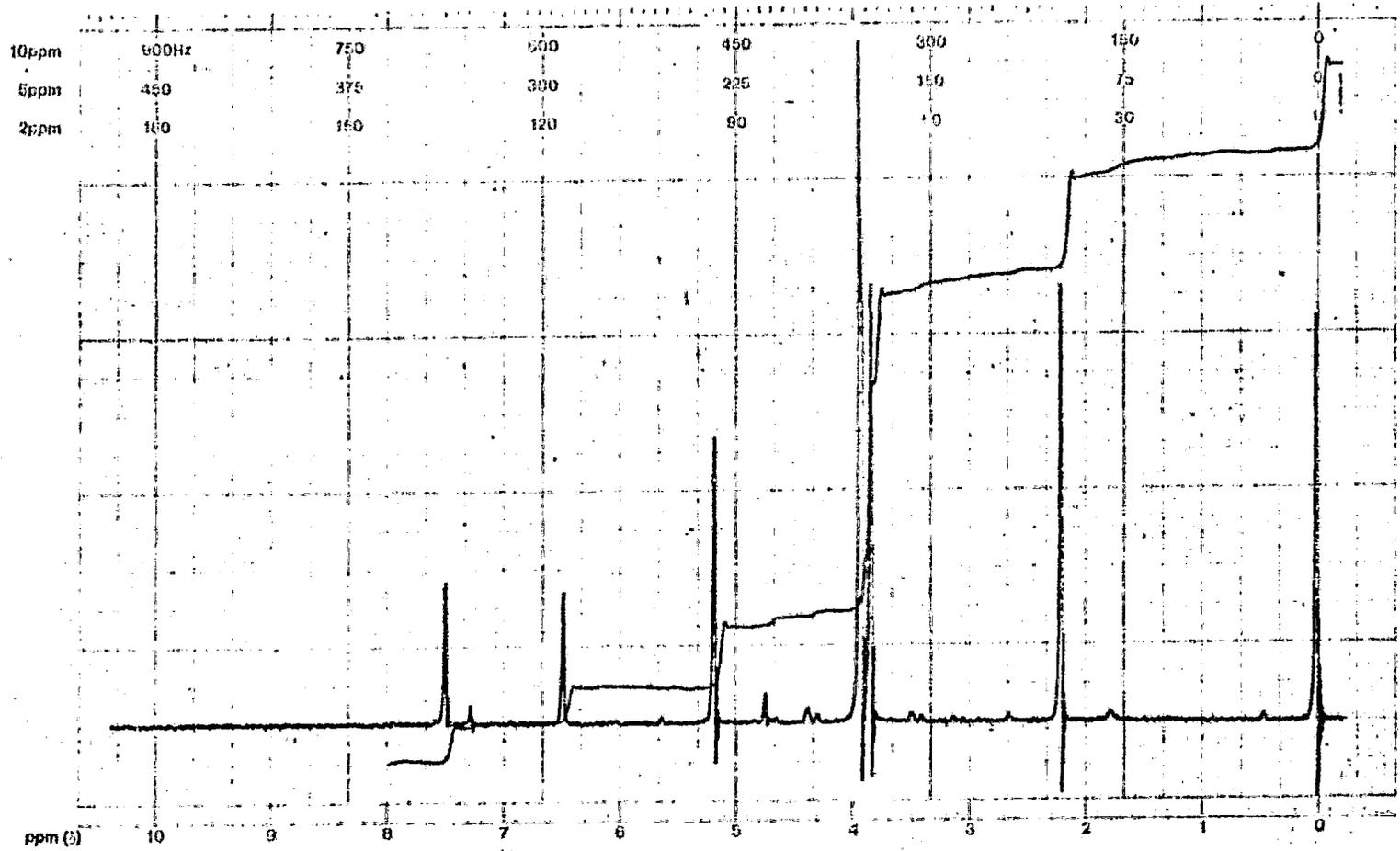
1,2,2-Tri-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-
-etanone, XVIII



2,2',2'',4,4',4'',5,5',5''-Nonamato-
xirifeniil-meteno. III

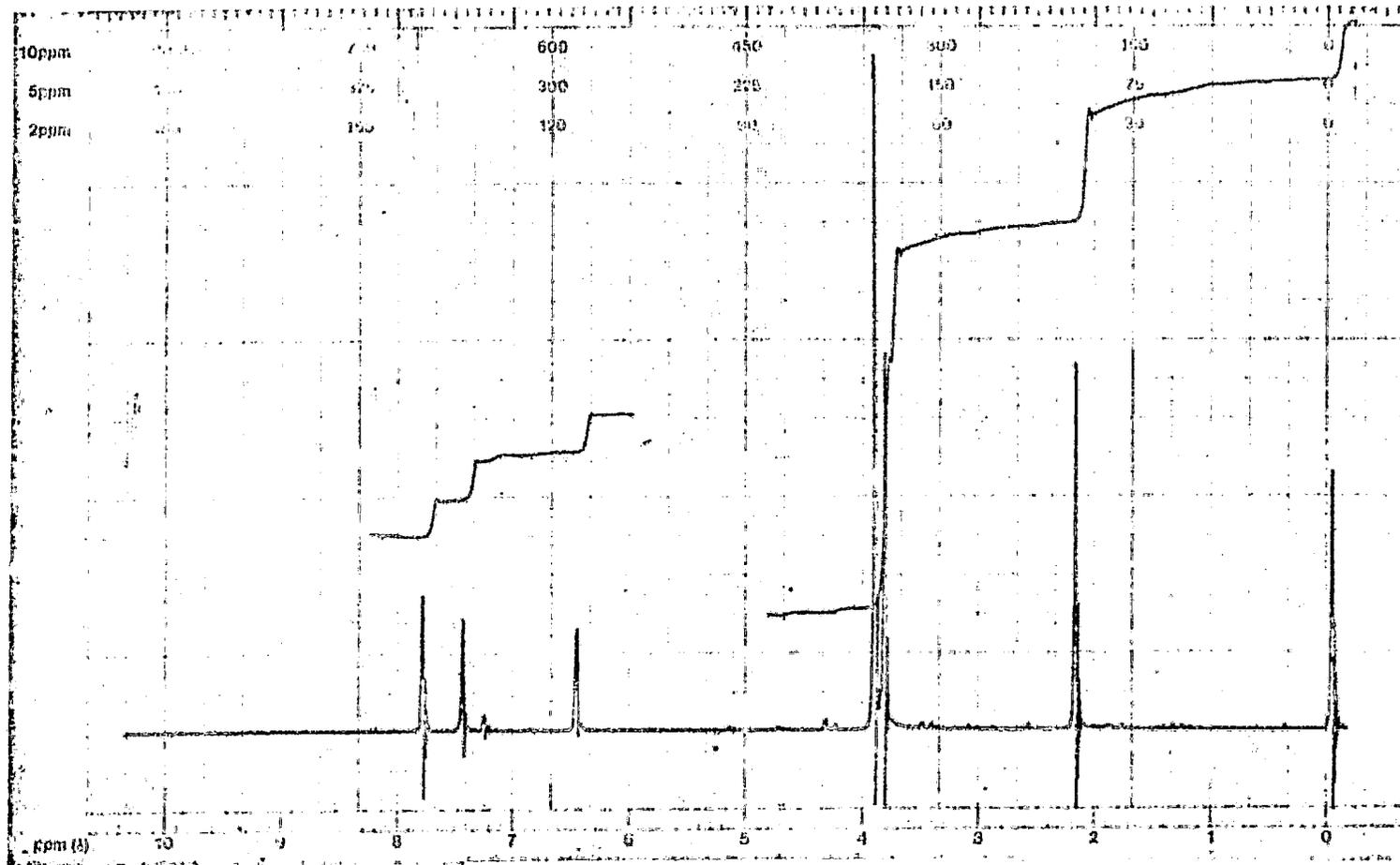


2,4,6-Trimethoxyacetophenone. (CDCl_3). VIII

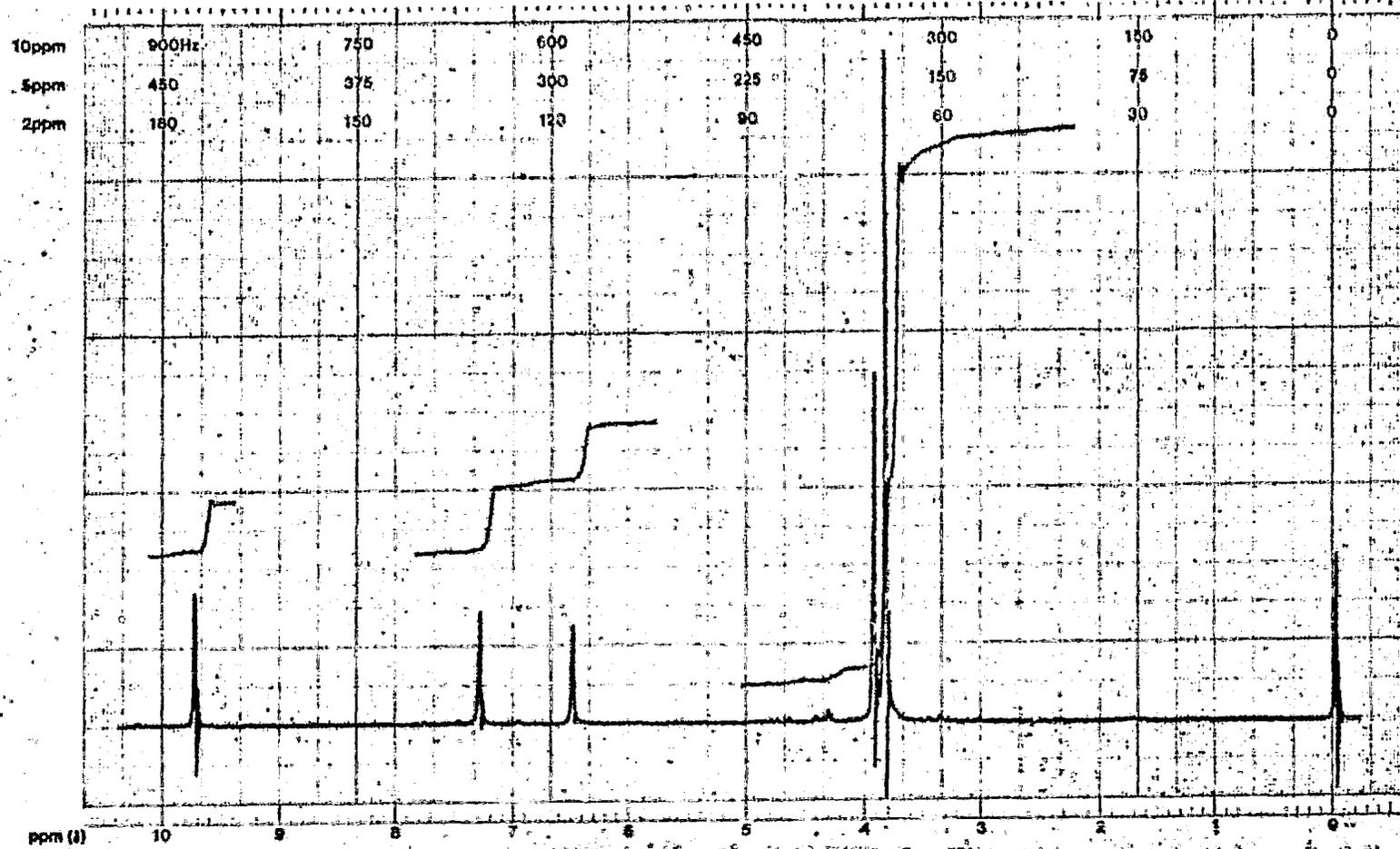


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

α -Acetoxy-2,4,5-trimethoxyacetophenone. (CDCl₃).VI

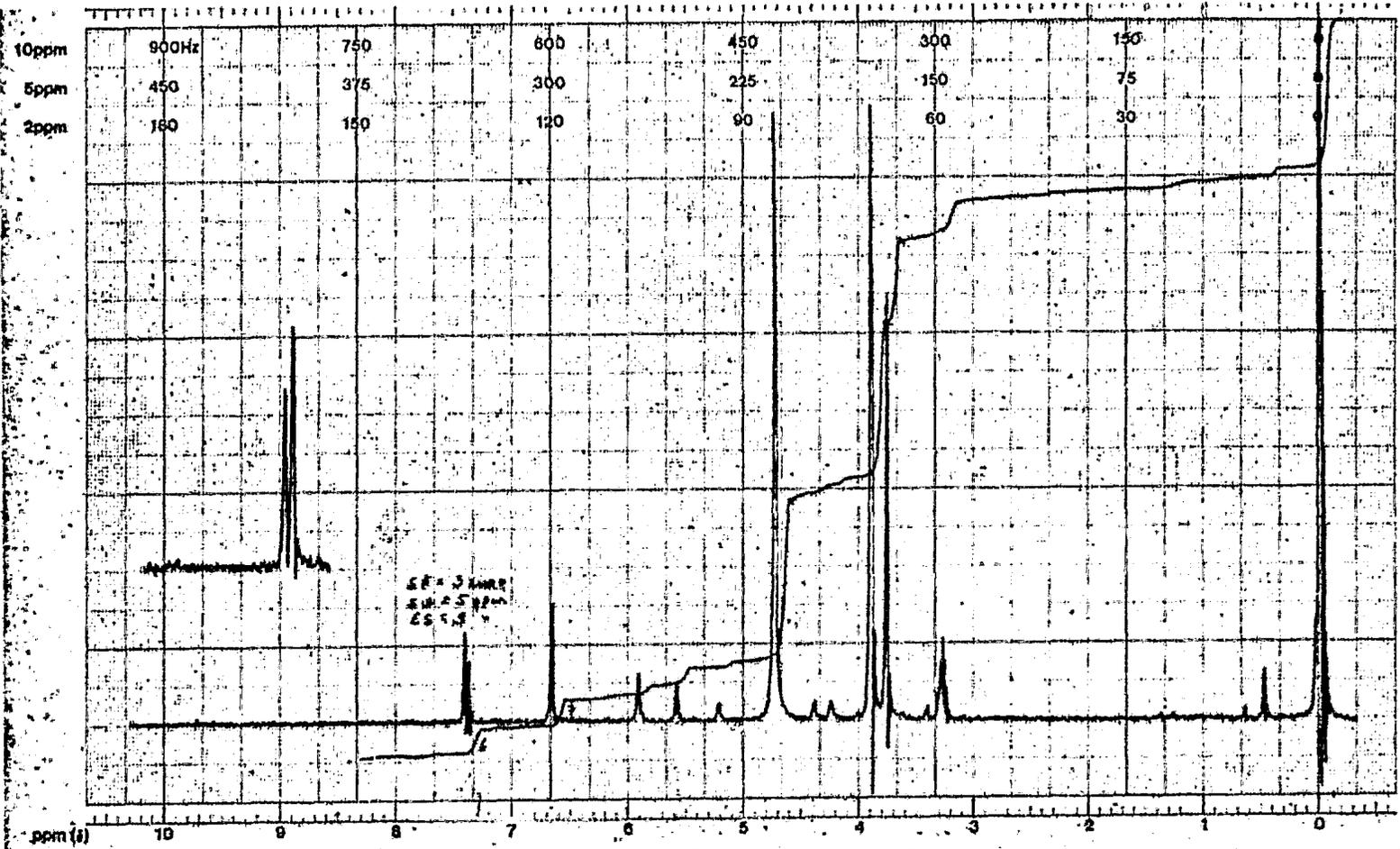


α -Acetoxy- α -bromo-2,4,5-trimethoxy-
-acetofenona. V



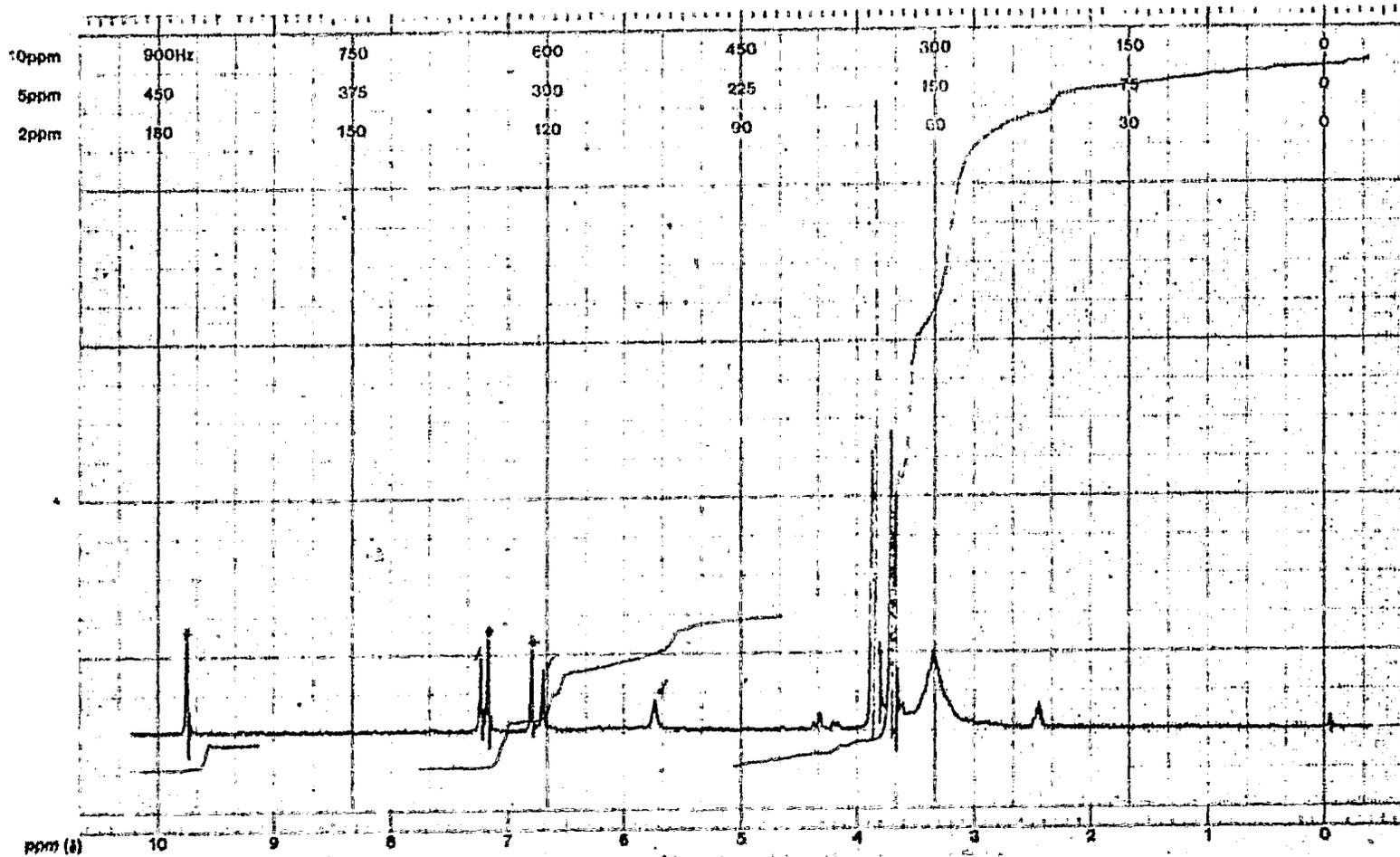
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

2,4,5-Trimethoxyphenyl-glyoxal.
(CDCl₃).IV



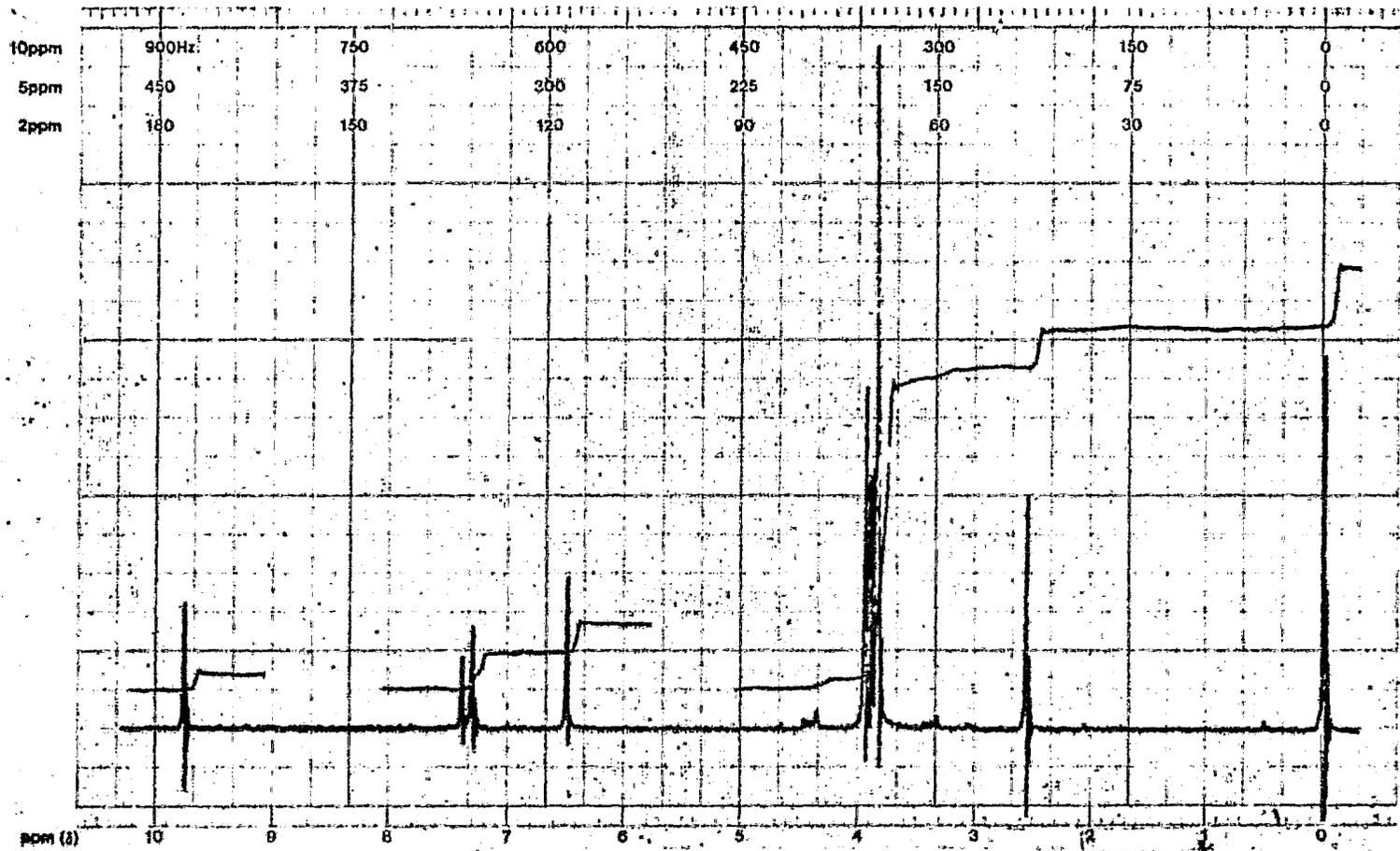
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Hidrato de 2,4,5-trimetoxifenil-
 -gloxal, (CD₃OD). IX



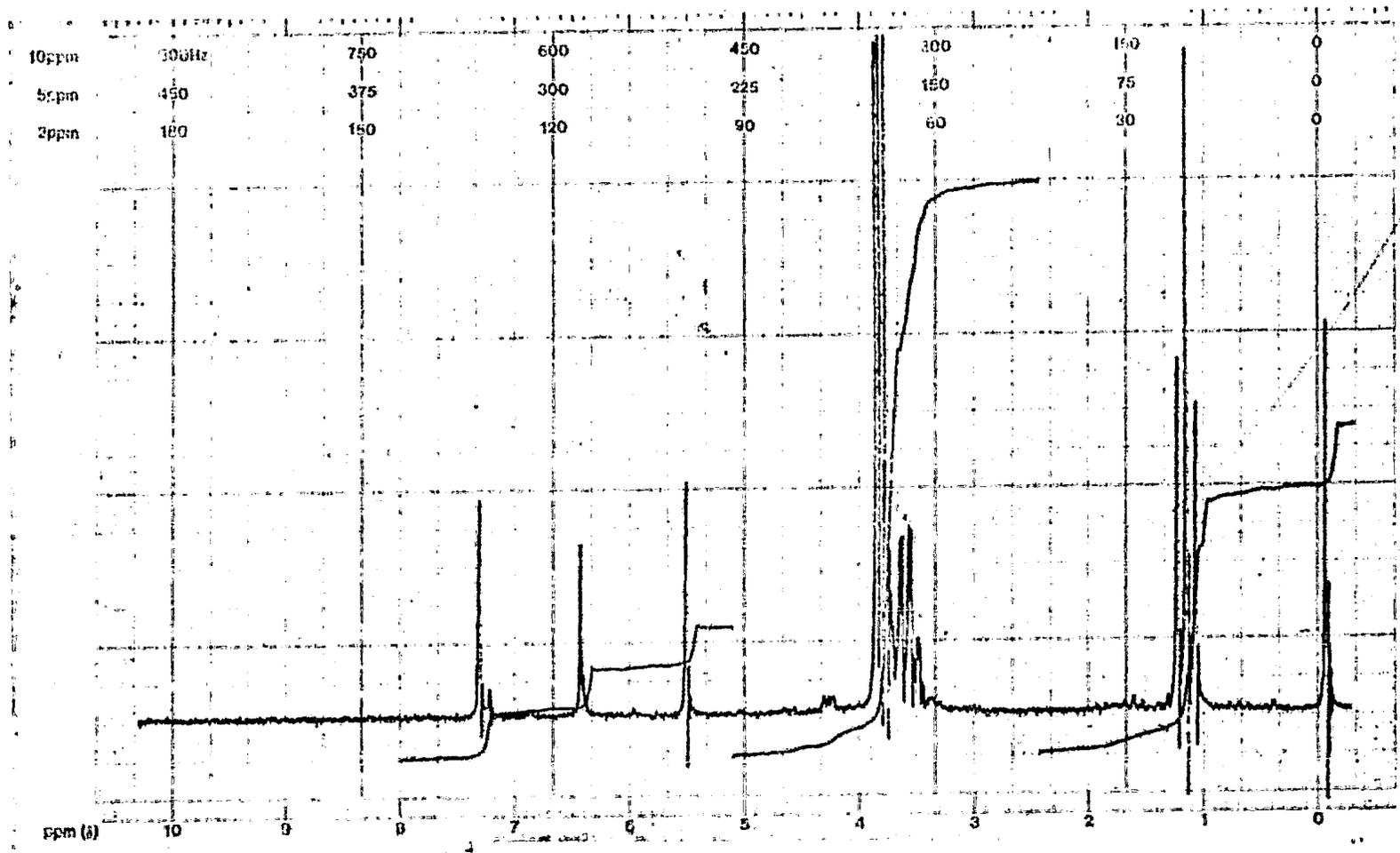
EM-380 90 MHz NMR SPECTROMETER

Hidrato de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal. (DMSO).IX



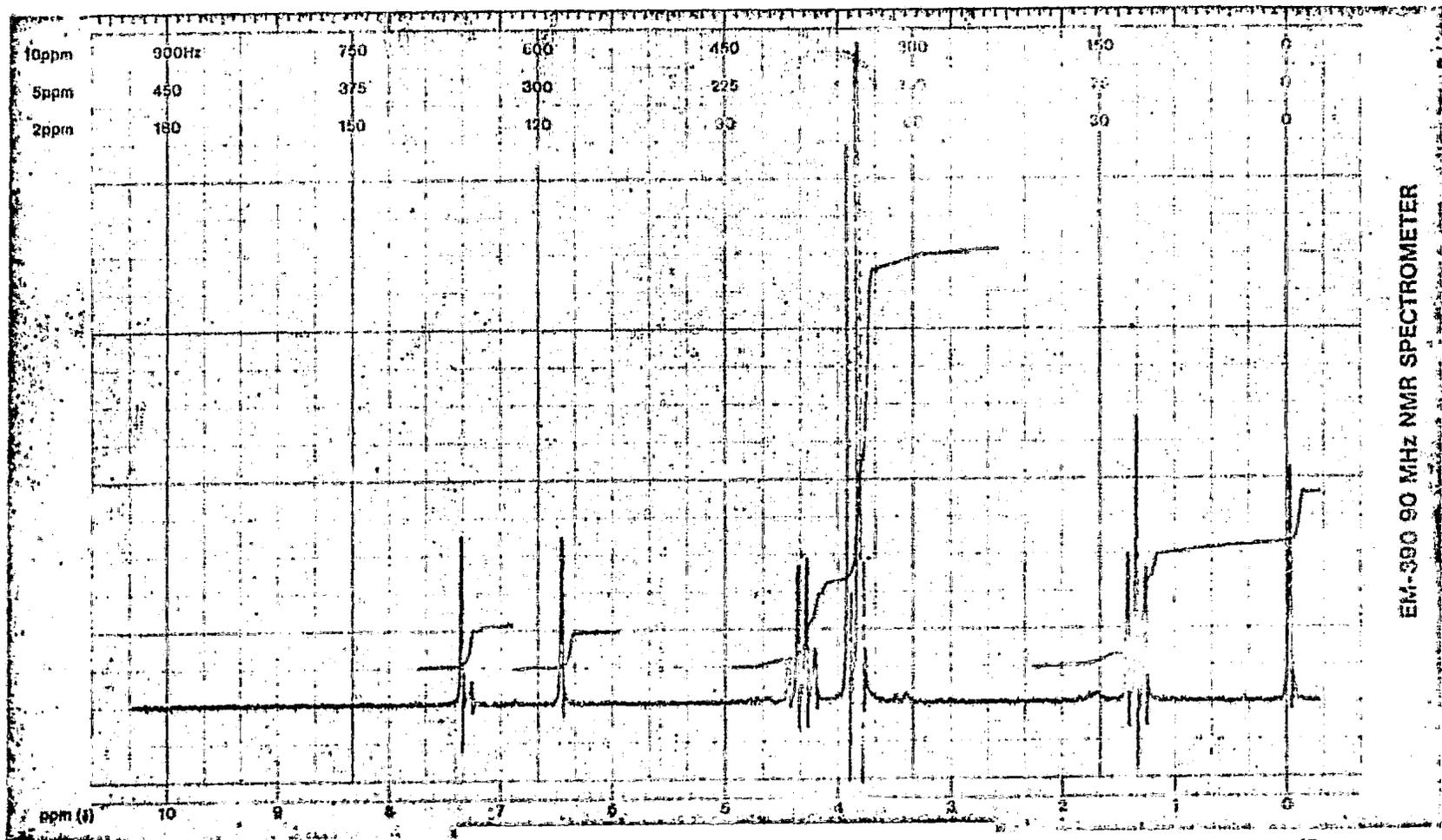
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Mezcla sintética del 2,4,5-trimetoxi-fenil-glioxal y la 2,4,5-trimetoxi-acetofenona. (CDCl₃).



Acetal dietilico del 2,4,5-trimeto-
xifenil-glicoxal. (CDCl₃).II

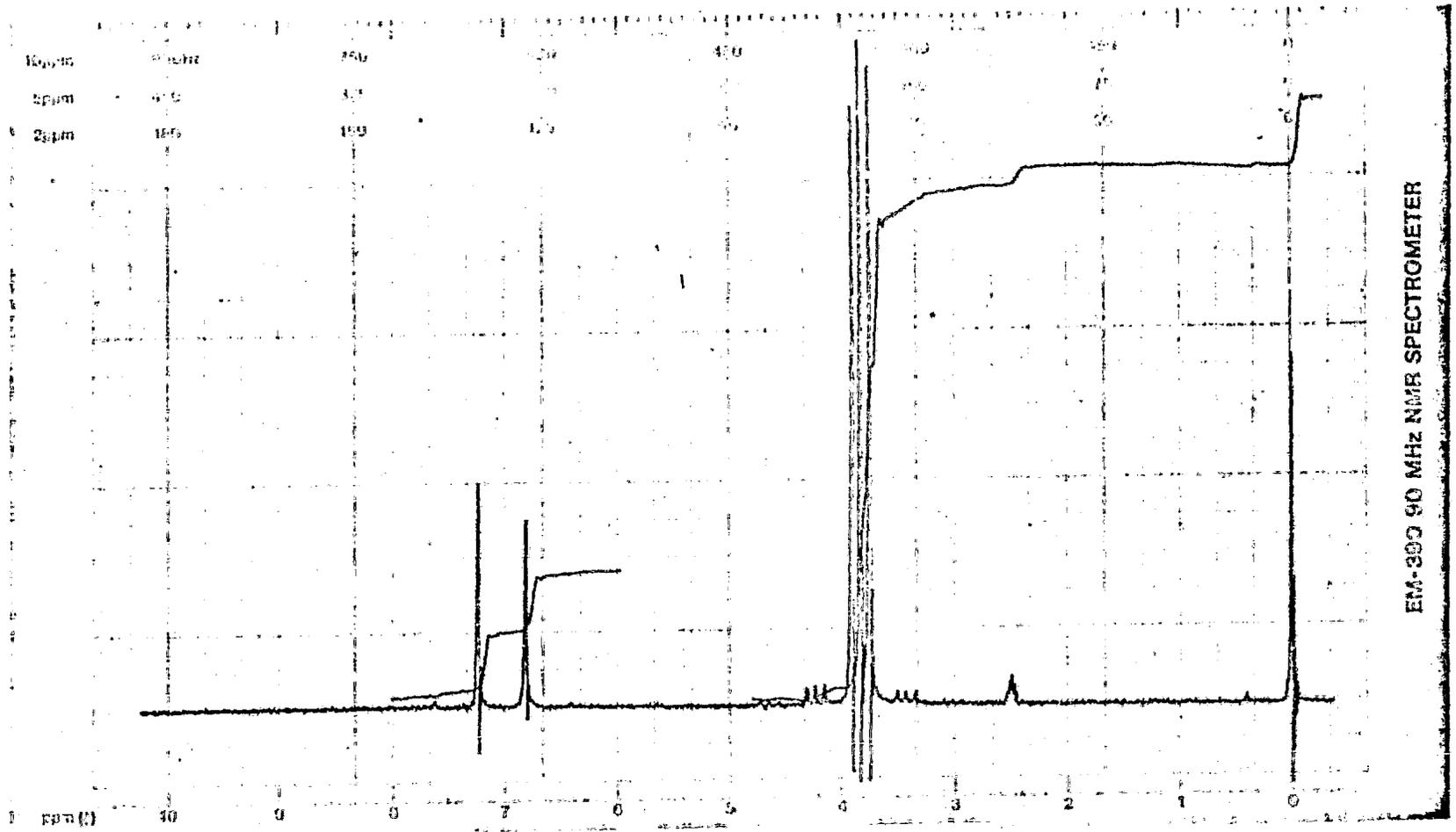
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

55

2,4,5-Trimetoxifenil glioxilato de etilo. (CDCl₃).XII



Acido 2,4,5-trimethoxyphenil-glioxilico. (DMSO). XI

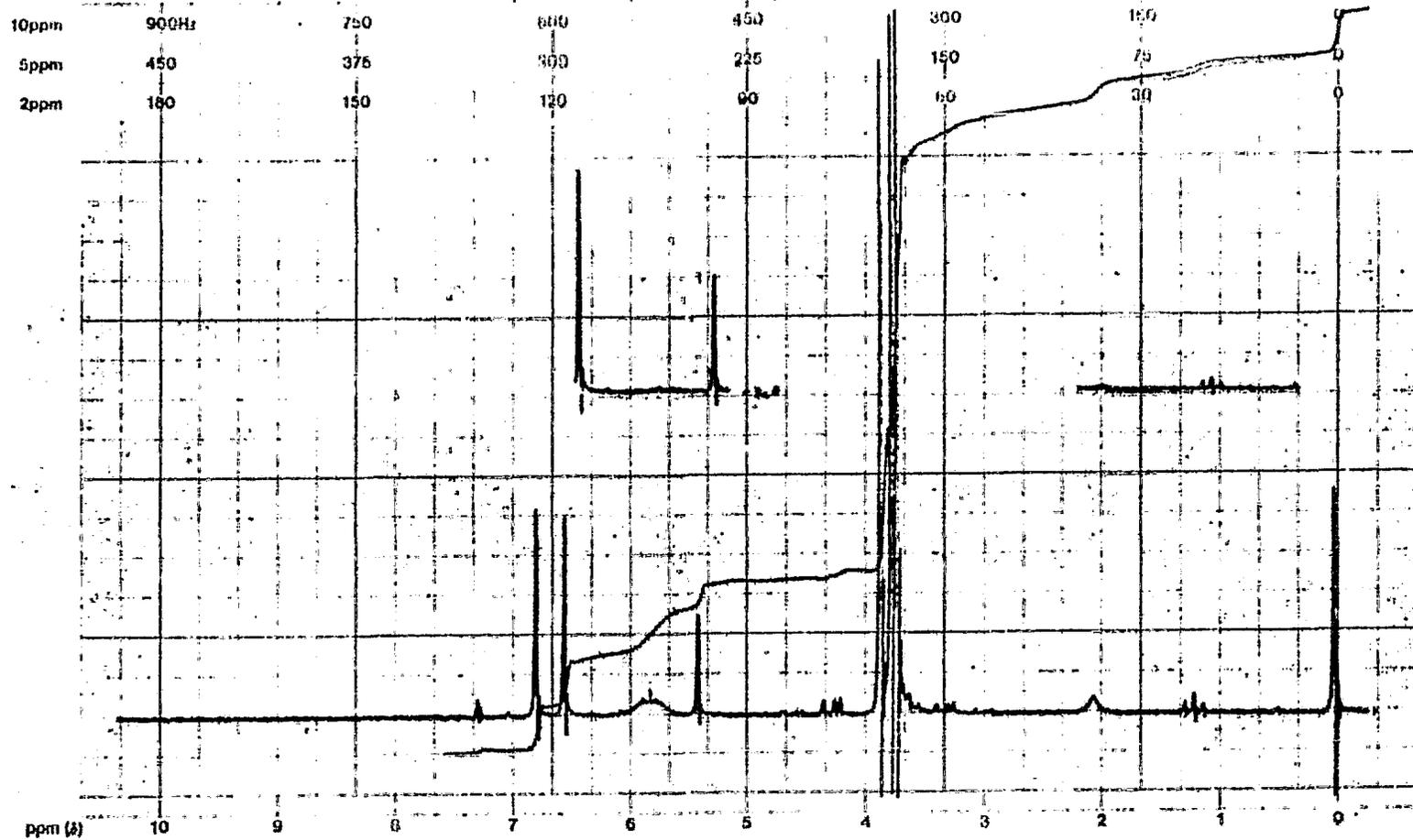
10ppm	1000	500	600	450	300	150	0
5ppm	150	75	300	225	150	75	0
2ppm	180	150	120	90	60	30	0



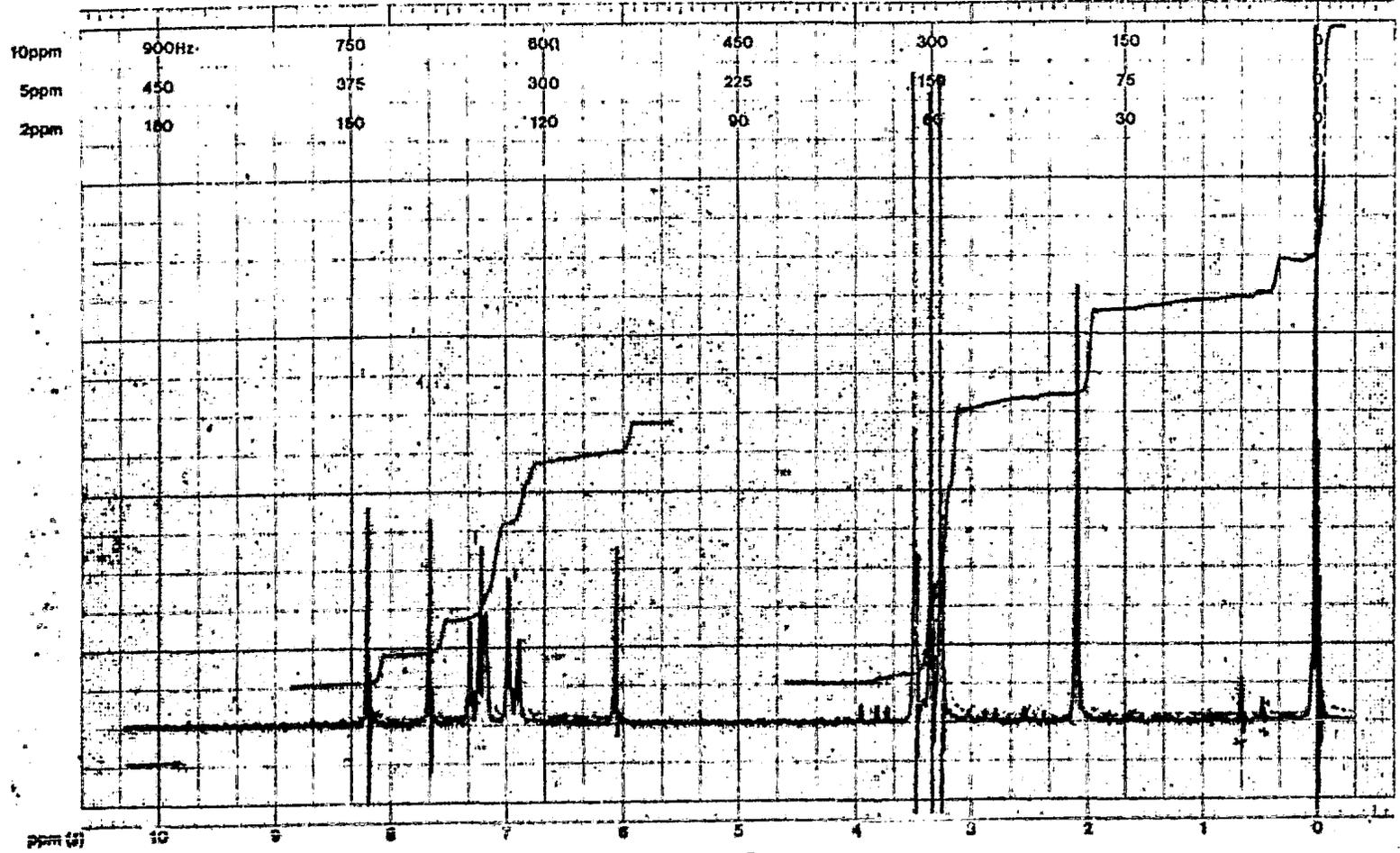
Acido bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-
-acético. (CDCl₃).XIII

57

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

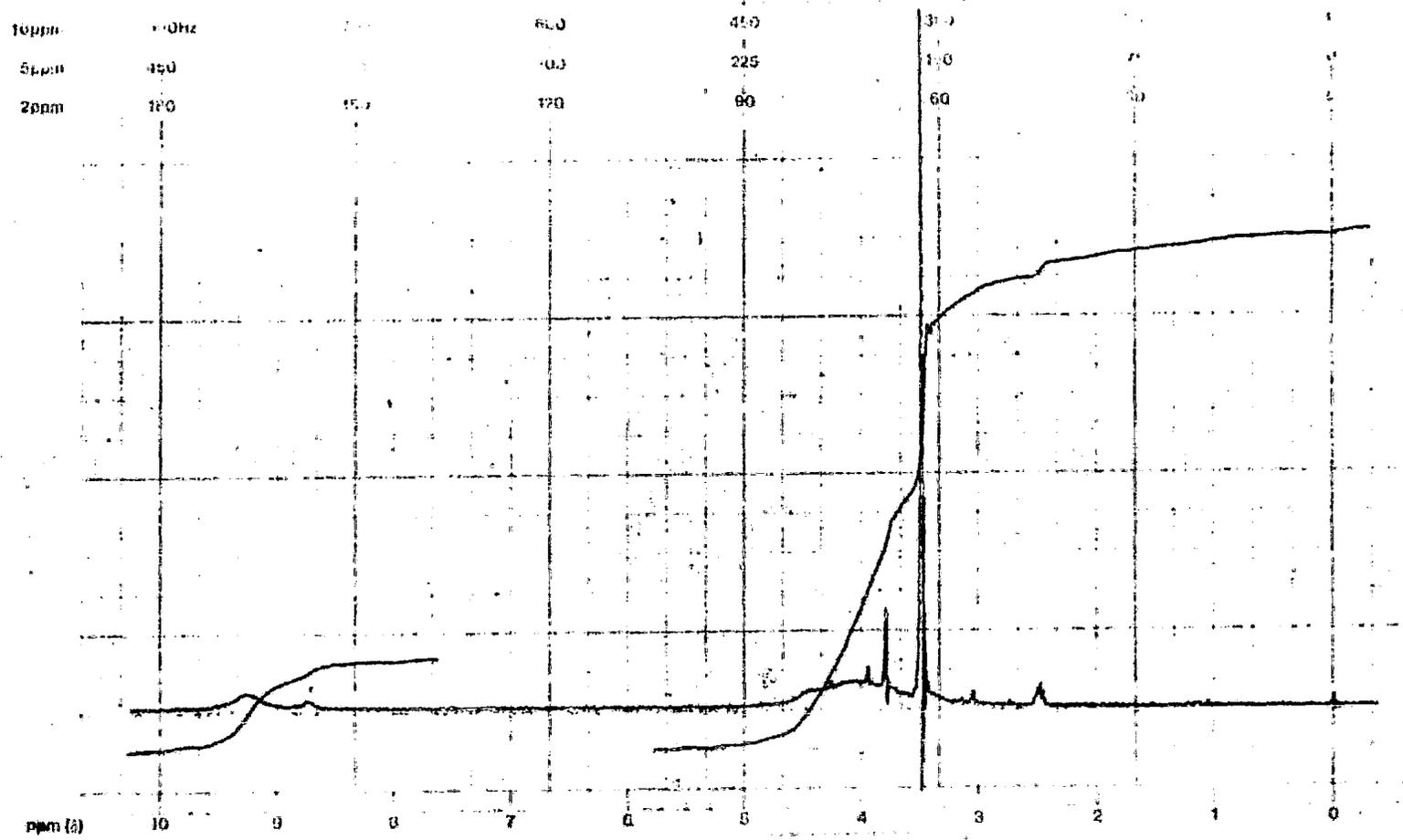


2,2-Bis-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-acetamide. (CDCl₃). XV

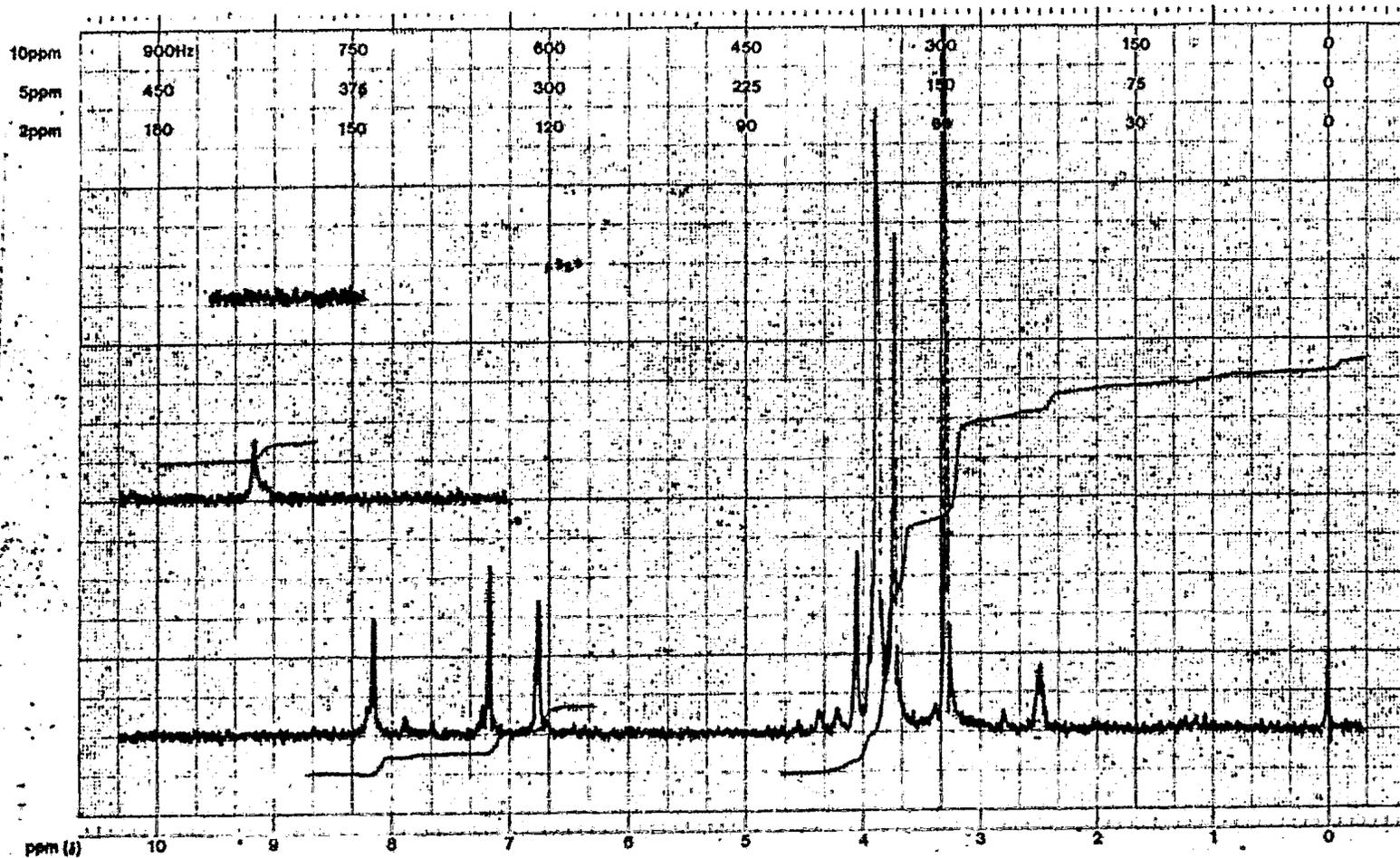


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Mono p-tolilhidrazona del 2,4,5-tri-
metoxifenil-glioxal. (C₆D₆). XVI

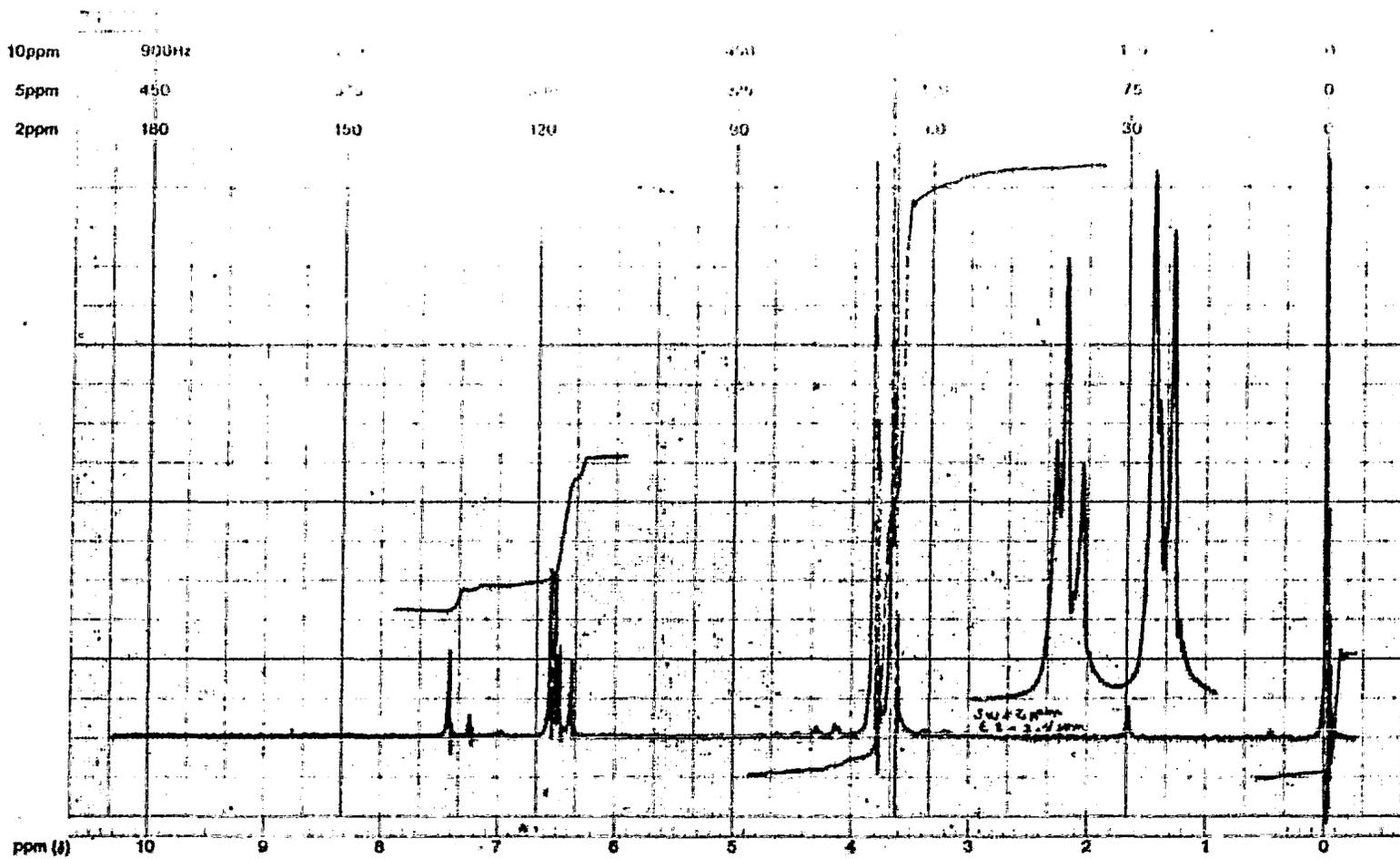


Cyanacethidracide. (DMSO).

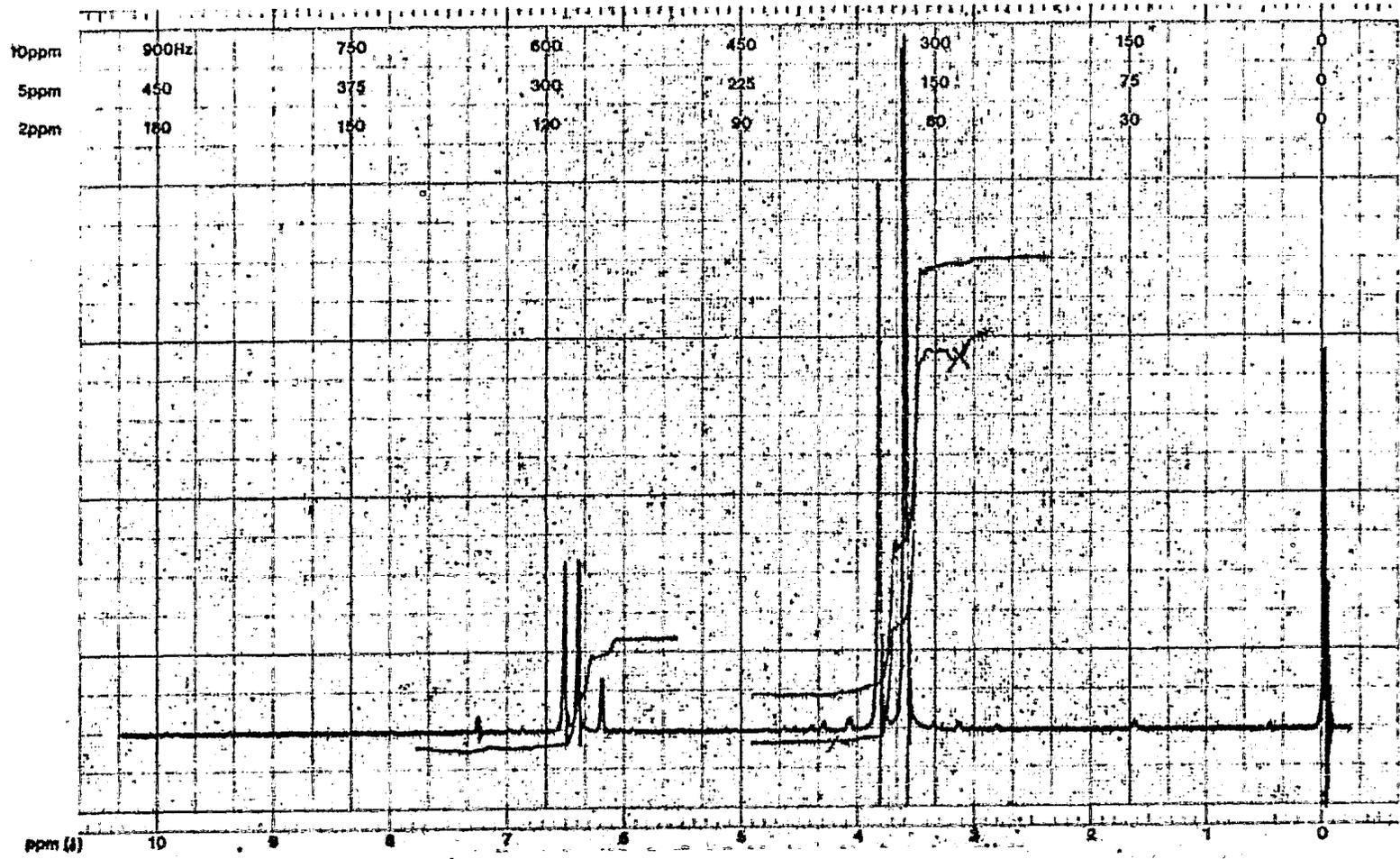


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Ciano-acetilhidrazona del 2,4,5-tri-
metoxifenil-glioxal. (DMSO).XVII



1,2,2-Tris-(2,4,5-trimethoxyphenyl)-
 -estrone. (CDCl_3). XVIII



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

2,2',2'',4,4',4'',5,5',5''-Nonamethoxytriphenyl-methane. (CDCl₃). III

RESUMEN.

Se llevó a cabo la bromación de la α -acetoxi-2,4,5-trimetoxi-acetofenona. El 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal se obtuvo, tanto por hidrólisis del bromo-ceto-éster anterior, como por oxidación con bióxido de selenio de la 2,4,5-trimetoxi-acetofenona. Del fenil-glioxal mencionado se aisló su hidrato y se preparó su acetal dietílico. Se estudió la mejor manera de obtener el ácido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxílico. Al tratar el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal en medio básico y luego ácido, en condiciones suaves, se formó ác. bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acético. Esto indica lo lábil del intermediario, el ácido 2,4,5-trimetoxi-mandélico. Se mejoró la preparación de la 2,2-bis-(2,4,5-trimetoxifenil)-acetamida. Se preparó la mono p-tolilhidrazona del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal, así como la ciano-acetilhidrazona del mismo, intermediarios para la síntesis de heterociclos. Finalmente, la 1,2,2-tris-(2,4,5-trimetoxifenil)-etanona se obtuvo por arilación del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxal con dos moléculas de 1,2,4-trimetoxibenceno.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 2, 64 (1978).
- 2.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia, Méx., 27, 185 (1972)
- 3.- C.W. Perry, M.V. Kalnins y K.H. Deitcher, J.Org. Chem, 37, 4371 (1972).
- 4.- A. McKillop, B.P. Swann y E.C. Taylor, J. Am. Chem. Soc. 95, 3340 (1973).
- 5.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím. 13, 24 (1982).
- 6.- E. Hardegger, Helv. Chim. Acta, 47, 1996 (1964)
- 7.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., en prensa.
- 8.- J.W. Daly, J. Benigni, R. Minnis, Y. Kanaoka y B. Witkop, Biochemistry, 4, 2513 (1965).
- 9.- L.E. Smith y H.L. Haller, J. Am. Chem. Soc., 56, 237 (1934).
- 10.- Ch. Kuroda y T. Nakamura, Scient. Pap. Inst. Phys. Chem. Res. (Tokyo), 18, 61 (1932).
- 11.- J. Cymerman-Craig, J.W. Loder y B. Moore, Austr. J. Chem., 9, 222 (1956).
- 12.- F. Sánchez-Viesca y J.M. Flores, Rev. Latinoamer. Quím., 2, 216 (1978).

- 13.- F. Sánchez-Viesca, *Ciencia, Méx.*, 27, 139 (1972).
- 14.- K.R. Hargreaves, A. McGookin y A. Robertson, *J. Appl. Chem.*, 8, 273 (1958).
- 15.- C.R. Noller, *Chemistry of Organic Compounds*, 3a. ed., p 857. Saunders, Filadelfia, 1965.
- 16.- F. Sánchez-Viesca, *Ciencia, Méx.*, 25, 25 (1966).
- 17.- P. Schmidt y J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, 37, 134 (1954).
- 18.- Y. Yukawa, *Handbook of Organic Structural Analysis*, pp 404, 405. W.A. Benjamin, Nueva York, 1965.
- 19.- P.P.T. Sah, *Rec. Trav. Chim.*, 59, 1036 (1940).
- 20.- W.M. Cumming, I.V. Hopper y T.S. Wheeler. *Systematic Organic Chemistry*, p 527. Constable. Londres, 1950.
- 21.- *Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*, II, p 591. Springer. Berlín, 1920.
- 22.- M. Mashima, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 35, 1882 (1962).
- 23.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D.H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*, p 259. Holden-Day. San Francisco, 1967.
- 24.- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, p 210. Alhambra. Madrid, 1980.