

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



**PREPARACION DE LA 5 - (2, 4, 5 - TRIMETOXIFENIL)
OXAZOLIDIN - 2, 4 - DIONA**

JUAN MANUEL FLORES MORENO

QUIMICO

1979



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS. TESIS 1979

ADQ. M.C. [redacted]

118

FECHA _____

REC. _____

0 _____

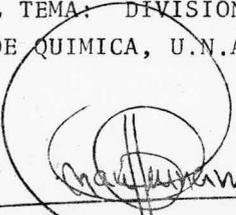


JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

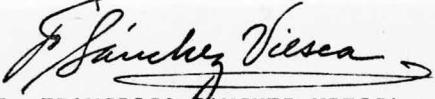
PRESIDENTE: DR. FRANCISCO SANCHEZ-VIESCA
VOCAL: DRA. MARTA ALBORES VELASCO
SECRETARIO: DRA. ROCIO POZAS HORCASITAS
1er. SUPLENTE: DRA. CARMEN RIVERA DE REYES
2o. SUPLENTE: DR. JORGE REYES LOPEZ

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

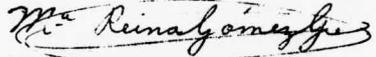
SUSTENTANTE:


JUAN MANUEL FLORES MORENO

ASESOR DEL TEMA:


DR. FRANCISCO SANCHEZ-VIESCA

SUPERVISOR TECNICO:


Q. REINA GOMEZ GOMEZ

I N D I C E

- I. Introducción.
- II. Discusión Teórica.
- III. Diagramas.
- IV. Parte Experimental.
- V. Espectrogramas.
- VI. Conclusiones.
- VII. Bibliografía.

I. INTRODUCCION

En el ámbito de la investigación química, en el campo de la Química Orgánica Aromática, el grupo de -- compuestos polimetoxilados ha sido parcialmente estudiado. Actualmente este tipo de compuestos tiene gran interés debido a que muchos de ellos son productos naturales y a la complejidad que plantea la síntesis de muchos de ellos.

Dentro del grupo de los compuestos aromáticos polimetoxilados se ha encontrado que los derivados bencénicos que contienen tres grupos metoxilo en posiciones - - orto, meta y para a otro grupo funcional, presentan propiedades químicas diferentes a las observadas en los dimetoxi-compuestos e inclusive en los compuestos isómeros trimetoxilados. 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 de solubilidad, velocidad y temperatura de reacción, etc., sino que los efectos de resonancia, así como los estéricos, varían también la energía de activación de las reacciones, los potenciales de oxidoreducción de los compuestos y la reactividad en general. La suma de todos estos factores impide que se lleven a cabo reacciones que se efectúan normalmente en derivados - -

metoxilados más sencillos.

El presente trabajo tiene como finalidad contribuir al estudio químico de los compuestos derivados del 2,4,5-trimetoxifenilo y en especial la síntesis de un nuevo compuesto (título de la tesis) que virtualmente tiene acción biológica.

II. DISCUSION TEORICA

Una forma descrita de preparar cianoformiatos de alquilo es a partir de los cloroformiatos correspondientes y cianuro de sodio¹. En este método se calienta a reflujo por varias horas y el producto crudo se fracciona cuidadosamente; posteriormente se analizan las fracciones por cromatografía en fase de vapor. El rendimiento en el caso del cianoformiato de etilo es de 25-30%. En otro método² se usa etanol como disolvente; sin embargo, se encontró que da bajo rendimiento. En nuestro caso, la ruta seguida para la preparación del cianoformiato de etilo fué la deshidratación de la amida correspondiente, (I).

El oxamato de etilo (I), se preparó a partir de NH_4OH y exceso de oxalato de dietilo (obtenido esterificando ácido oxálico anhídrido, en presencia de HCl seco)³. Su espectro infrarrojo presenta bandas en 1725 ($\text{C}=\text{O}$ éster) y 1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ amida primaria libre). Cf.⁴ En el espectro de rmn. se observa (ppm, valores δ) un triplete en 1.39 (CH_3), un cuádruplete en 4.38 (CH_2), ambos con $J=7$ cps, característicos del grupo $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ y una señal ancha en 6.76 (NH_2). Cf.⁵

La conversión de una amida en el nitrilo correspondiente se puede realizar con diferentes reactivos,

P_2O_5 ⁶, P_2O_5 trietil amina⁷, cloruro de p-toluénsulfonilo piridina⁸, PCl_3 ⁹, oxicloloro de fósforo¹⁰, cloruro de tionilo¹¹ y anhídrido trifluoracético-piridina¹², para preparar el cianoformiato de etilo se usó el primero de ellos (vide supra), para lo cual se mezcla bien el P_2O_5 con el oxamato de etilo y el producto de reacción se aísla mediante destilación al vacío. El i.r. del cianoéster¹³ presenta bandas en 2247 (CN) y 1760 cm^{-1} (C=O éster). En su espectro de rmn ¹⁴ hay un triplete en 1.40 ppm (CH_3) y un cuadruplete en 4.38 ppm (CH_2) $J=7$ cps.

El 1,2,4-trimetoxibenceno (TMB-124)¹⁶ se preparó, a partir de triacetoxibenceno¹⁵ y sulfato de dimetilo. En el i.r.¹⁷ (película) tiene bandas en 1465, 1220, 1130 y 1025 cm^{-1} (OCH_3). En el espectro de rmn ¹⁸ (ppm valores δ) se observan tres singuletes en 3.67, 3.71 y 3.74 ($3OCH_3$), en 6.22 aparece un doblete con $J=3$ cps y $J=8$ cps, en 6.36 hay un doblete con $J=3$ cps y en 6.65 un doblete con $J=8$ cps, lo cual es característico de protones aromáticos con este patrón de sustitución.

Es interesante hacer notar que la preparación de los otros isómeros trimetoxilados difiere de la técnica empleada para preparar TMB-124. El éter trimetílico del pirogalol se preparó¹⁹ mediante metilación directa del trifenol con Me_2SO_4 en medio alcalino y posterior extracción con éter. Esto difiere por completo de la preparación del éter trimetílico del floroglucinol^{20,21}.

El 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo (V), ha sido preparado²² a partir de TMB-124 y cloruro de etoxi-oxalilo, mediante una reacción de Friedel y Crafts. Ahora se describe la preparación del ceto-éster (V) mediante una reacción de Houben-Hoesch^{23,24}. Este método tiene la ventaja de poder preparar cantidades mayores ya que las condiciones experimentales son más reproducibles aún cuando se varíen las cantidades empleadas. Este éster glioxílico presenta en el i.r, bandas en 1740 (C=O éster) y 1640 cm^{-1} (C=O). En su espectro de rmn se observa un triplete en 1,38 y un cuadruplete en 4,37, ambos con $J=7$ cps, originados por el grupo OCH_2CH_3 . Los metoxilos dan singuletes en 3,90, 3,92 y 4,10. En 6,50 y 7,42 están las señales sencillas correspondientes a los protones aromáticos meta y orto, respectivamente.

El ácido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxílico (VI), se obtuvo por tratamiento alcalino del ceto-éster (V) en metanol. El ácido asaróil-fórmico presenta en el i.r, bandas en 3200, 1740 y 1650 cm^{-1} . El hidrógeno ácido da origen (rmn) a una señal en 5,35 ppm, la cual desaparece al agregar D_2O .

Se ha descrito²⁶ que al intentar formar el ciclo-etilencetal del asaraldehido, se obtiene como producto de reacción el tris-(2,4,5-trimetoxifenil)-metano. Debido a este comportamiento sui generis, se consideró de interés ver si el ceto-éster (V) forma el ciclo-etilencetal respectivo. El compuesto (VII) se obtuvo con - -

buen rendimiento al hacer reaccionar el 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo con etilen-glicol en presencia de ácido p-toluen-sulfónico como catalizador. Es de - - hacer notar que es difícil reproducir esta reacción (vide infra , parte experimental). El espectro de i.r. del - - ciclo-etilencetal, (VII) presenta una banda aguda en 2950 (CH saturado) y la desaparición de la banda en 1640 cm^{-1} (C=O). En el espectro de rnm se observa un triplete en 1.26 (CH_3), con $J=7$ cps; los metilenos, tanto del dioxolano como del éster, originan una señal compleja entre 4.0-4.5. Los protones aromáticos y metoxilos dan las señales esperadas.

El cicloetilencetal (VII) se hizo reaccionar con hidrato de hidracina, calentando a reflujo durante dos horas. Se aisló sorpresivamente un solo producto, la - hidracida N-N' sustituida, (VIII). Este compuesto en el espectro de i.r. presenta bandas en 3550 (NH asim.), 3230 cm^{-1} (NH sim) y desaparece la banda del éster en 1740 cm^{-1} . En el espectro de nmr, los metilenos de los anillos del dioxolano producen una señal en 4.15 y a campo mas bajo aparece una señal ancha en 7.96 (NH) que desaparece al agregar D_2O . Los metoxilos y los hidrógenos aromáticos originan las señales esperadas.

Con el objeto de caracterizar el ceto-éster (V), se hizo reaccionar este con o-fenileno-diamina en ácido acético glacial. Se obtuvo con buen rendimiento la 3-hidroxi-2-(2,4,5-trimetoxifenil)-quinoxalina (IX). En su espectro i.r. aparecen bandas en 3400 (OH) y 1655 cm^{-1}

(lactama, forma ceto). En rmn se observa un multiplete entre 6-8 ppm, debido a los protones aromáticos, en 12.27 ppm aparece una banda ancha (OH), la cual desaparece al agregar D₂O. Los metoxilos originan las señales agudas características.

Las quinoxalinas son conocidas desde finales del siglo XIX, pero hasta hace unas décadas que recibieron gran importancia debido a su valor potencial como fármacos^{28,29,30}. Además algunas carbocianinas de quinoxalinas se han patentado como colorantes^{31,32,33}.

La amonólisis³⁴ del cetoéster (V) origina, con buen rendimiento, 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilamida (X). En su espectro de i.r. presenta 2 bandas en 3370 y 3260 (NH, amida primaria libre, tensión simétrica y asimétrica) en 1680 (C=O, amida primaria libre) y en 1645 cm⁻¹ (C=O cetónico). En el espectro de rmn los metoxilos -- aparecen entre 3.6-3.9, los hidrógenos aromáticos originan señales en 6.66 y 7.56. Los protones del grupo amido aparecen como sistema AB con desplazamiento de 8.70

y 9.06. Corresponde a Hb ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N} \\ \text{Hb} \end{array}$, Ha), el desplazamiento

a campo más bajo. Las señales aparecen anchas, debido al acoplamiento de Ha y Hb con el nitrógeno. El intercambio con D₂O es muy lento pero se puede catalizar con trazas de KOH.

De manera similar a la α,α -dicloro-2,4,5-trimeto-

xiacetofenona³⁵, la ceto-amida (X) se redujo con NaBH_4 en suspensión metanólica, obteniéndose 2,4,5-trimetoxifenil-glicolamida (XI). En el i.r. (KBr) presenta una banda ancha en 3410 (OH y NH_2) en 1680 y 1640 cm^{-1} -- tiene señales de amida libre y asociada. En rmn desaparece el sistema AB (CONH_2), en su lugar hay una señal ancha en 7.11. El hidrógeno bencílico interacciona con el OH dando lugar a un sistema AB (con $J=5$ cps), siendo el desplazamiento químico del OH de 5.56 y del hidrógeno bencílico 5.02 (calculados mediante fórmula)³⁶. El sistema AB así como la señal en 7.11 desaparecen al agregar D_2O y el hidrógeno bencílico da un singulete en 5.06.

Es interesante hacer notar que el acoplamiento AB entre OH y el hidrógeno bencílico no se produce en el 2,4,5-trimetoxi-mandelonitrilo³⁷. Sin embargo, este acoplamiento se presenta en el 1-(2,4,5-trimetoxifenil)-2,2-dicloro-etanol³⁵ y en la 2,4,5,2',4',5'-hexametoxihidrobenzofina (hidroasarofina)³⁸.

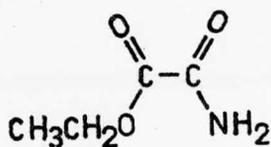
La glicolamida (XI) se hizo reaccionar con carbonato de dietilo³⁹ y metóxido de sodio en metanol, formándose la 5(2,4,5-trimetoxifenil)-oxazolidin-2,4-diona (XII). En el i.r. tiene 2 bandas, en 1810 y 1740 cm^{-1} , que no se pueden atribuir a dos grupos carbonilos independientes⁴², sino que es manifestación de un acoplamiento electrónico en oposición de fase y en fase, de manera similar a los anhídridos⁴³ e imidas⁴⁴.

En rmn se observa una señal compleja entre 3.65 y 4.0 (3OCH₃ y NH), da singuletes en 5.86 (hidrógeno del carbono 5) 6.76 y 7.03 (hidrógenos aromáticos meta y orto respectivamente).

Algunos derivados de la oxazolidin-2,4-diona se usan actualmente como hipnóticos y antiepilepticos⁴⁵. Estudios farmacológicos⁴⁶ muestran que los compuestos más activos son los que contienen un total de 8 a 10 átomos de carbono en la posición 5 y su actividad, en acción hipnótica, es comparable a la de los ácidos barbitúricos⁴⁷.

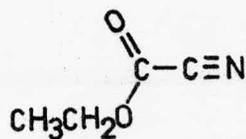
III. D I A G R A M A S

ESQUEMA GENERAL



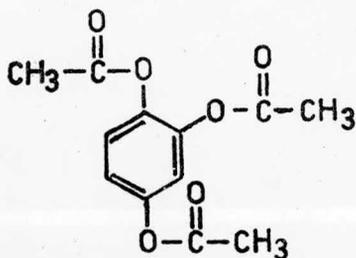
(I)

oxamato de etilo

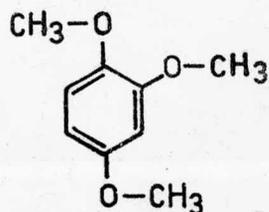


(II)

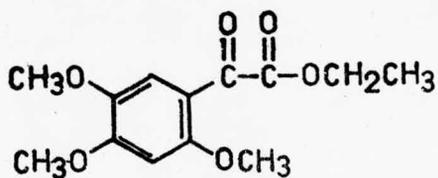
cianoformiato de etilo



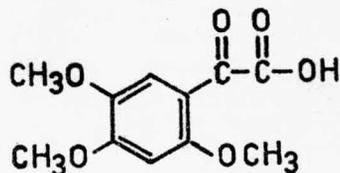
(III)



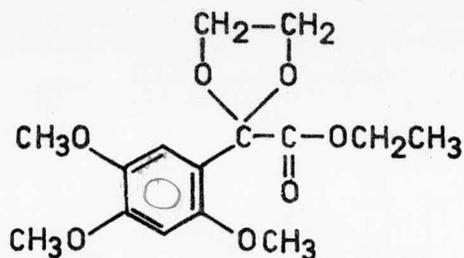
(IV)



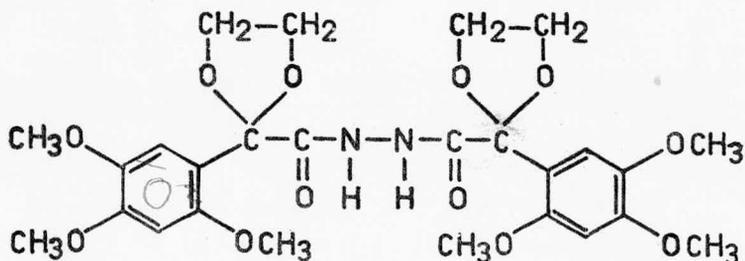
(V)



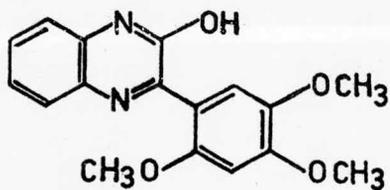
(VI)



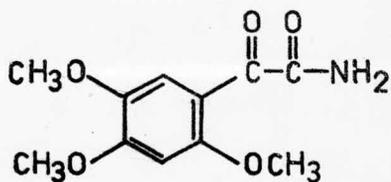
(VII)



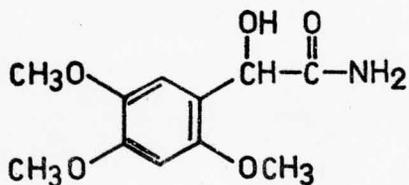
(VIII)



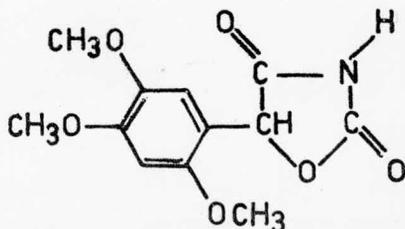
(IX)



(X)



(XI)



(XII)

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de rejilla y doble haz, en pastilla de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrómetro Varian A-60, en CDCl_3 (a menos que se indique lo contrario), utilizando tetrametil-silano como referencia interna.

Oxamato de etilo, (I). Se preparó siguiendo una técnica diferente a la descrita^{1,2,3}, con el fin de disminuir la formación de oxamida y hacer predominar la amonólisis parcial del oxalato de dietilo. [En un matraz redondo de 5 litros, provisto de agitador magnético y un termómetro, se colocaron 2.4 litros de etanol y 406 ml de oxalato de dietilo y enfriaron a 0° en una mezcla de - - hielo, agua y sal. Por otra parte, en un embudo de adición de un litro se mezclaron 430 ml de etanol y 225 ml de NH_4OH al 30% y se agregaron gota a gota en un lapso de 6 a 8 horas, continuando la agitación y el enfriamiento. Se tapó el matraz y se guardó en el refrigerador por la noche, al día siguiente se filtró el sólido formado y se lavó con 200 ml de etanol;] se obtuvieron 104 g de -- oxamato de etilo (p.f. $114-115^\circ$), mezclados con una pequeña cantidad de oxamida. Este producto se usó tal cual para deshidratarlo con P_2O_5 . La muestra analítica se

obtuvo del filtrado de una cristalización fraccionada. ν_{\max} 1725 (C=O éster) y 1680 cm^{-1} (amida). Rmn 1.39 (CH_3), 4.38 (CH_2) y 6.76 (NH_2).

Cianoformiato de etilo, (II). En un matraz redondo de un litro, se colocaron 100 g de oxamato de etilo y 182 g de P_2O_5 , los cuales se mezclaron agitando fuertemente el matraz tapado. Se adaptó un refrigerante para destilar al vacío. El matraz de reacción se calentó en un baño de silicon. La temperatura de éste se aumentó gradualmente de 120 hasta 180°, el vacío fluctuó entre 200 y 240 mm de Hg. El cianoformiato de etilo destiló alrededor de 60° y se recibió enfriando con hielo tanto el matraz como la junta de vacío. En el matraz de reacción se observó la formación de una espuma espesa que solidifica y llega a llenar el matraz. El ciano-éster se redestiló agregando un poco de P_2O_5 . Se obtuvieron 52.6 g con p.e. 104-105°/580 mm de Hg. Descrito¹, 115-116/760 mm de Hg. ν_{\max} 1760 (C=O éster). Rmn 1.40 (CH_3), 4.38 (CH_2).

1,2,4-Triacetoxibenceno, (III). Se preparó siguiendo la técnica descrita en¹⁵. En un vaso de 500 ml se añaden 6.6 ml de H_2SO_4 concentrado a 167 ml de anhídrido acético. Se agrega gradualmente en pequeñas - - porciones y con agitación constante 60 g de p-benzoquinona; la reacción es exotérmica y debe controlarse la

temperatura entre 40-50°. Se debe evitar rascar las paredes del vaso durante la adición de quinona, ya que - - cristaliza una masa y el resto de la quinona no reaccionaría como es debido. Al finalizar la adición, se deja enfriar a 20°, temperatura en que se tallan las paredes del vaso, con lo que se produce la cristalización brusca del triacetato. Se vierte en 800 ml de agua con pedazos de hielo, se agita hasta deshacer los grumos y se filtra. Para cristalizar, se agregan 250 ml de etanol en ebullición, se obtiene una solución de color rojo oscuro. Se deja enfriar (cristaliza) y se filtra. Se obtienen 120 g con p.f. 96-97°. Debe usarse en pocos días porque se descompone.

1,2,4-Trimetoxibenceno, (IV). Se preparó siguiendo la técnica descrita en¹⁶. En un matraz Erlenmeyer de 3 litros se disuelven 120 g de 1,2,4-triacetoxibenceno en 240 ml de metanol y 420 ml de Me_2SO_4 , agitando y calentando ligeramente (campana). El matraz se coloca en una cubeta con hielo-agua y se añade, gota a gota, una solución de 360 g de NaOH en 360 ml. de agua. La reacción es muy exotérmica, por lo que debe girarse el matraz enérgicamente. Debe removerse con una varilla de vidrio el - - Na_2SO_4 a medida que se forma. Terminada la adición del hidróxido, la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 30 min. y se diluye con 1200 ml de agua, separándose en la parte superior una capa oleosa (trime-toxibenceno) y disolviéndose el sulfato de sodio al agitar. Se extrae dos veces con éter (700 y 300 ml), se -

lava con agua hasta que no dé reacción alcalina (2 x 500 ml), se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se destila (matraz de 150 ml) y se recoge la fracción que destila alrededor de $234^\circ / 580$ mm Hg. Rendimiento 68 g. ν_{max} (película) 1465, 1220, 1130 y 1025 cm^{-1} (OCH_3).

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

Se preparó modificando la técnica descrita en^{23,24}. En un matraz piriforme de 2 bocas, de 50 ml de capacidad, con refrigerante en posición de reflujo y tubo de CaCl_2 en la parte superior, se colocaron 15 ml de éter anhidro y 4.1 g de ZnCl_2 recientemente fundido. A la suspensión se le agregaron 5 ml de 1,2,4-trimetoxibenceno¹⁶ y 2.43 ml de cianoformiato de etilo. Al matraz se le pasó una corriente lenta de HCl gaseoso y seco durante 2 horas. El ácido se generó colocando en un matraz redondo de 2 bocas y 2 litros de capacidad, 100 g de NaCl, parcialmente disuelto en agua, enseguida se adicionó gota a gota, H_2SO_4 concentrado mediante un embudo de adición con brazo lateral para equilibrar presiones. El HCl se secó pasándolo a través de un frasco lavador con H_2SO_4 concentrado. En el matraz de reacción se observaron los siguientes cambios de color y estado: solución amarillo pálido, solución verde oscuro, aceite café oscuro, semisólido anaranjado y finalmente sólido anaranjado. El matraz tapado se dejó reposar por la noche. Se filtró y lavó con éter

anhidro. El sólido obtenido se vertió en 200 ml de agua, formándose un precipitado blanco y se calentó hasta ebullición. Se enfrió y filtró el sólido. Este se purificó triturándolo con un mortero y agregando un poco de agua helada. Se obtuvieron 5,38 g. Se disolvió en cloruro de metileno y se diluyó con éter. Al empezar a concentrar cristalizó el producto en forma de agujas muy pequeñas, blancas, con p.f. 92-93° (4.56 g). ν_{\max} (KBr) 1740 (C=O, éster) y 1640 (C=O, cetónico). Rmn 1.38 (CH₃), 4.37 (CH₂), 6.50 y 7.42 (protónes aromáticos).

Acido 2,4,5-trimetoxifenil-glioxílico, (VI). Se preparó siguiendo la técnica descrita en²⁵. En un matraz redondo de 150 ml de capacidad se colocaron 5 g de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo (V) y se adicionaron 75 ml de metanol. Se calentó con agitación magnética hasta disolución total y se agregó una solución de 5 g de carbonato de sodio en 10 ml de agua. Se dejó a reflujo y con agitación durante 5 horas. El contenido del matraz se filtró y el Na₂CO₃ sobrante se lavó con metanol (2 x 5 ml).

El filtrado se aciduló con 2 ó 3 ml de HCl 1:1, hasta pH ácido. Se concentró la solución, cristalizando el producto en forma de grumos amarillos. El sólido se trituró en un mortero, se lavó con un poco de agua fría, se filtró y secó.

El producto cristalizó de benceno en forma de cristales finos, muy brillantes, con p.f. 195-197° (2.36 g). ν_{\max} (KBr) 3200 (COOH) y 1650 (C=O). Rmn 3.90 (2OCH_3) y 3.98 (OCH_3), 6.51 y 7.47 (hidrógenos aromáticos). El hidrógeno ácido da origen (rmn) a una señal en 5.35 ppm, la cual desaparece al agregar D_2O .

Cicloetilen-cetal del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo, (VII). Se preparó siguiendo una técnica similar a la descrita en²⁷. En un matraz redondo de 150 ml se colocaron 1 g del ceto-éster (V), 30 ml de benceno, 5 ml de etilén-glicol y 100 mg de ácido p-toluén-sulfónico. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a través de una trampa de Dean-Stark durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le agregó éter y agua y se separó en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio y agua. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. Se dejó en reposo durante ocho días, cristalizando un sólido que se trituró en un mortero; p. f. 68-70° (800 mg) ν_{\max} (KBr) 1740 (C=O, éster). Rmn 1.26 (CH_3), 4.25 (CH_2), 6.56 y 7.21 (protónes aromáticos meta y orto, respectivamente).

1,6-Bis (ciclo-etilencetal) del 1,6-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-3,4-diaza-1,2,5,6-tetra-oxo-hexano, (VIII).

En un matraz redondo de 10 ml, Quickfit, se colocaron

400 ml del cetal (VII) y 1 ml de hidrato de hidrazina. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, obteniéndose una mezcla amarillo-verdoso. Se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente se tallaron las paredes del matraz con lo cual cristalizó el producto de reacción p.f. 147-148 (270 mg). En el i.r. ν_{\max} (KBr) 1660 cm^{-1} (amida). Rmn se observan singuletes en 3.83 (OCH_3), 3.92 (2OCH_3), 4.15 (CH_2 , dióxolano), 6.57 y 7.25 (hidrógenos aromáticos) y 7.96 (NH).

3-Hidroxi-2(2,4,5-trimetoxifenil)-quinoxalina,
(IX). En un matraz redondo de 25 ml (Quickfit), se colocaron 400 mg de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo, se adicionó 1 ml de ácido acético glacial y a la solución amarilla se agregaron 200 mg de o-fenileno-diamina, formándose una solución café oscuro.

Se calentó a reflujo durante 2 1/2 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 20 ml de agua, formándose un precipitado verde seco que se filtró por succión. Cristalizado de cloruro de metileno-éter fundió a $242\text{-}243^\circ$ (380 mg). ν_{\max} (KBr) 1655 cm^{-1} (amida). Rmn 3.80 (OCH_3), 3.84 (OCH_3), 3.92 (OCH_3), 12.27 (OH), entre 6-8 (prótones aromáticos).

2,4,5-trimetoxifenil-glioxilamida, (X). En un matraz Erlenmeyer de 125 ml, se colocaron 4.1 g de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo y 25 ml de NH_4OH concentrado. Se tapó el matraz y se agitó fuertemente durante 1 hora. Se filtró y el producto se suspendió en etanol, se agregó benceno para disolver (proporción 30:70). Se concentró, cristalizando la ceto-amida en forma de agujas blancas con p.f. 207-209° (2.25 g). ν_{max} 1680 (C=O, amida primaria libre) y 1645 cm^{-1} (C=O, cetónico). Rmn 3.66, 3.78, 3.85 (3OCH_3), 6.66 y 7.56 (H aromáticos). Señal ancha en 8.70 y 9.06 (NH_2).

En otro experimento similar, se agitó mecánicamente durante 90 min. en un aparato Wrist Action Shaker, modelo 75, fabricado por Burrell Corporation (U.S.A.), obteniéndose un rendimiento de 90%.

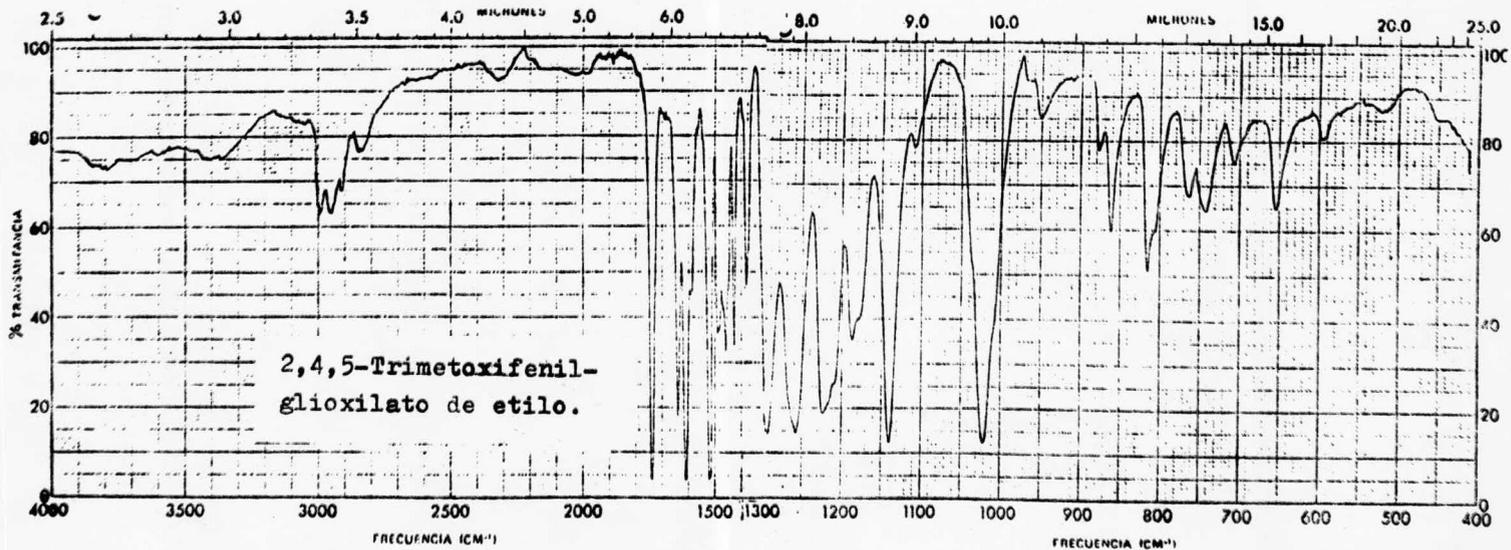
2,4,5-Trimetoxifenil-glicolamida, (XI). En un matraz redondo de 150 ml de capacidad se suspendieron 4 g de 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilamida en 27 ml de metanol R.A. Se agitó suavemente (agitador magnético) y se agregaron poco a poco, en 90 min., 890 mg de NaBH_4 . Se dejó agitando 30 min. más y después en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregaron 90 ml de H_2O , se filtró y el sólido se lavó con agua hasta pH neutro (25 ml); se secó con succión, p.f. 188-189° (3.2 g). Se concentró las aguas madres (Rotavapor), dando un sólido

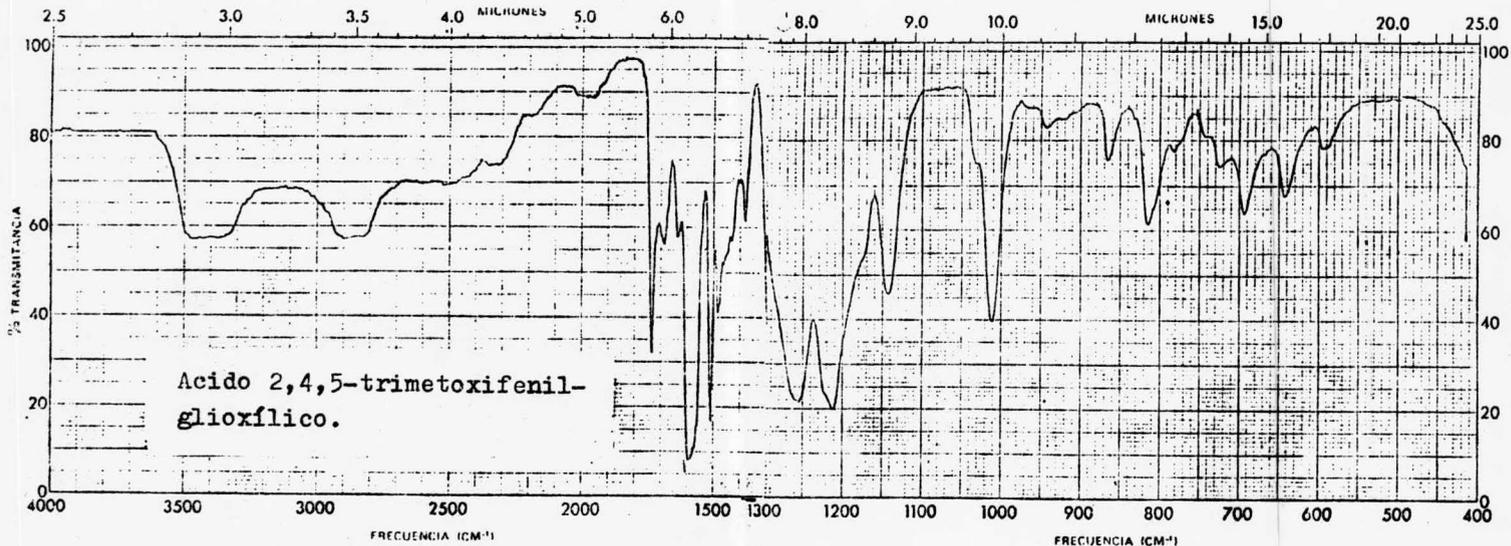
que cristalizado de etanol funde a 188-189°, Rendimiento total 3.7 g. ν_{\max} 1680 y 1640 cm^{-1} (amida primaria libre y asociada). Rmn 3.66 (OCH_3) 3.80 (2OCH_3), 5.56 y 5.02 (OH y H bencilico, dobletes, con $J=5$ cps) y 7.11 (NH_2).

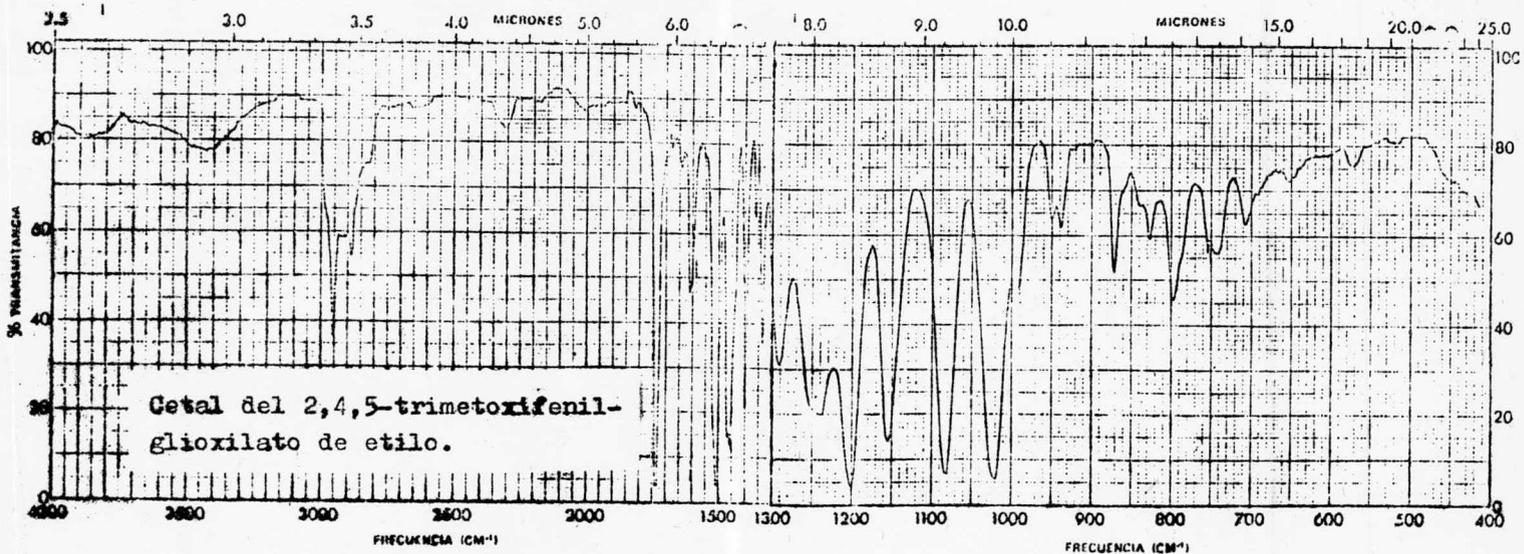
5-(2,4,5-Trimetoxifenil) oxazolidin-2,4-diona,
(XII). En un matraz redondo de 25 ml (Quickfit), se disolvieron 60 mg de sodio en 10 ml de metanol R.A. y se agregaron 500 mg de 2,4,5-trimetoxifenil-glicolamida. A la suspensión se añadieron 0.31 ml de carbonato de dietilo³⁹, (se preparó de manera similar a la del carbonato de dimetilo^{40,41}), se calentó a reflujo y con agitación magnética, (formándose una sola fase de color amarillo canario), durante 21 horas. Al término se evaporó el metanol al vacío (Rotavapor) y el extracto acuoso se lavó con 3 x 10 ml de éter. Se separó la parte acuosa y al acidular con ácido clorhídrico diluido (1:3) precipitó un sólido blanco que se filtró y lavó con agua helada. p.f. 222-223 (485 mg). ν_{\max} (KBr) 1820 y 1745 cm^{-1} (-C-N-C-).
 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \\ \parallel \quad | \quad \parallel \\ \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \end{array}$

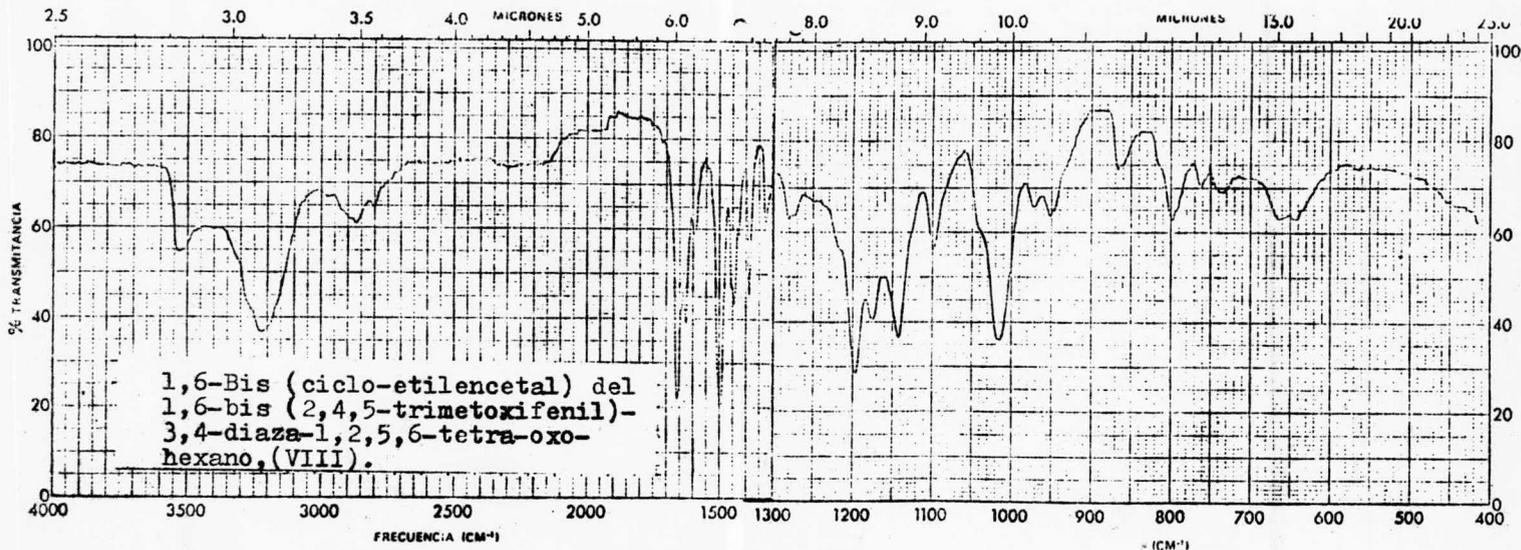
Rmn 3.65-4.09 (3OCH_3 y NH) en 5.86 (hidrógeno del carbono 5), en 6.76 y 7.03 (hidrógenos aromáticos).

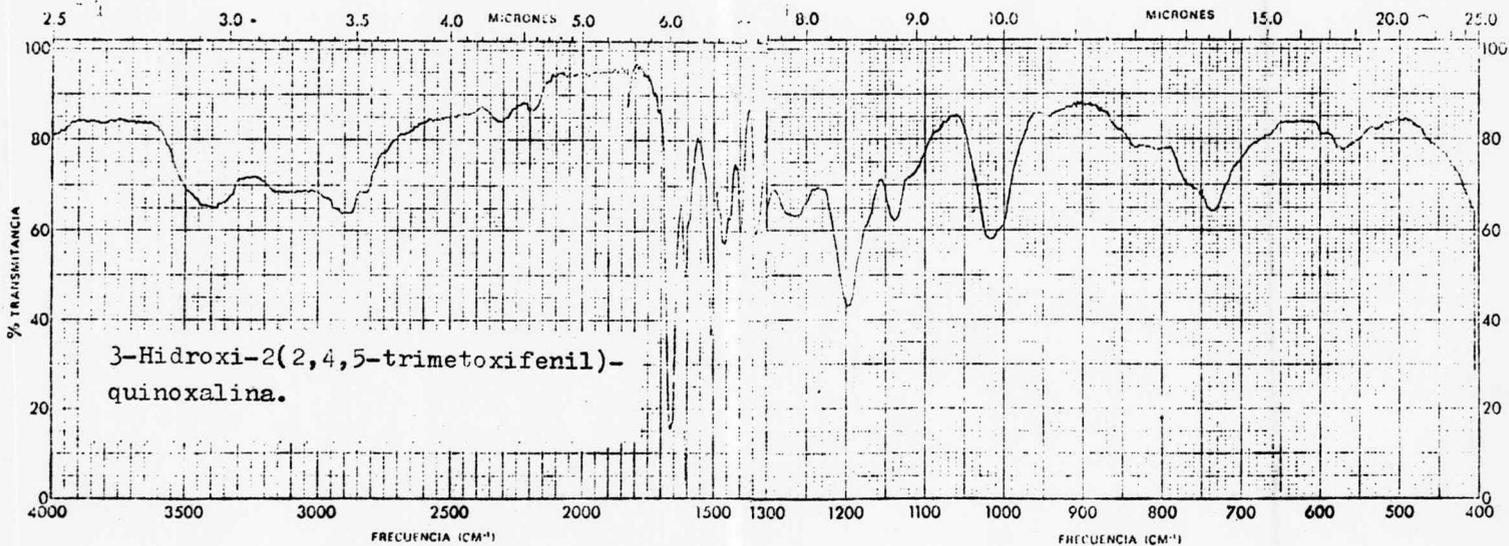
V. E S P E C T R O G R A M A S

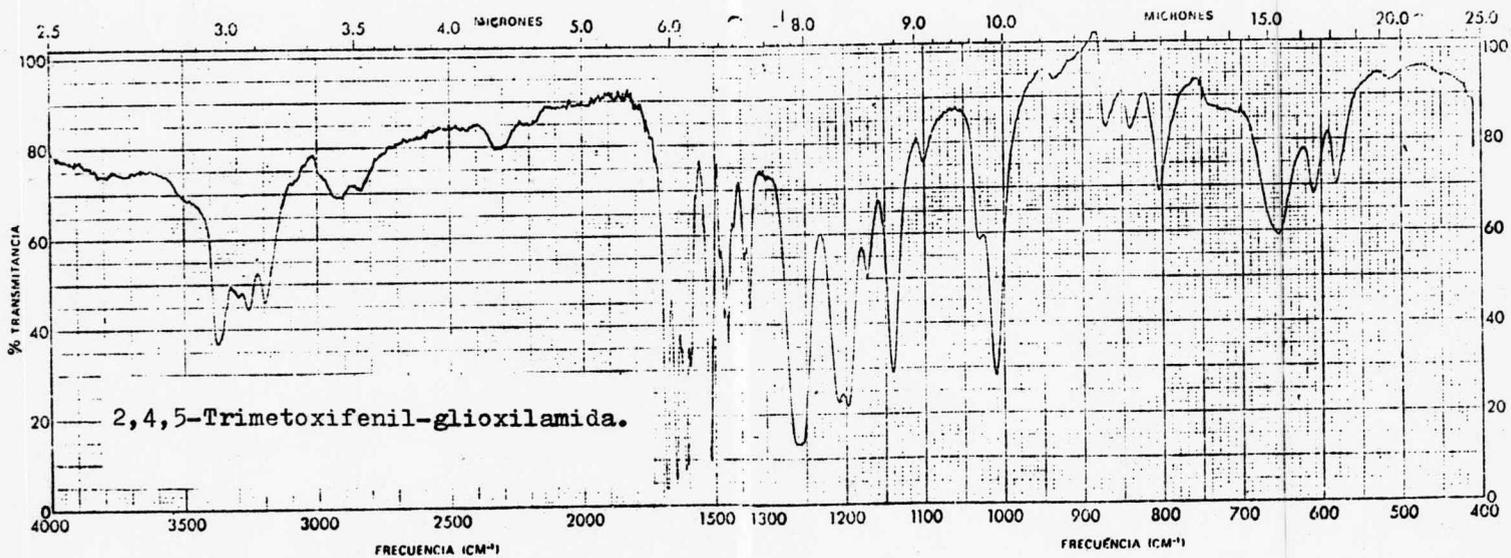


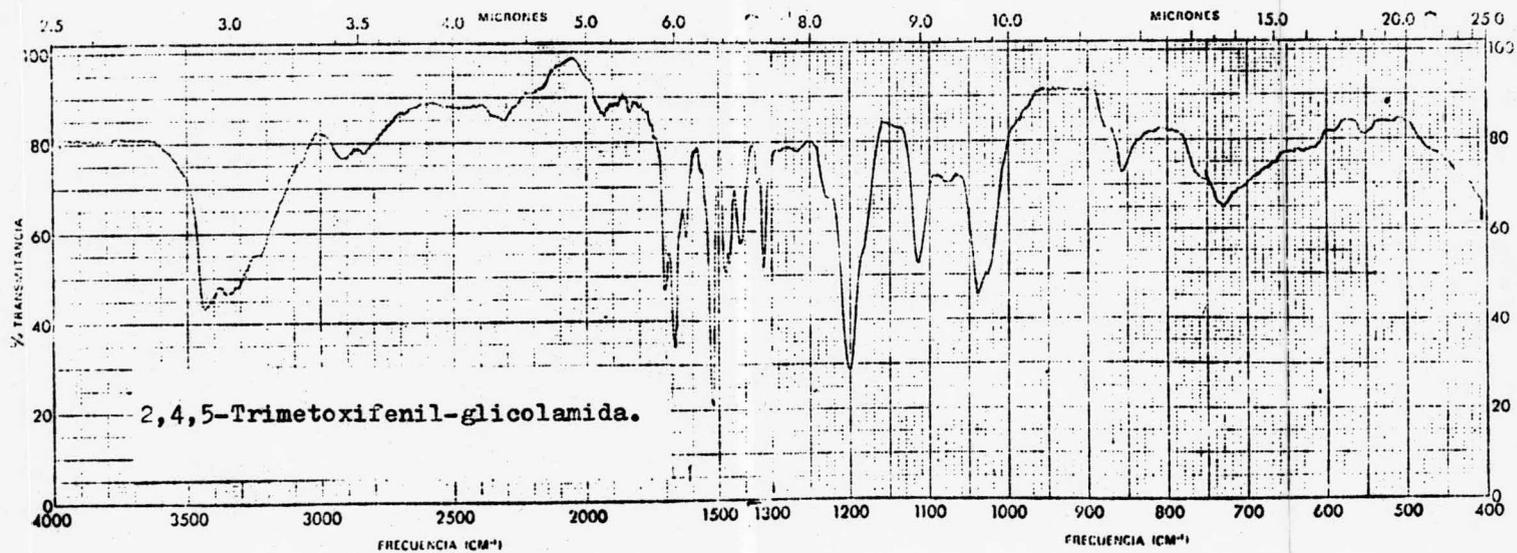


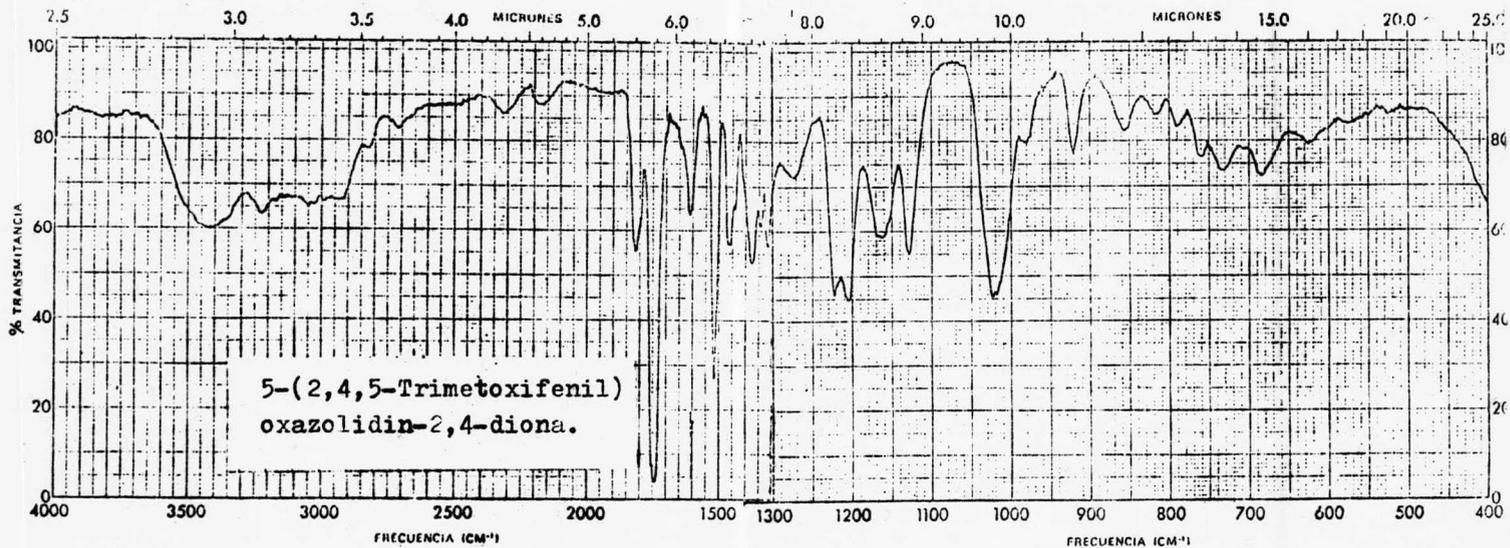


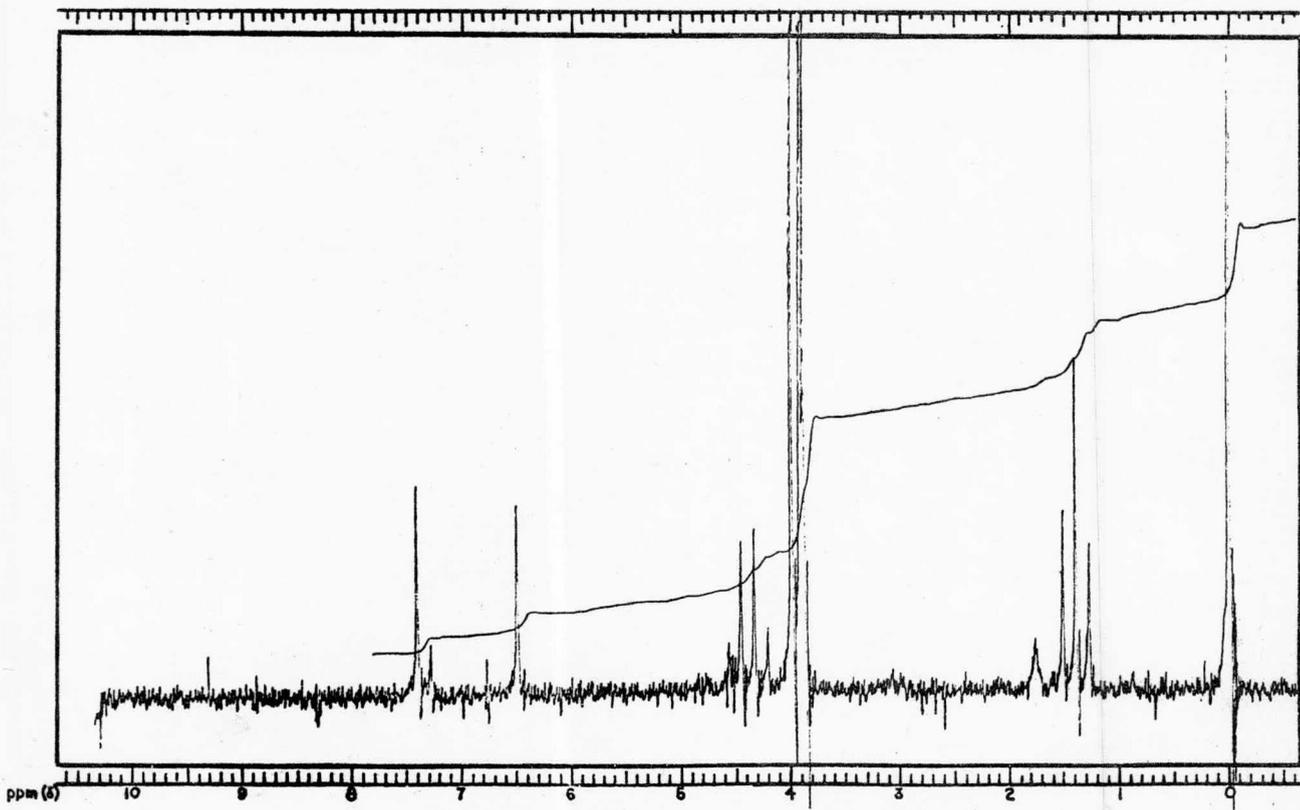




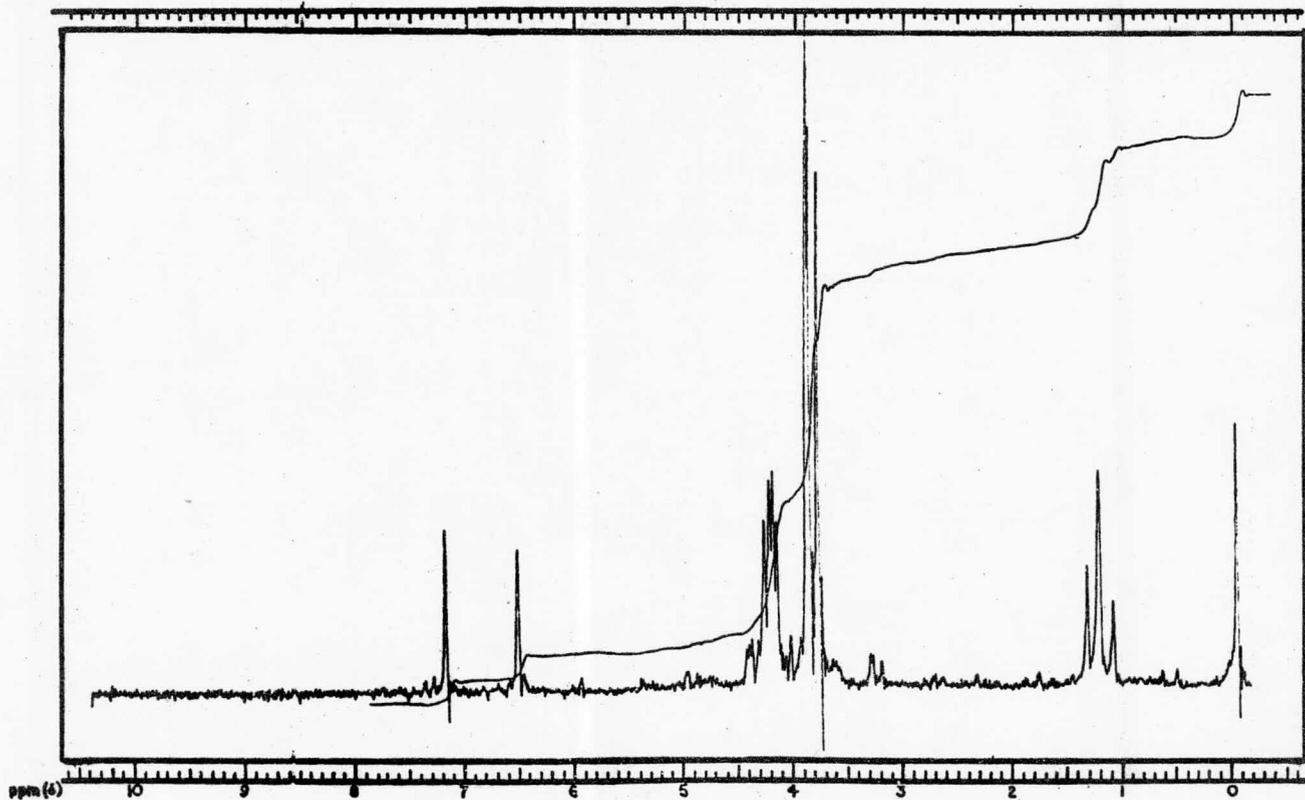






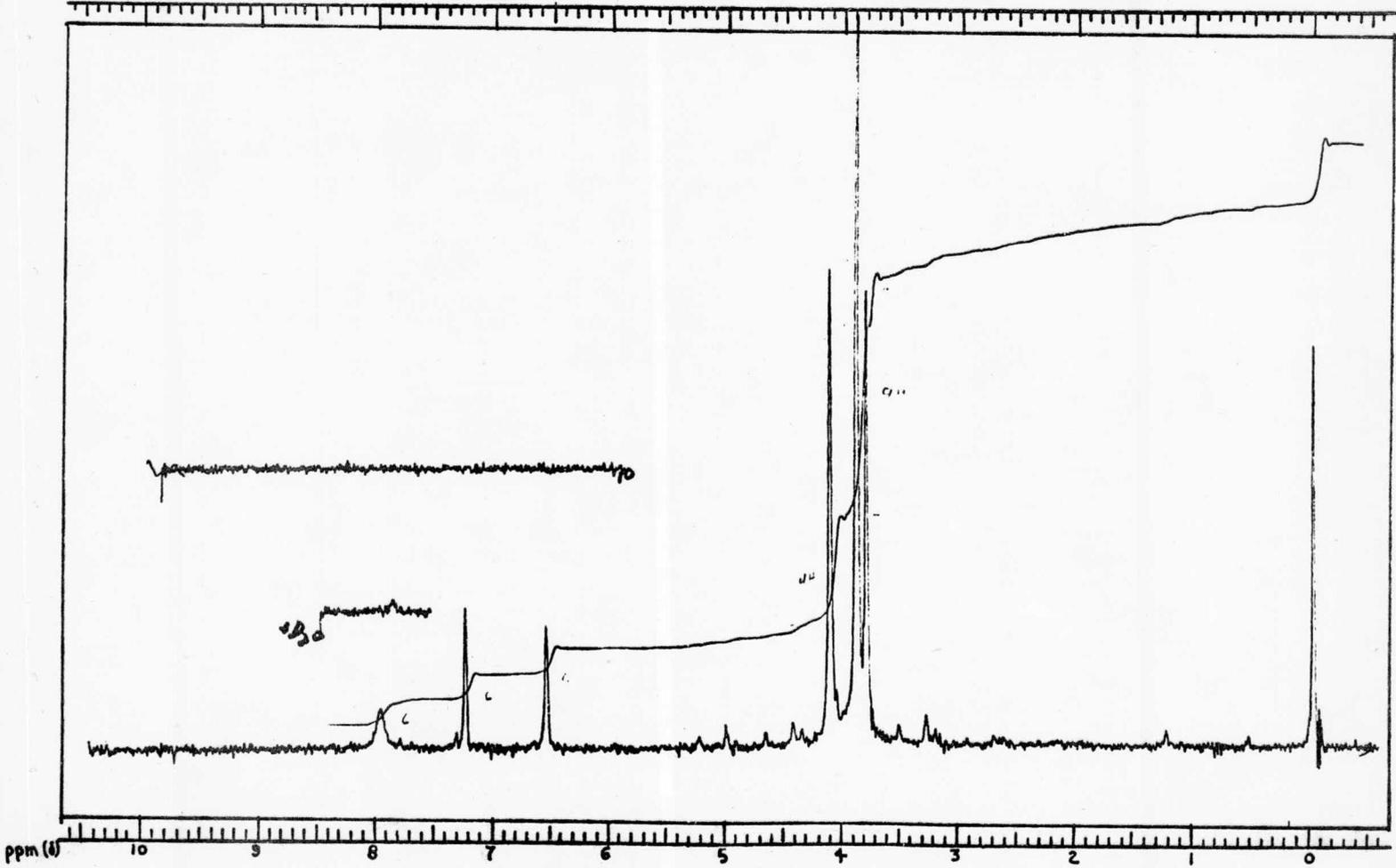


2,4,5-Trimetoxifenil-glioxilato de
etilo. (Cloroformo deuterado).

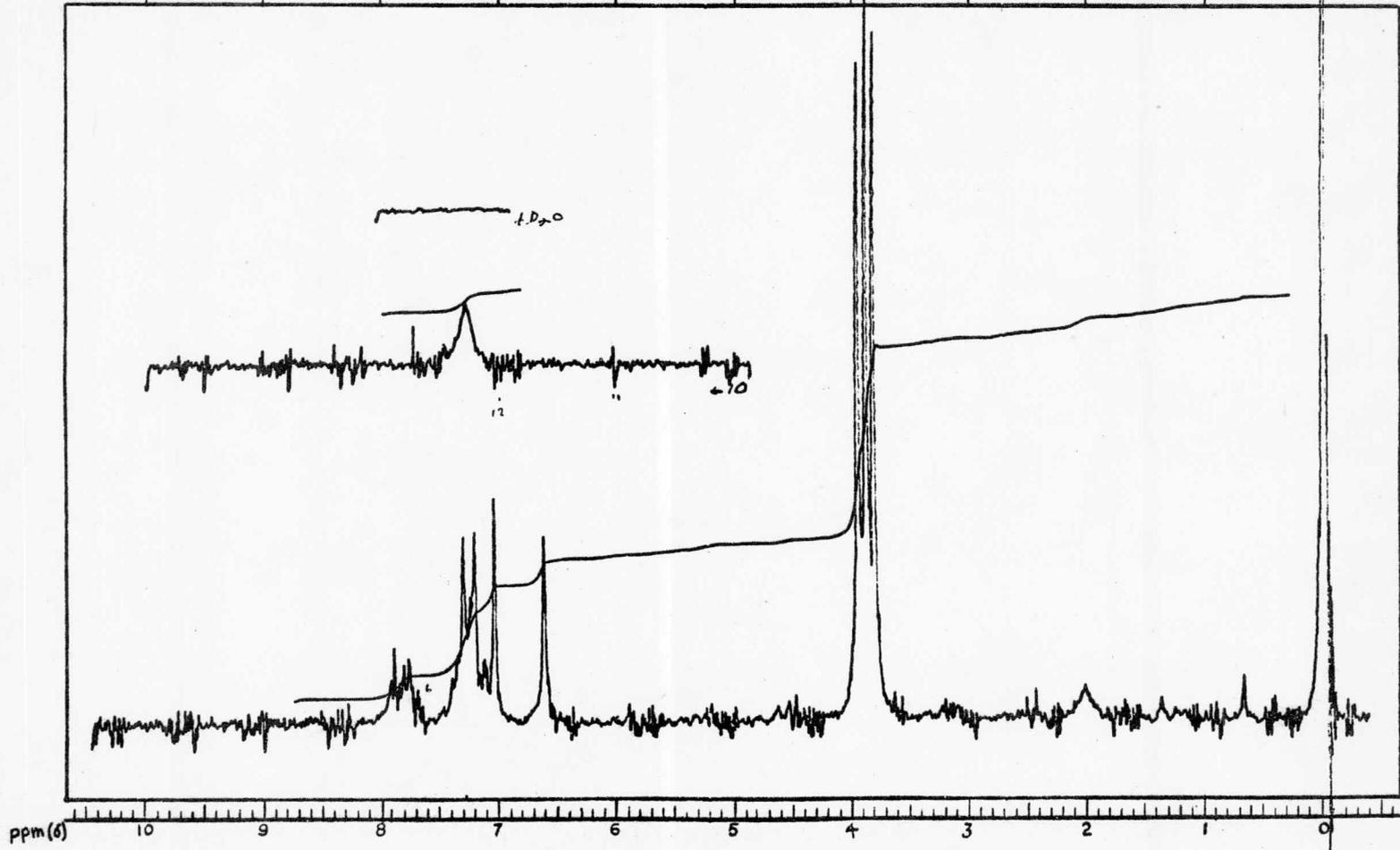


Cetal del 2,4,5-trimetoxifenil-
gloxilato de etilo.

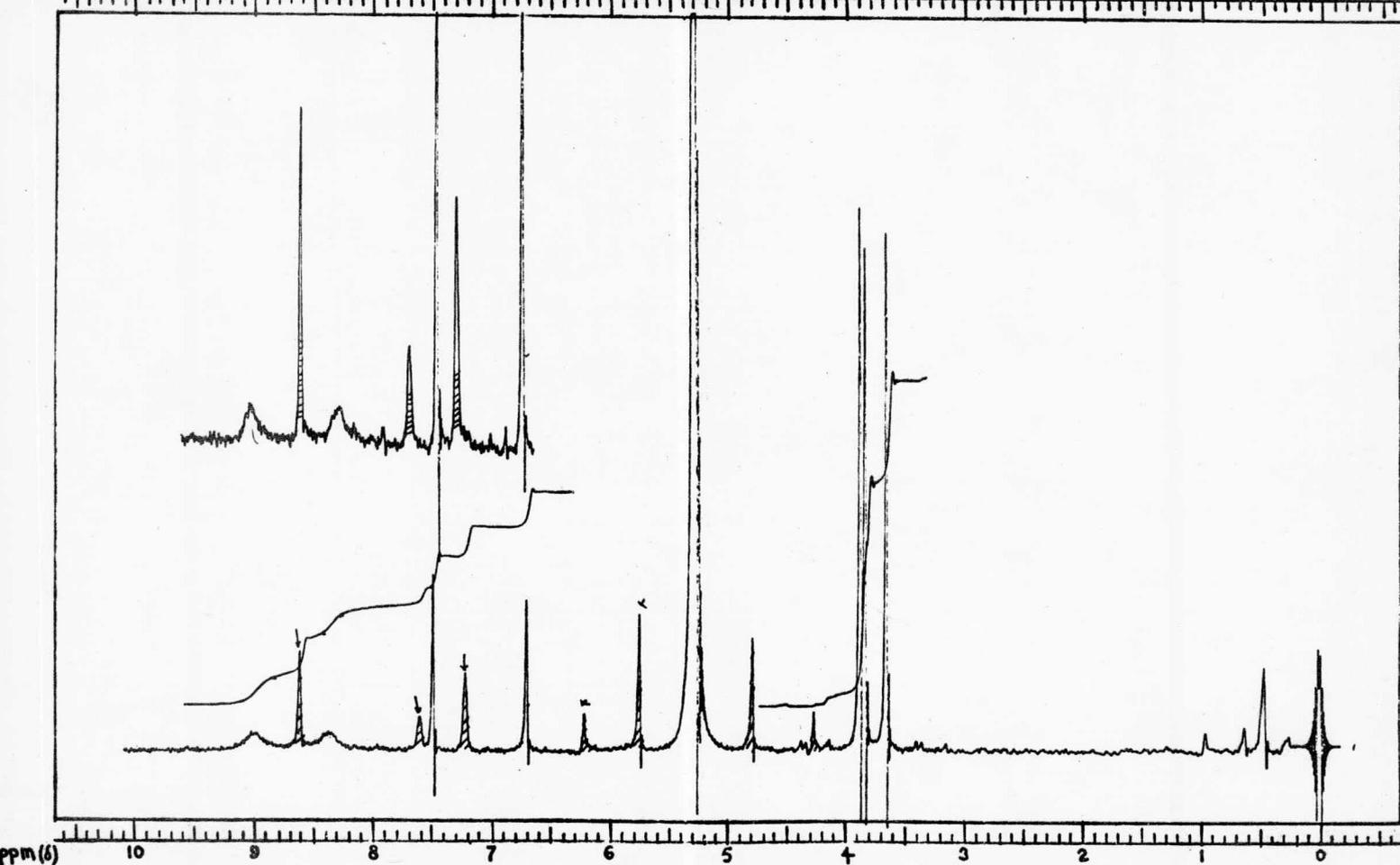
(Cloroformo deuterado).



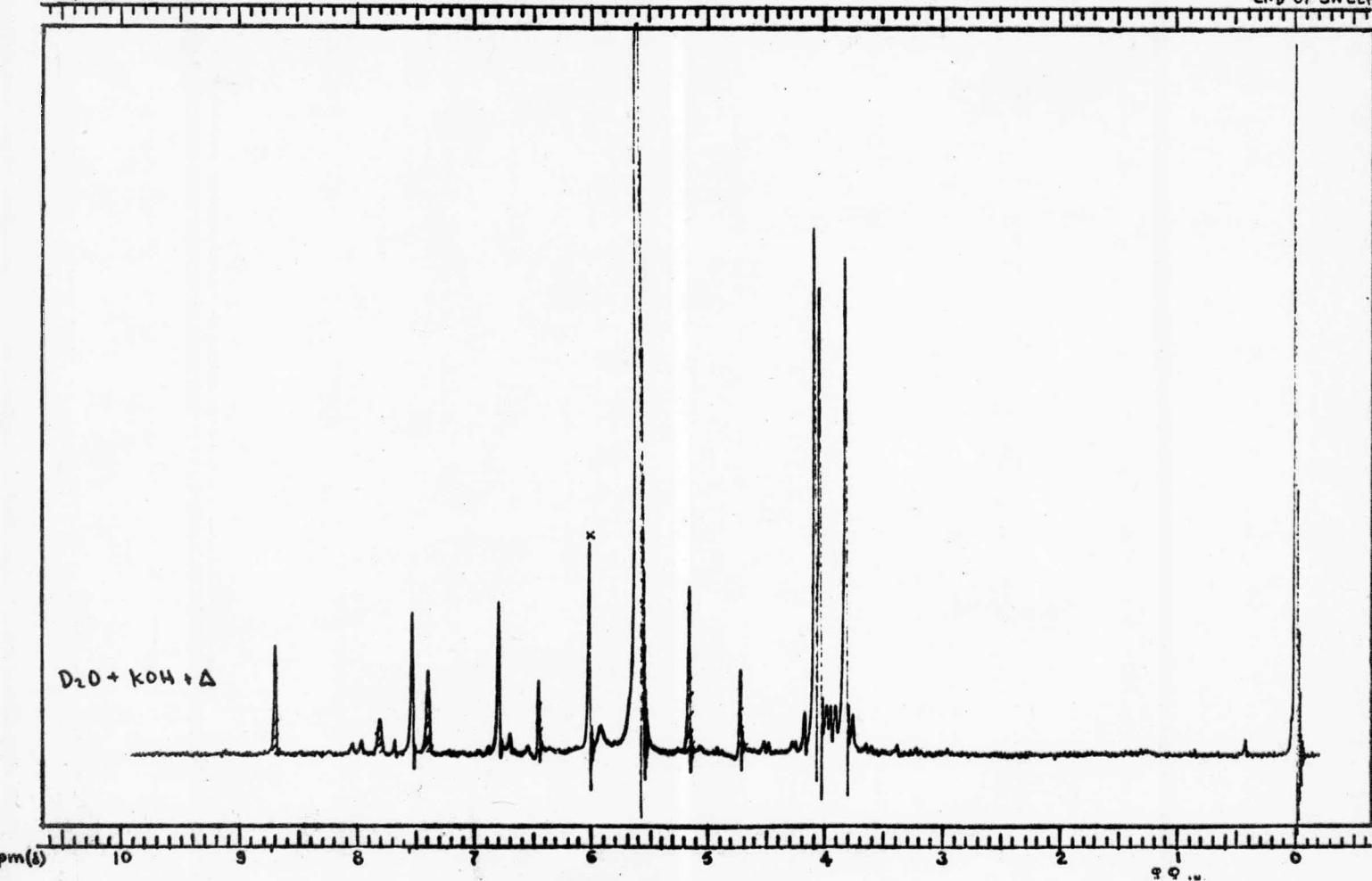
1,6-Bis (ciclo-etilencetal) del
 1,6-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-
 3,4-diaza-1,2,5,6-tetra-oxo-
 hexano. $CDCl_3$



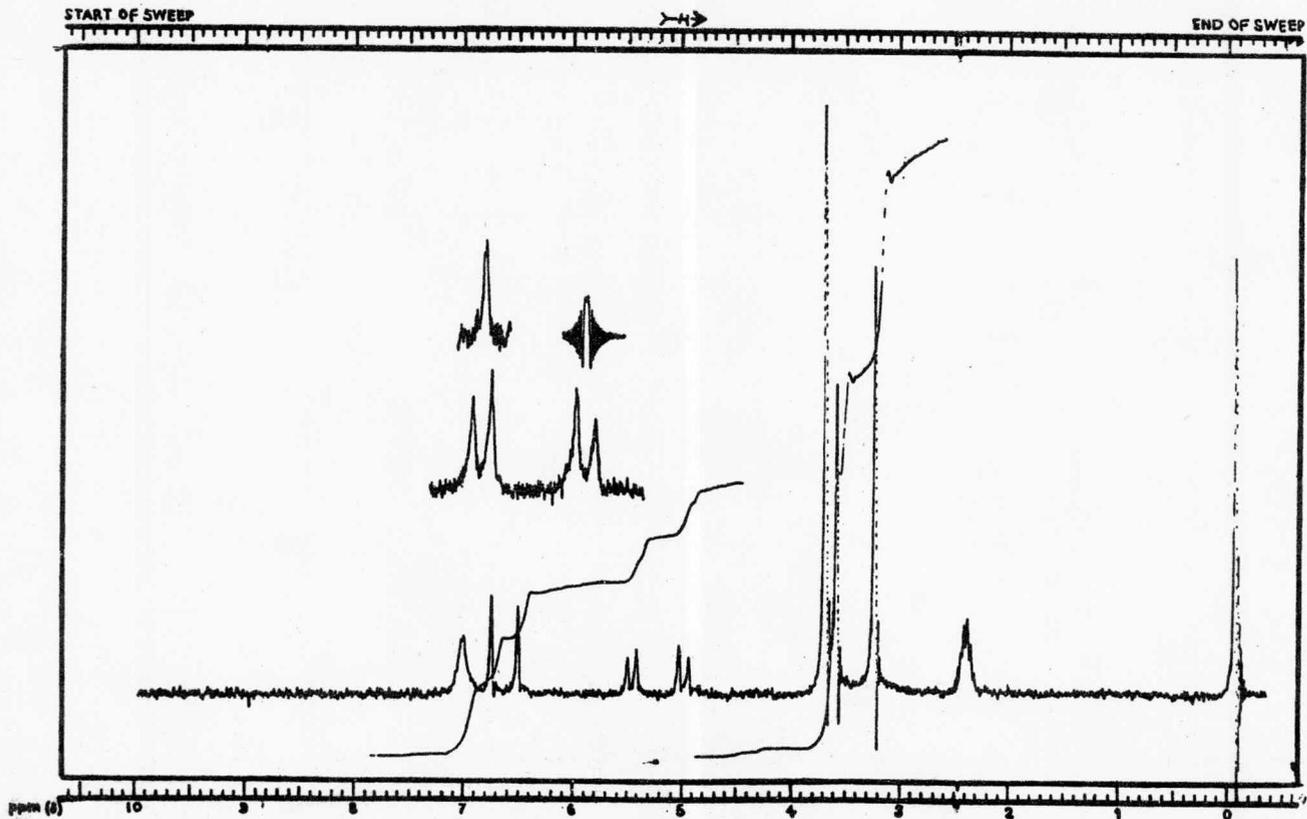
3-Hidroxi-2(2,4,5-trimetoxifenil)-
quinoxalina.
(Cloroformo deuterado).



2,4,5-Trimetoxifenil-glioxilamida.
(Piridina deuterada).



2,4,5-Trimetoxifenil-glioxilamida.
(Piridina deuterada D₂O KOH).



2,4,5-Trimetoxifenil-glicolamida.
(Dimetil sulfóxido deuterado.)



5-(2,4,5-Trimetoxifenil)
oxazolidin-2,4-diona.

(Dimetil sulfóxido deuterado).

VI. CONCLUSIONES

1. Se encontró una ruta conveniente para la preparación del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo, utilizando la reacción de Houben-Hoesch.
2. Se sintetizaron los siguientes productos nuevos:
 - 3-Hidroxi-2(2,4,5-trimetoxifenil)-quinoxalina.
 - Cicloetilencetal del 2,4,5-trimetoxifenil-glioxilato de etilo.
 - 1,6-Bis (ciclo-etilencetal) del 1,6-bis (2,4,5-trimetoxifenil)-3,4-diaza-1,2,5,6-tetra-oxo-hexano.
 - 2,4,5-Trimetoxifenil-glioxilamida.
 - 2,4,5-Trimetoxifenil-glicolamida.
 - 5-(2,4,5-Trimetoxifenil)-oxazolidin-2,4-diona.
3. Se hizo el estudio espectroscopico (infrarrojo y -- resonancia magnética nuclear) de los compuestos sintetizados.

BIBLIOGRAFIA

1. W. A. Sheppard, J. Org. Chem., 27, 3756 (1962)
2. J. U. Nef, Ann., 287, 265 (1895).
3. P.P.T. Sah y S. L. Chien, J. Am. Chem. Soc., 53, 3901 (1931).
4. Sadtler IR Spectra: Standard 24311. Sadtler Collection, Filadelfia (1968).
5. Sadtler NMR Spectra: Standard 2589 M, Sadtler Collection, Filadelfia (1968).
6. W. E. Bachmann y C. H. Boatner, J. Am. Chem. Soc., 58, 2097 (1936).
7. S. M. Mc Elvain y R. L. Clarke, J. Am. Chem. Soc., 69, 2657 (1947).
8. C. R. Stephens, E. J. Bianco y F. J. Pilgrim, J. Am. Chem. Soc., 77, 1701 (1955).
9. F. Salmon-Legagneur, Bull. Soc. Chim. France., 580 (1952).
10. W. B. Reid y J. H. Hunter, J. Am. Chem. Soc., 70, 3515 (1948).

11. S. M. Mc Elvain y C. L. Stevens. J. Am. Chem. Soc., 69, 2663 (1947).
12. L. A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 82, 2725 (1960).
13. Sadtler IR Spectra: Standard 26016. Sadtler Collection, Filadelfia (1968).
14. Sadtler NMR Spectra: Standard 410M, Sadtler Collection, Filadelfia (1968).
- * 15. E. B. Vliet, Org. Synth., Coll., I, 317 (1941).
- * 16. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 5, 215 (1974).
17. Sadtler IR Spectra: Standard 20558. Sadtler Collection, Filadelfia (1968).
18. Sadtler NMR Spectra: Standard 2363 M. Sadtler Collection, Filadelfia (1968).
19. F. Ullmann, Ann., 327, 116 (1903).
20. C. Mannich, Archiv. der Pharm., 242, 506 (1904).
Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Band VI, 1101. 4a ed. Berlin (1923).
21. K. Freudenberg, Ber., 53, 1425 (1920).

22. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia, Méx., 27, 185 (1972).
- * 23. W. J. Horton y E. G. Paul, J. Org. Chem., 24, 2000 (1959).
- * 24. M. I. Hicter y A. Boucherle, Bull. Soc. Chim. France, 3334 (1965).
- * 25. I. H. Sánchez, Tesis, Fac. Quím, UNAM, México, 1969.
26. F. Sánchez-Viesca, Ciencia, Méx., 25, 25 (1966).
- * 27. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia, Méx., 27, 185 (1972).
28. O. Gawron y P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 67, 514, (1945).
29. R. H. Mizzoni y P. E. Spoerri, J. Am. Chem. Soc., 67, 1652 (1945).
30. J. Seeler y et. al., J. Pharmacol., 82, 357 (1944).
31. A. H. Cook y C. A. Perry, J. Chem. Soc., 394 (1943).
32. Sikhibhushan Dutt y Nirmal Sen, J. Chem. Soc., 121, 2663 (1922).
33. A. H. Cook, J. Garner y C. A. Perry, J. Chem. Soc., 710, (1942).

34. J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, p 338, ed. Mc Graw-Hill Kogakusha, Ltd. (1968).
35. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 9, 64 (1978).
36. P. Joseph-Nathan y E. Diaz, *Introducción a la resonancia magnética nuclear*, p. 37, Limusa-Wiley, S. A. (1970).
37. F. Sánchez-Viesca, 28 *Sadtler NMR Spectra: Standard 5401 M. Sadtler Collection*, Filadelfia (1968).
38. F. Sánchez-Viesca y R. M. Mainero, Ciencia, Méx., 26 (2) 69-76 (1968).
- * 39. V. H. Wallingford, M. A. Thorpe y R. W. Stoughton, J. Am. Chem. Soc., 67, 522 (1945).
- * 40. A. Kling, D. Florentin y E. Jacob, Compt. Rend., 170, 112 (1920).
- * 41. H. P. Hood y H. R. Murdock, J. Phys. Chem., 23, 508 (1919).
42. M. C. Fayat y M. J. Lecomte, Compt. Rend., 264, serie C, 1811 (1967).
43. M. C. Fayat y A. Foucaud, Compt. Rend., 261, serie C, 4018 (1965).

44. M. C. Fayat y A. Foucand, Compt. Rend., 263, serie C, 860 (1966).
45. M. A. Spielman, U.S.A, Patent. 2,575,693 (Noviembre 20, 1951); C. A. 46, 9612 (1952).
46. R. W. Stoughton, J. Am. Chem. Soc., 63, 2376 (1941)
47. L. S. Goodman y A. Gilman, The pharmacological basis of therapeutics, p. 190, 2a ed. Mcmillan Company, N. Y. (1955).