



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

Empleo de la Reacción de Houben-Hoesch para la Obtención de Compuestos Heterocíclicos Aril y Diaril-Polimetoxilados

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO
PRESENTA
María del Consuelo Pérez de Alba
MEXICO, D. F. 1978



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.

LAB. TESIS 1978
ABO M. L. 336 ~~340~~
REGMA _____ 334
PROC _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE: Dr. Francisco Sánchez Viesca.
VOCAL: Dra. Martha Albores Velasco.
SECRETARIO: Dra. Rocío Pozas Horcasitas.
1er. SUPLENTE: Dr. Víctor M. Coronado Bravo.
2o. SUPLENTE: Q. María Reina Gómez Gómez.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

División de Estudios Superiores de la
Facultad de Química, U.N.A.M.

SUSTENTANTE:

María del Consuelo Pérez de Alba

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Francisco Sánchez Viesca.

ESTE TRABAJO SE DESARROLLO
EN EL DEPTO. DE QUIMICA ORGANICA DE LA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
BAJO LA DIRECCION DEL
DR. FRANCISCO SANCHEZ-VIESCA

INDICE

- I. Introducción.
- II. Discusión teórica.
- III. Esquemas.
- IV. Espectrogramas.
- V. Parte experimental.
- VI. Conclusiones.
- VII. Bibliografía.

I. INTRODUCCION

En el campo de la Química Orgánica Aromática, el grupo de los compuestos polimetoxilados ha tenido un continuado interés debido a que muchos productos naturales pertenecen a este tipo de sustancias, y además, a que la síntesis de muchos de ellos plantea dificultades especiales.

Dentro del grupo de los compuestos aromáticos polimetoxilados, se ha encontrado (investigaciones realizadas en este laboratorio) que los derivados benzenicos que contienen dos otros grupos metoxilo en posiciones orto y para a otro grupo funcional, presentan propiedades químicas muy diferentes a las observadas en los dimetoxi-compuestos en los que un metoxilo se encuentra insertado en posición meta. Esta diferencia de comportamiento químico es mayor, como cabe suponer, cuando la comparación se hace con los monometoxi-derivados. Esto plantea no solo problemas de condiciones experimentales, tales como marcadas diferencias en solubilidad, velocidad y temperatura de reacción, etc., sino que los efectos de resonancia, así como los estéricos, impiden que se lleven a cabo reacciones que se efectúan normalmente en derivados metoxilados más sencillos. Esto último crea problemas teóricos ya que, al no poder efectuar reacciones muy útiles en síntesis

orgánica, dificulta seriamente la preparación de compuestos polimetoxilados más complejos.

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

II. DISCUSION TEORICA

Habiendo utilizado recientemente^{1,2} la reacción de Houben-Hoesch para preparar varios compuestos nuevos, se consideró conveniente realizar un estudio experimental con el fin de ampliar las posibilidades sintéticas de esta reacción.

En primer término se hizo reaccionar 1,2,4-trimetoxibenceno (I) con malononitrilo, relación molar 3:1 respectivamente, en presencia de $ZnCl_2/HCl$. Como producto de reacción se obtuvo 2,4,5-trimetoxibenzofl-acetonitrilo, II. $\nu_{max}(KBr)$ 2250 ($C\equiv N$)¹ y 1655 cm^{-1} ($C=O$). En RMN ($CDCl_3$) se observan señales sencillas (Valores δ) en 4.05 (CH_2), 6.52 y 7.45 (Hs aromáticos aislados) y en 3.86 y 3.98 (metoxilos, integración 1 y 2, respectivamente). Da reacción positivo de enol³. Se explica que el segundo grupo ciano del malononitrilo no intervenga en la reacción, no obstante el exceso en que se encuentra el otro reactivo, ya que el intermediario, el clorhidrato de la cetimina, es insoluble en éter y, además, difícilmente aceptaría otra carga positiva. Esta preparación tiene la ventaja de hacerse en un paso, ya que la obtención de este tipo de compuestos se lleva a cabo generalmente vía la α -halo-cetona⁴; la que debe hacerse reaccionar con cianuro de potasio, con el fin de obtener el ceto-nitrilo. Esto implica efectuar dos o tres reacciones, dependiendo de la ruta por la cual se prepare la α -halo-cetona. Puede obtenerse directamente al hacer reaccionar el halo-acetonitrilo y 1,2,4-trimetoxibenceno en presencia de $ZnCl_2/HCl$; o en dos

etapas mediante una reacción de acilación de Friedel y Crafts con cloruro de acetilo y el benceno trimetoxilado, obteniendo 1,2,4-trimetoxi-acetofenona, que posteriormente se halogena.

Habiendo preparado la α -dicetona III se consideró de interés preparar la β -dicetona isómera IV. Con este fin se intentó hacer reaccionar el ceto-nitrilo II con 1,2,4-trimetoxibenceno ya que, partiendo ahora de un compuesto neutro, posiblemente reaccionara el grupo ciano. Sin embargo, se recuperó el cetonitrilo inalterado.

Se hizo reaccionar 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (V) con malononitrilo, con piperidina como catalizador, obteniéndose como producto de la condensación 2,4,5-trimetoxibenciliden-malononitrilo, VI. ν_{\max} 2205 cm^{-1} (C \equiv N). En RMN los metoxilos originan señales en 3,88, 3.93 y 4.00. Los hidrógenos aromáticos se encuentran en 6.42 (H meta) y 7.75 (H orto). El H vinflico da una señal sencilla en 8.12. La fuerte conjugación existente en la molécula hace que el compuesto sea amarillo naranja. Es notoria la rapidez con que esta reacción se lleva a efecto, debido a la reactividad que presenta el grupo metileno al estar situado entre dos grupos ciano.

El 1,2,4-trimetoxibenceno y la dietoxiacetamida se pusieron en las condiciones experimentales requeridas para lograr que se lleve a cabo la reacción de Houben-Hoesch, dando como producto de reacción 2,2-bis(2,4,5-trimetoxifenil)-acetamida, VII. ν_{\max} 3475 (N-H) y 1680

cm^{-1} (C=O). En su espectro RMN se observan señales en 3.70, 3.75 y 3.85, debidas a los metoxilos. El metino da lugar a un singulete en 5.30 y en 5.78 aparece una señal ancha originada por el NH_2 . Los H aromáticos se encuentran en 6.43 y 6.68. Habiendo reaccionado este acetal con 1,2,4-trimetoxibenceno, se vió la posibilidad de hacer reaccionar el cicloetilén-cetal del ceto-nitrilo II, ya que al no estar presente el carbonilo podría reaccionar el nitrilo (vide supra), aunque también podría reaccionar el grupo acetálico, o ambos,

Debido a lo anterior, se preparo el cicloetilén-cetal VIII (ν_{max} 2240; RMN 3.23, metileno) y se intentó una reacción de Houben-Hoesch con 1,2,4-trimetoxibenceno. Después de procesar la mezcla de reacción de la manera usual, se encontró que solamente se había desbloqueado el carbonilo.

El cicloetilén-cetal VIII se sometió a hidrólisis alcalina para hidrolizar el nitrilo, (a las condiciones drásticas alcalinas para hidrolizar el nitrilo). Las condiciones drásticas requeridas para observar desprendimiento de amoniaco condujeron al ceto-ácido IX, eliminándose el grupo protector. El β -ceto-ácido presenta bandas de carbonilo en 1710 (carboxilo) y en 1655 (aril-alquil-cetona). En RMN la señal proveniente del grupo metileno se observa en 4.02. Un intento de hidrolizar directamente la ciano-ceton VIII en medio alcalino condujo a la formación de un semisólido con características de polímero, lo cual es explicable si se toma en cuenta la marcada activación que presenta el metileno

al encontrarse entre dos grupos fuertemente electro-negativos, lo que le permite condensarse con el grupo carbonilo de otra molécula que no ha reaccionado. Ocurre de esta manera una serie de condensaciones subsiguientes que conducen a la formación del polímero.

La hidrólisis selectiva del ceto-nitrilo II a la ceto-amida X se logró en medio ácido. La 2,4,5-trimetoxibenzofl-acetamida presenta en la región de los carbonilos bandas de amida en 1675 y 1640, y la de cetona en 1665 cm^{-1} . En su espectro de RMN (en DMSO) se observan 2 señales intensas, en 3.75 y 3.92, debidas al grupo metileno y a los tres metoxilos. Las señales provenientes de los hidrógenos aromáticos se localizan en 6.76 y en 7.30.

Habiendo preparado con anterioridad⁵ la sulfociano-cetona XI, se sometió ésta a las mismas condiciones experimentales conducentes a la formación de la ceto-amida X. Se observó que no se forma la amida correspondiente, XII, sino que la molécula se cicliza, obteniéndose con buen rendimiento la 4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazolín-2-ona, XIII. Esto constituye una gran ventaja para preparar esta tiazolinona ya que al obtenerla empleando HCl conc. y EtOH⁵ resultan tres productos de reacción, difíciles de separar. En el método que ahora se describe, el orden de adición de los reactivos, al igual que la temperatura son determinantes del producto resultante; ya que si adiciona la sulfociano-cetona al ácido sulfúrico y se controla la temperatura, se obtiene, con bajo rendimiento, el disulfuro de bis(2,4,5-trimetoxifenacilo), XIV. Cf⁵.

Por tratamiento de la tiazolinona XIII con cloruro de fosforilo⁶ se obtuvo el 2-cloro-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, XV. En el IR se observa la desaparición del carbonilo y en RMN se encuentran las señales correspondientes a los metoxilos (3.87 y 3.90 1 y 2 respectivamente) y a los hidrógenos aromáticos (6.54, 7.67 y 7.72, 1 H c/u).

Con el objeto de sintetizar los compuestos heterocíclicos que más adelante se describen, interesó preparar el 2,4,5-trimetoxibenzoíl-acetato de etilo, XVI. Este podría resultar de la esterificación del ceto-ácido IX; sin embargo, la fácil descarboxilación de éste (conducente a la formación de 2,4,5-trimetoxiacetofenona), así como la secuencia requerida para obtenerlo, hicieron descartar dicho ácido como intermediario útil. Se ha descrito la preparación de benzoíl-acetato de etilo mediante la condensación de Claisen, partiendo de diferentes sustratos. Una de las rutas posibles es hacer reaccionar acetofenona con carbonato de dietilo y etóxido de sodio o de potasio⁷. Otra variación es la condensación de benzoato de etilo con acetoacetato de etilo⁸. No obstante hay que efectuar varias reacciones, por lo que se vió la posibilidad de preparar el éster XVI en un paso. Con este fin se ensayó una reacción de Houben-Hoesch entre 1,2,4-trimetoxibenceno y cianoacetato de etilo. De la mezcla de reacción se aisló un sólido cuyas propiedades espectroscópicas no concuerdan con la fórmula XVI. Se encontró, sin embargo, que corresponden a la estructura XVII. En el equilibrio ceto-enol de esta molécula, la forma enólica adquiere gran estabilidad, debido a la formación de un

puede de hidrógeno y a la conjugación de la doble ligadura con el anillo aromático y con el carbonilo del éster. En efecto, en el IR se observan bandas en 3500 (enol quelatado) y en 1650 cm^{-1} (carbonilo de ceto-éster con puente de hidrógeno). Compárese⁹. En su espectro de resonancia, las señales del etilo se encuentran en 1,30 (triple, CH_3) y en 4,16 (cuadruple, CH_2). El H vinílico da lugar a un singulete en 4,83 y el H orto-aromático aparece menos desplazado (6,98) que en los compuestos anteriores. Su semicarbazona tiene bandas infrarrojas en 3370 (NH), 1730 (éster) y 1690 cm^{-1} (amida).

El hidroxí-éster XVIII ha sido preparado recientemente¹⁰ a partir de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído y bromoacetato de etilo mediante una reacción de Reformatzky¹¹.

La 3(2,4,5-trimetoxifenil) isoxazolin-5-ona, XIX, se obtuvo al hacer reaccionar el compuesto XVII con hidroxilamina. En el infrarrojo de esta isoxazolinona se encuentra que la absorción debida al carbonilo aparece en 1800 cm^{-1} . En su espectro de RMN la señal del metileno es coincidente con las de los metoxilos (3,86, 3,90 y 3,95, mayor la primera). Los hidrógenos meta y orto aromáticos originan singuletes en 6,46 y 7,35.

La 3(2,4,5-trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimetoxiben-
ciliden)-isoxazolin-5-ona, XX, se obtuvo al condensar la isoxazolinona XIX con 2,4,5-trimetoxibenzaldehído, V. Es notoria la reactividad de ambos compuestos ya que dicha condensación ocurre en solución etanólica, sin catalizador alguno. Esta reactividad no es general

ya que al emplear aldehído verátrico (3,4-dimetoxi-benzaldehído), para obtener la 3(2,4,5-trimetoxifenil)-4(3,4-dimetoxibenciliden) isoxazolin-5-ona, XXI, es necesario efectuar la reacción en el seno del ácido acético.

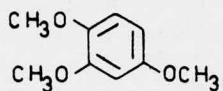
La conjugación existente en la isoxazolinona XX, hace que ésta sea de color anaranjado intenso y que, en su espectro IR, la banda de carbonilo se recorra a 1723 cm^{-1} . En RMN se observan 3 señales (3.76, 3.82 y 3.86) correspondientes a los metoxilos del fenilo en C-3, en tanto que los metoxilos del trimetoxibencilideno originan una sola señal intensa en 3.98. Los hidrógenos del fenilo se localizan en 6.36 (H meta) y 6.90 (H orto); los equivalentes del bencilideno aparecen en 6.58 y en 7.85. El hidrógeno vinílico se encuentra en 9.03.

La isoxazolinona XXI es de intenso color amarillo debido a la ausencia del metoxilo en posición orto, que es auxocromo. En su espectro IR, aparece la banda de carbonilo en 1750 cm^{-1} , ligeramente menos desplazada que la de isoxazolinona XX. En RMN se observan señales en 3.76, 3.85 y en 3.98, correspondientes a los 5 metoxilos presentes en la molécula. Los hidrógenos del fenilo en C-3 originan señales en 6.62 y 6.92, en tanto que los hidrógenos correspondientes al bencilideno dan lugar a dobletes en 6.86 ($J=9\text{ Hz}$, H-5), y en 8.73 ($J=3\text{ Hz}$, H-2) y a un doblete de doblete en 7.47 ($J=9\text{ Hz}$; $J=3\text{ Hz}$), (H-6). El hidrógeno vinílico da origen a una señal simple en 7.20.

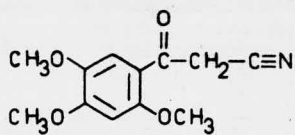
La 1-fenil-3(2,4,5-trimetoxifenil)-pirazolin-5-ona, XXII se obtuvo al hacer reaccionar 2,4,5-trimetoxibenzofl-acetamida (X) con fenilhidracina en ácido acético glacial. El compuesto XXII, amarillo, tiene banda de carbonilo en 1715. En RMN los hidrógenos del fenilo dan origen a señales múltiples entre 7 y 8 ppm; los del trimetoxifenilo dan señales simples en 6.42 y en 7.52.

Por condensación del compuesto anterior con aldehído asarfílico se obtuvo la 1-fenil-3(2,4,5-trimetosifenil)-4(2,4,5-trimetoxibenciliden)-pirazolin-5-ona, XXIII. Esta, de intenso color rojo, absorbe en el infrarrojo en 1670 (C=O). Este desplazamiento de la banda de carbonilo, observado al comparar con la pirazolinona anterior, es provocado por la conjugación resultantes al introducir el grupo trimetoxibencilideno en la molécula. En su espectro de RMN, los metoxilos originan 6 señales (entre 3.75 y 4.00), los hidrógenos aromáticos aislados aparecen en 6.36, 6.60, 6.98 y 7.86, y el hidrógeno vinílico se localiza en 9.43. El N-fenilo da multipletes entre 7 y 8.2.

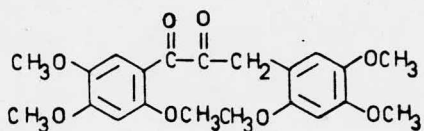
ESQUEMAS



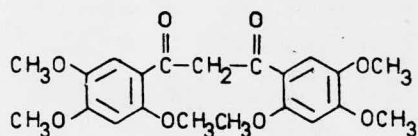
I



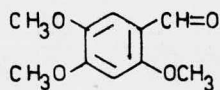
II



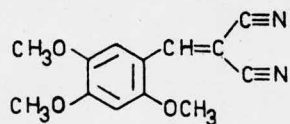
III



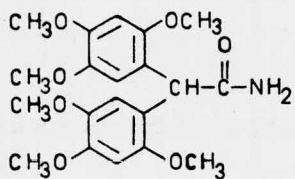
IV



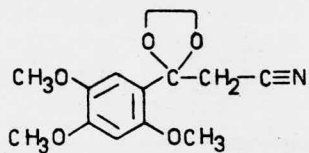
V



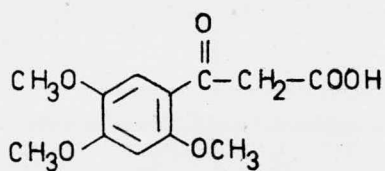
VI



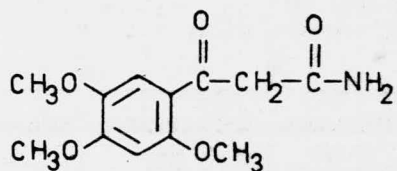
VII



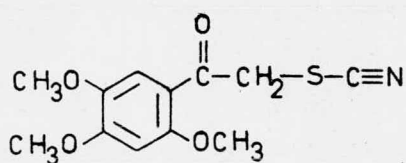
VIII



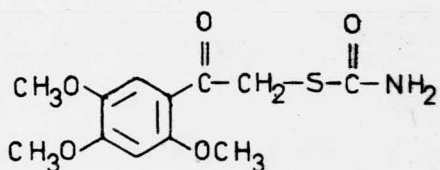
IX



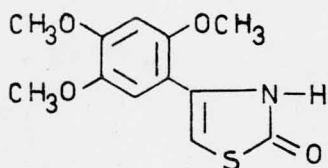
X



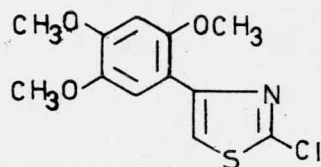
XI



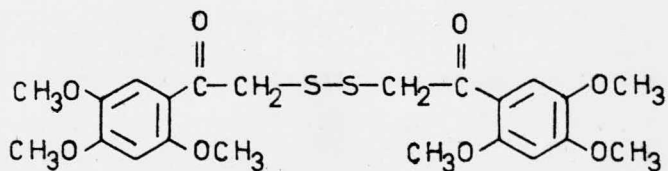
XII



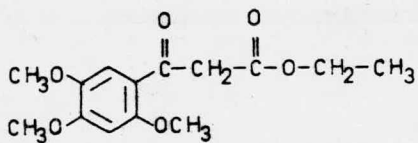
XIII



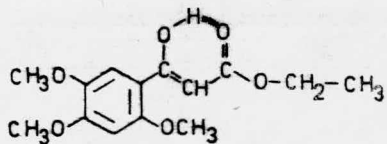
XV



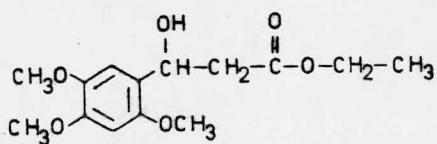
XIV



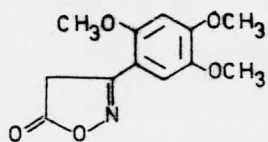
XVI



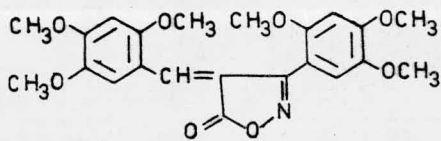
XVII



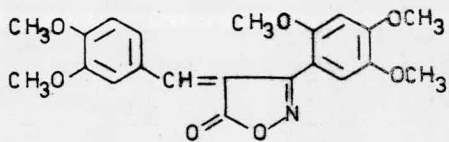
XVIII



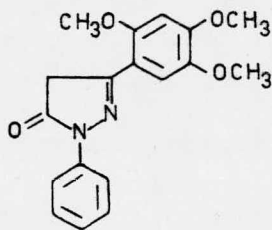
XIX



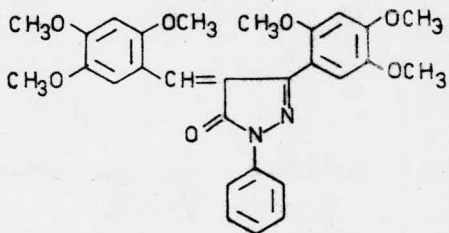
XX



XXI

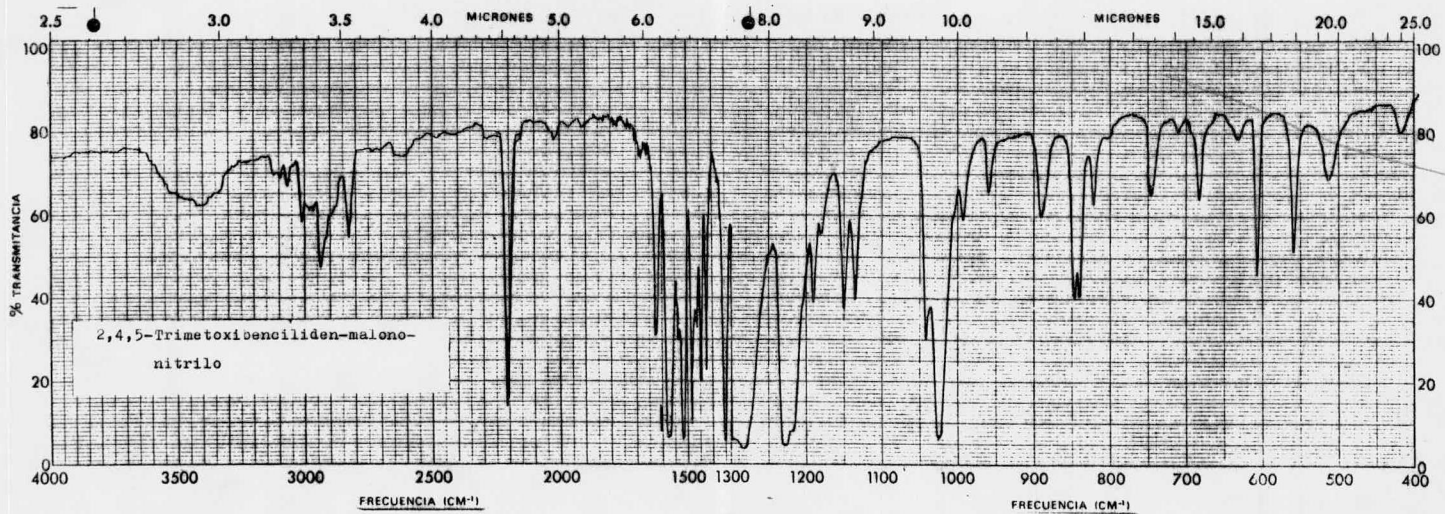


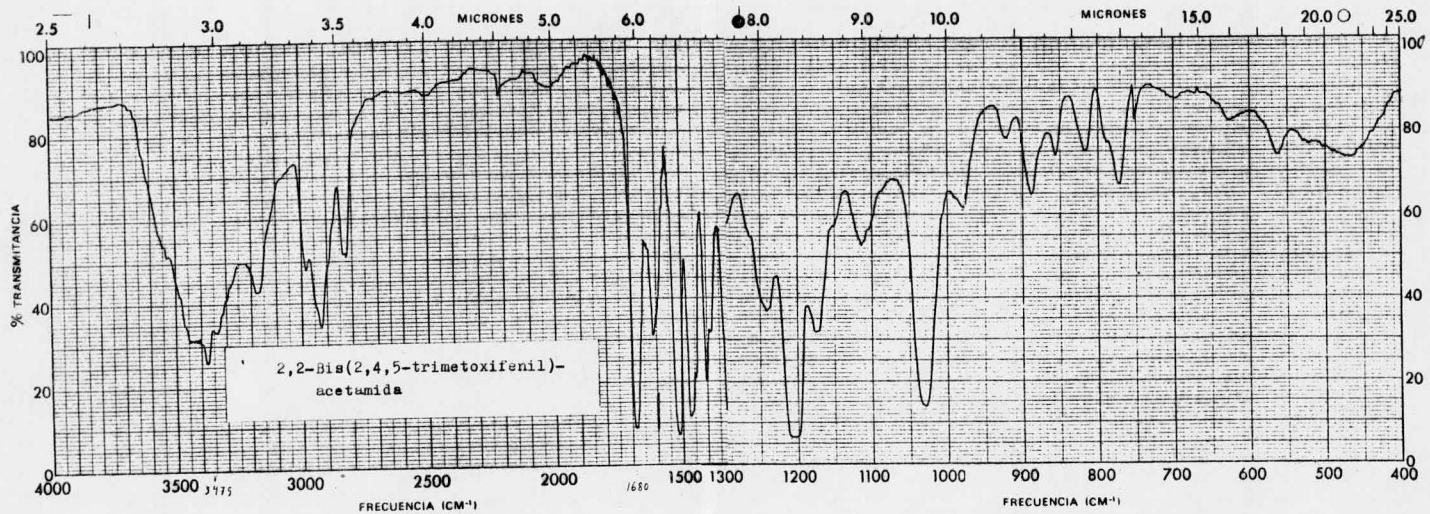
XXII

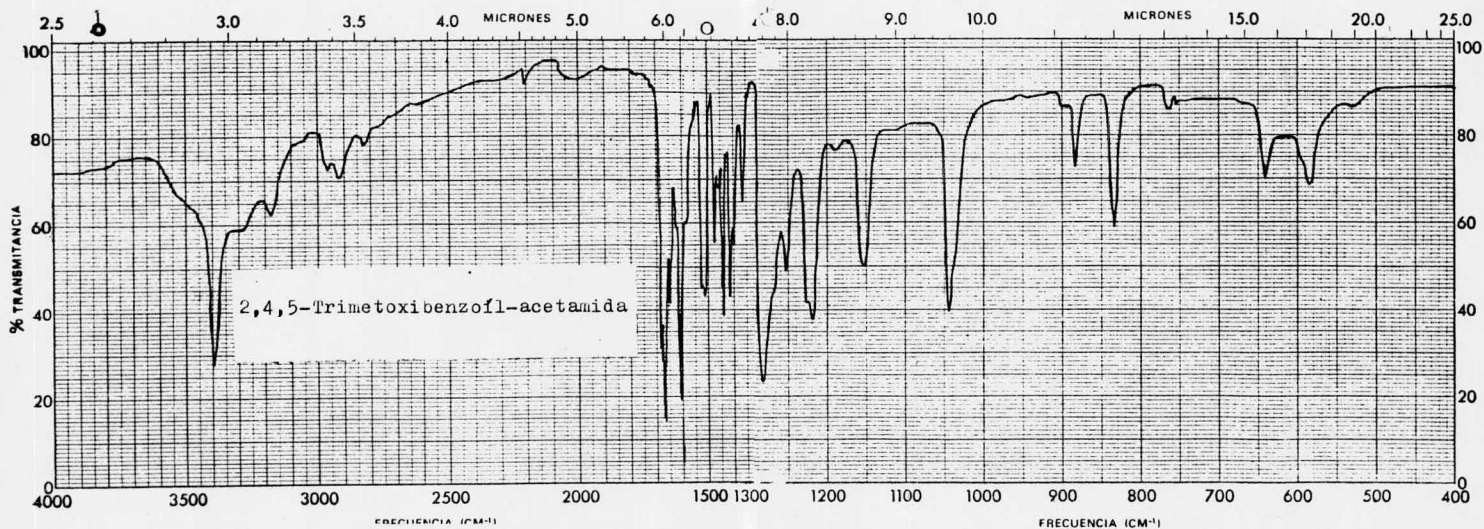


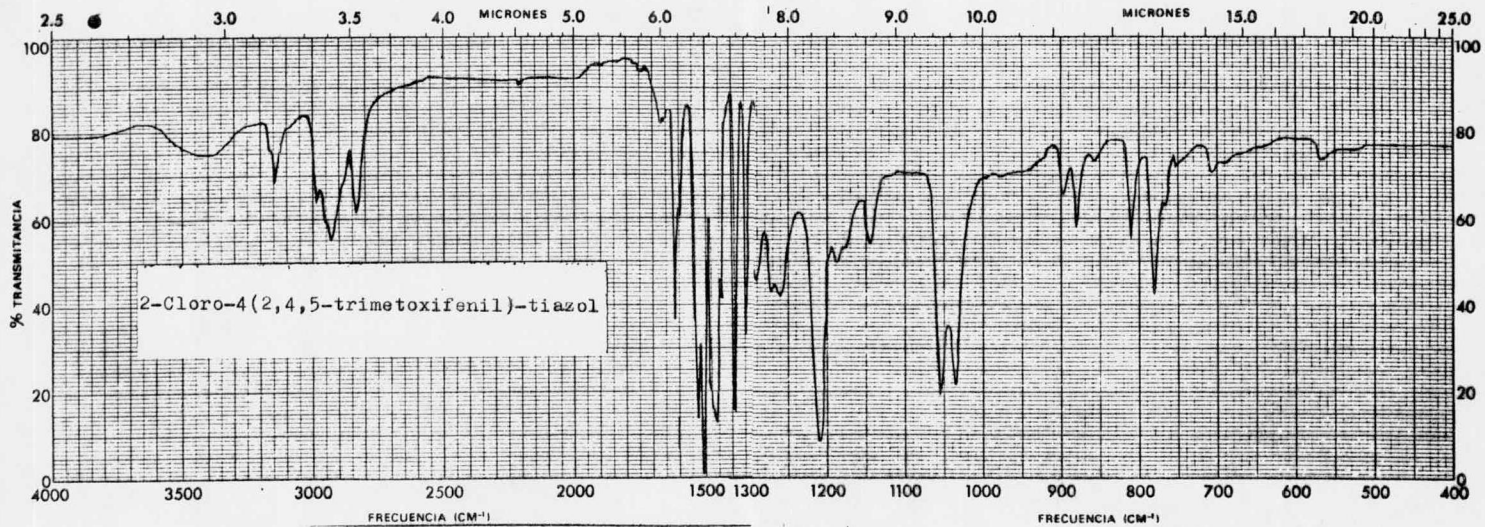
XXIII

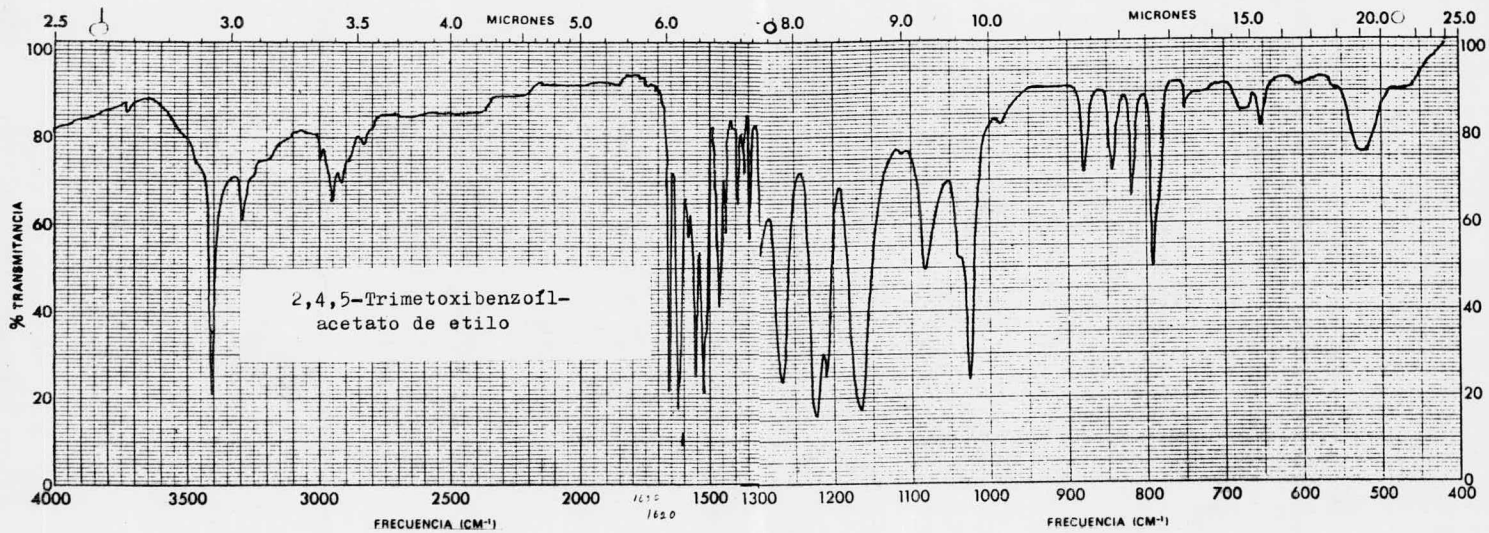
ESPECTROGRAMAS

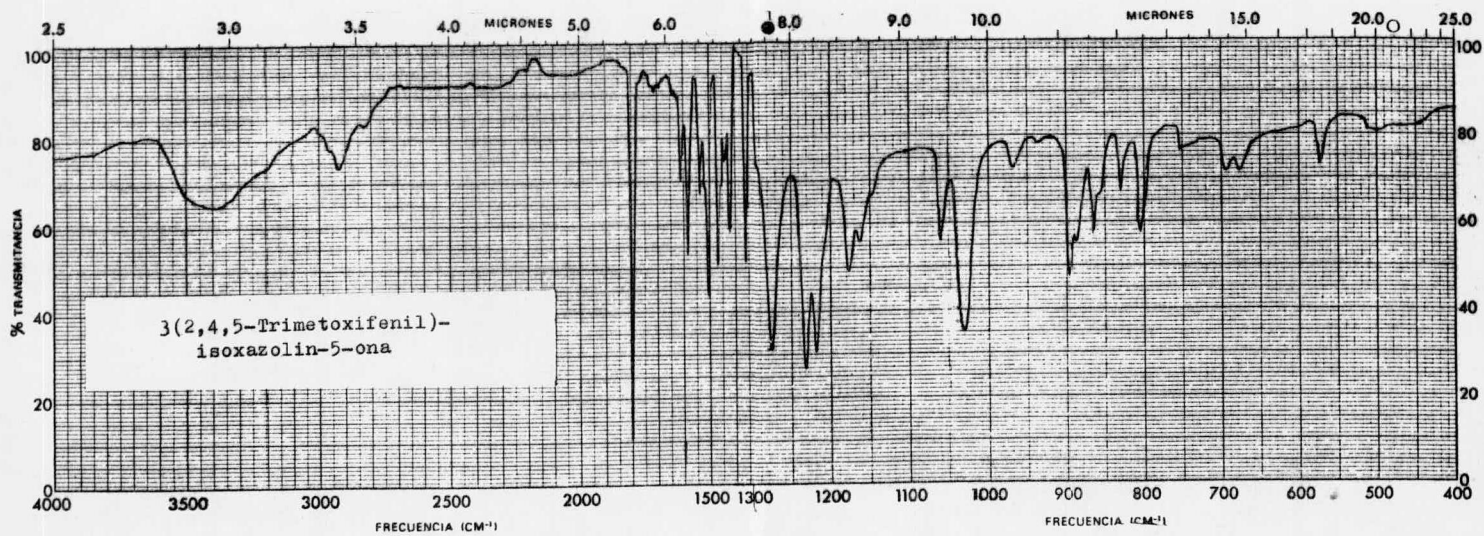


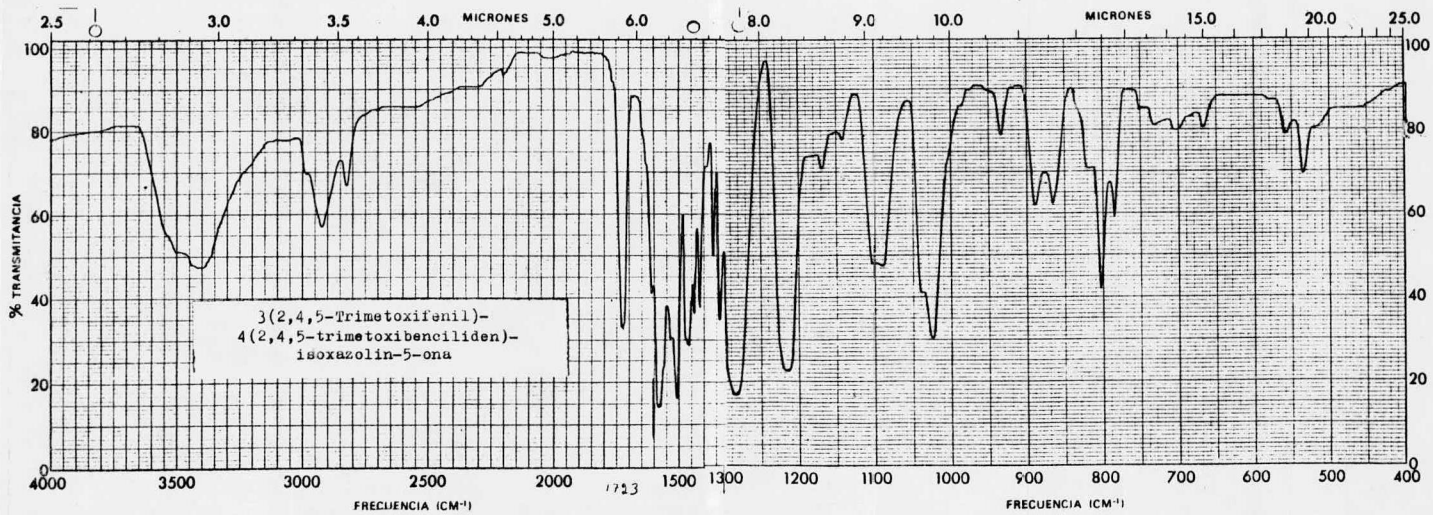


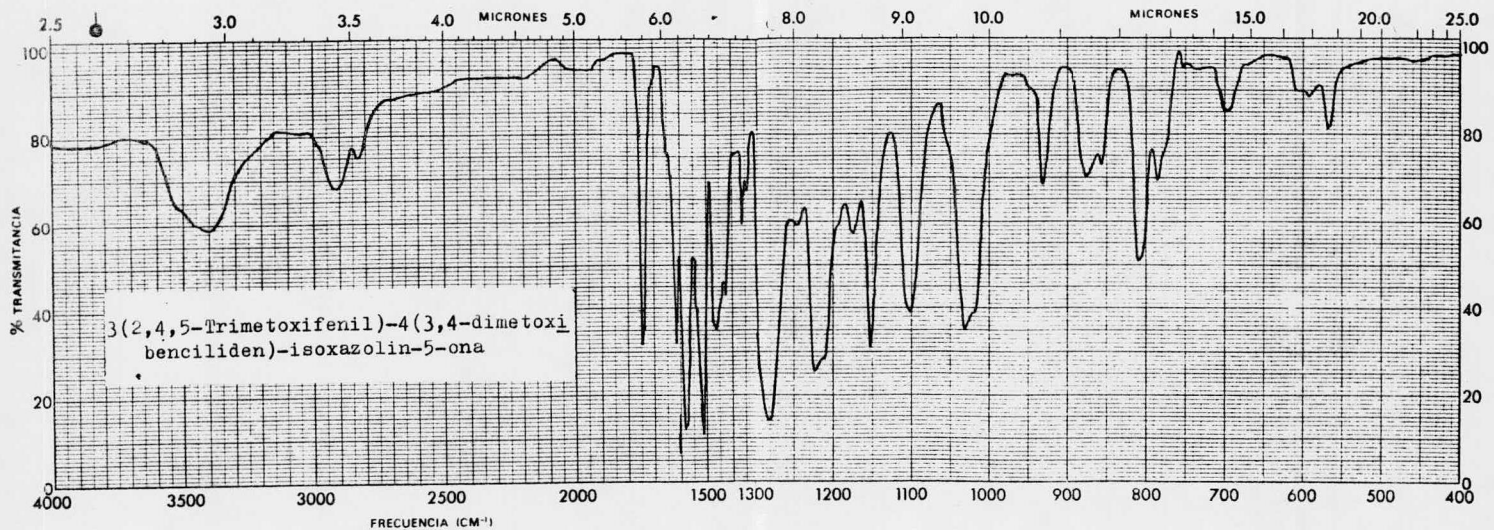


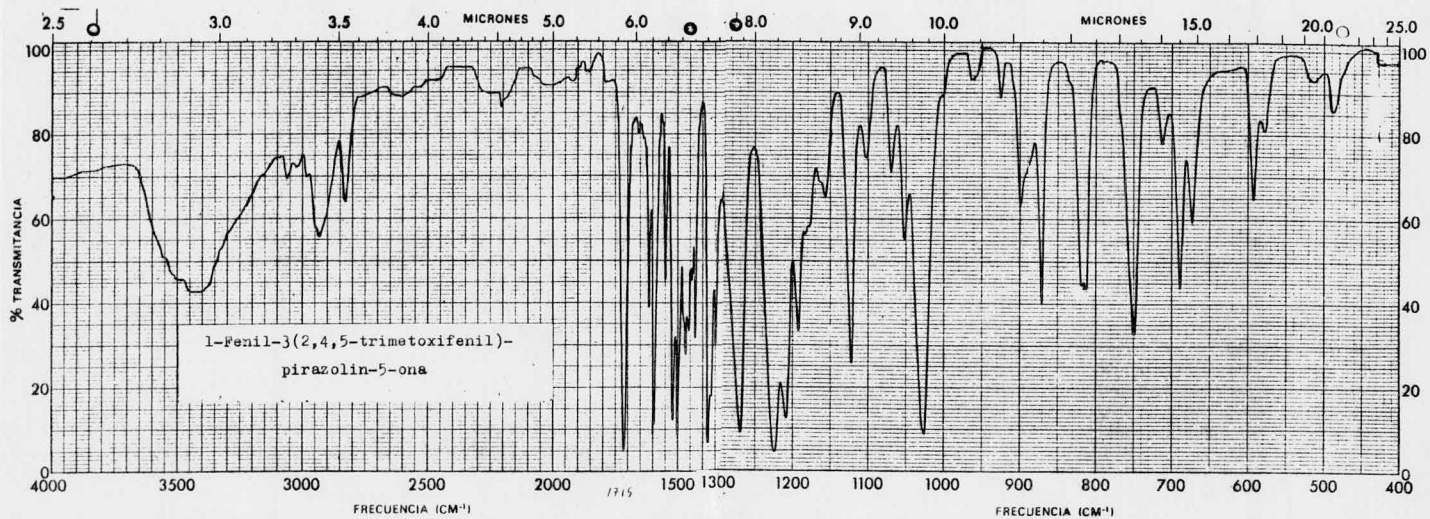


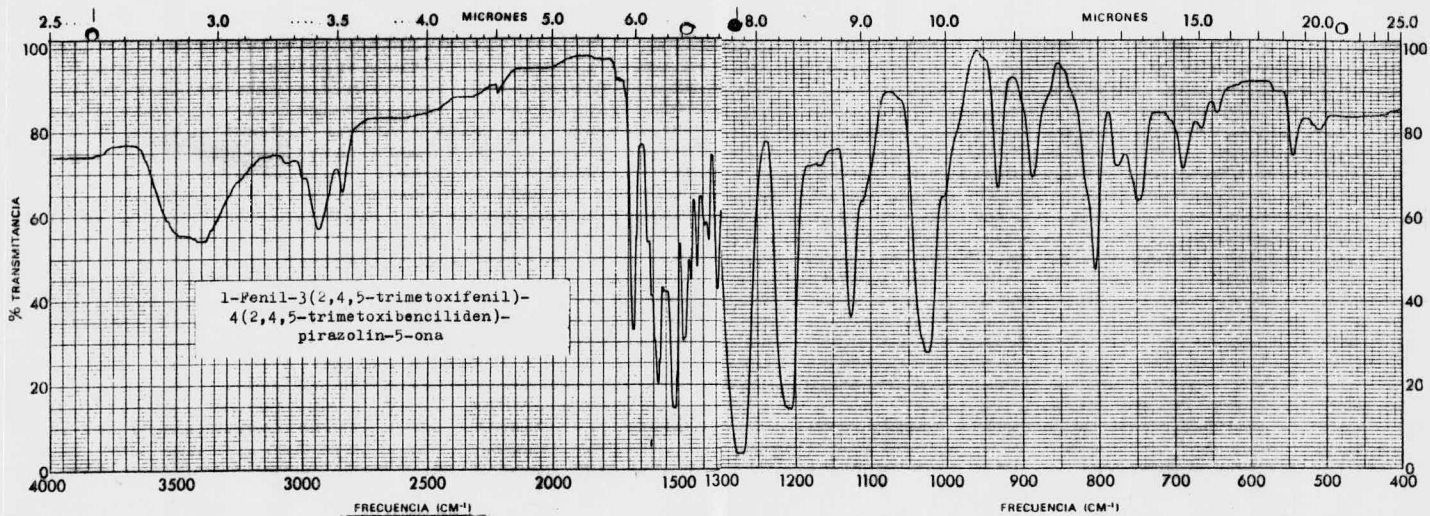


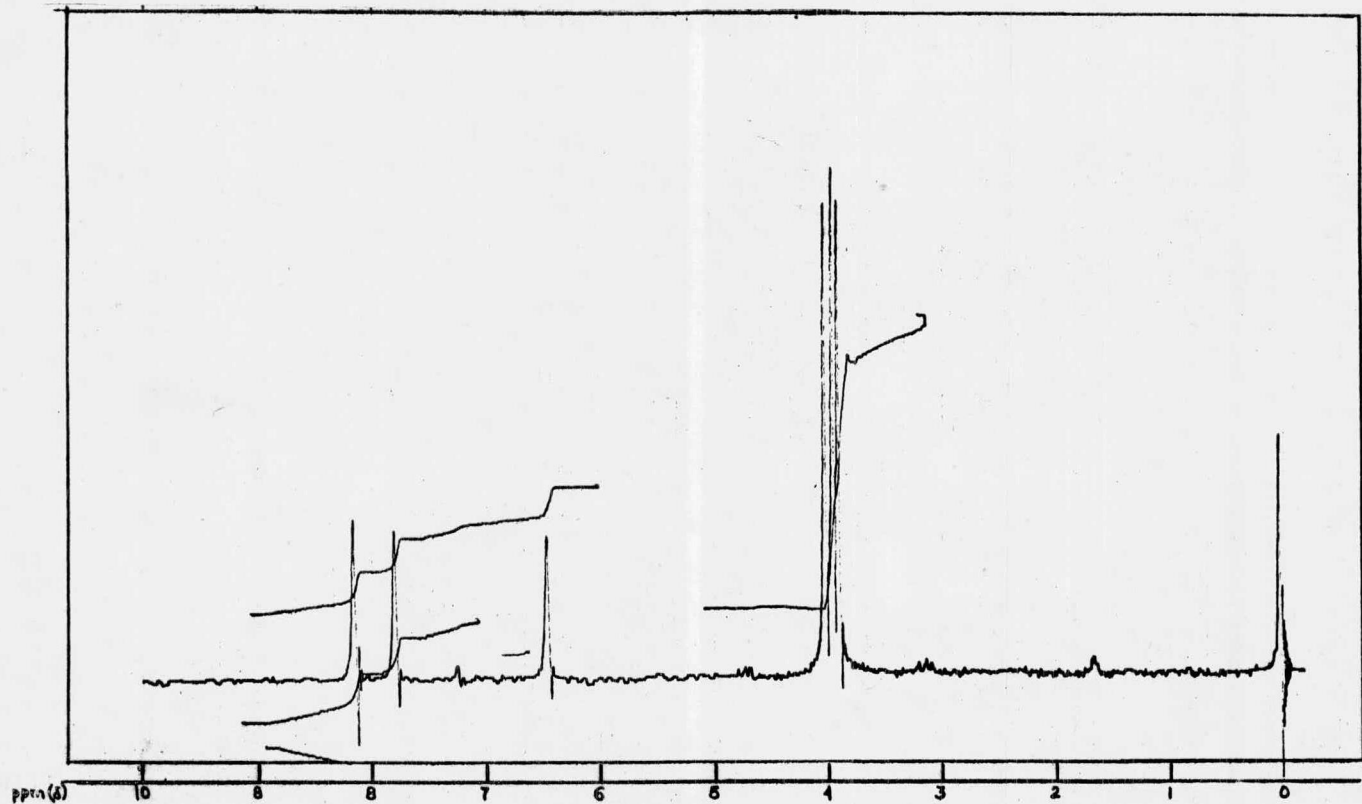




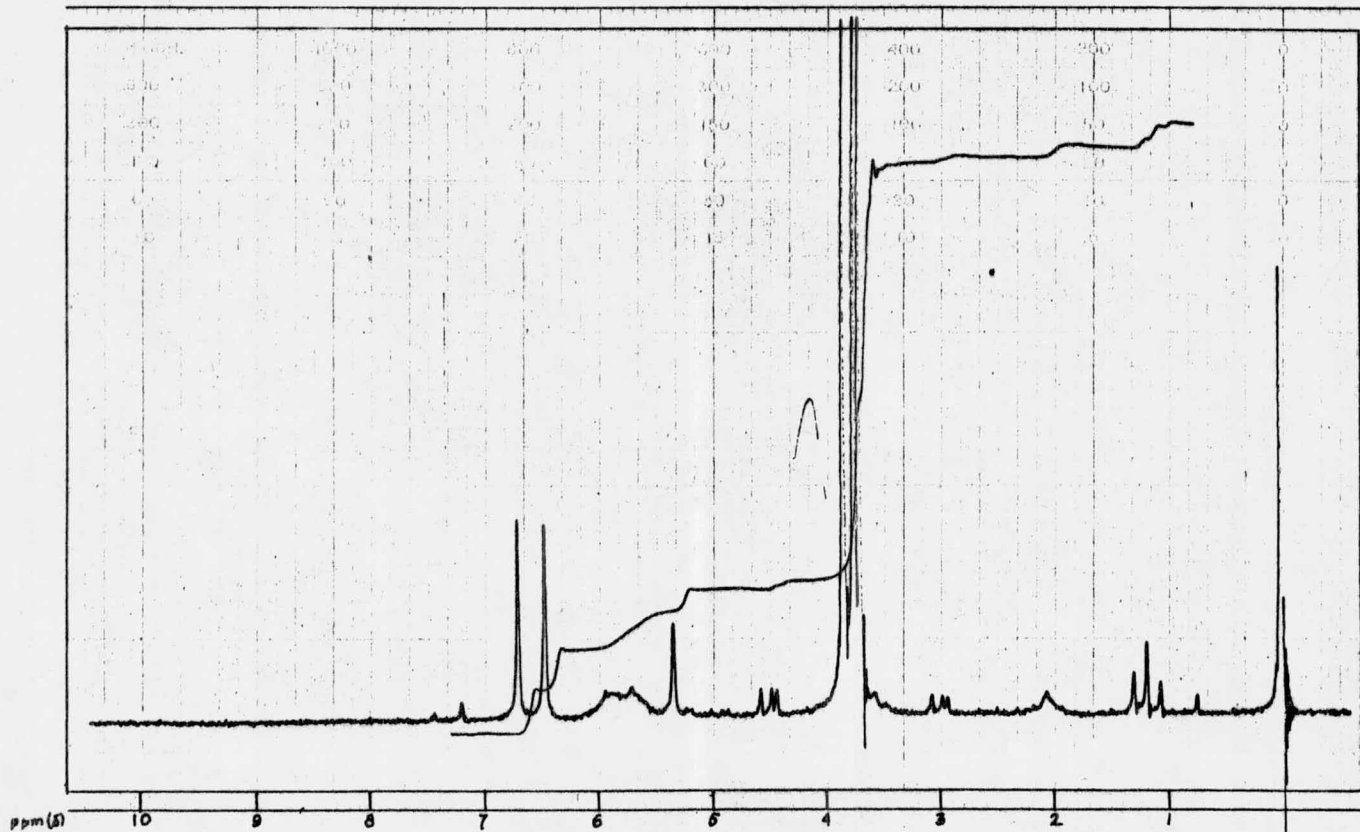




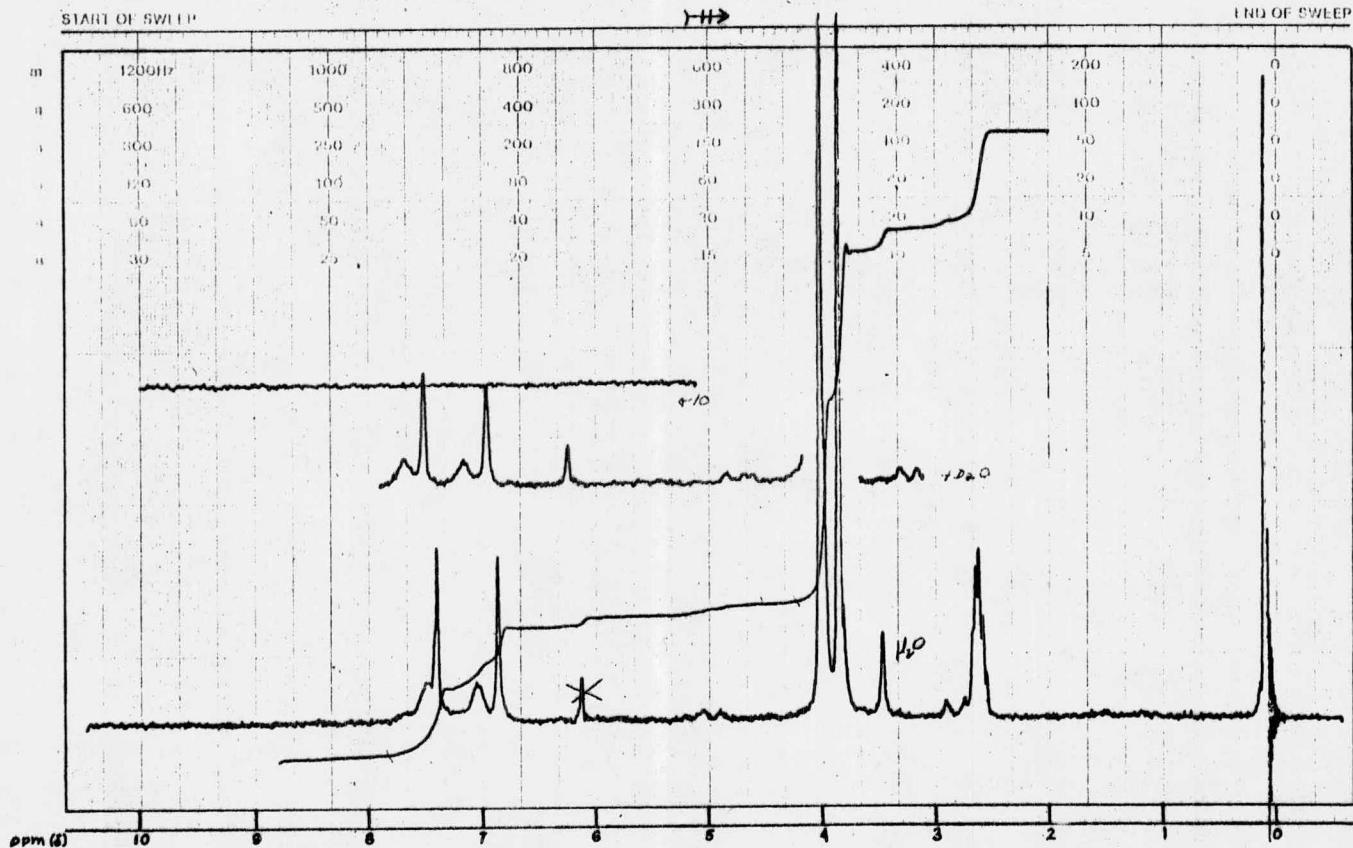




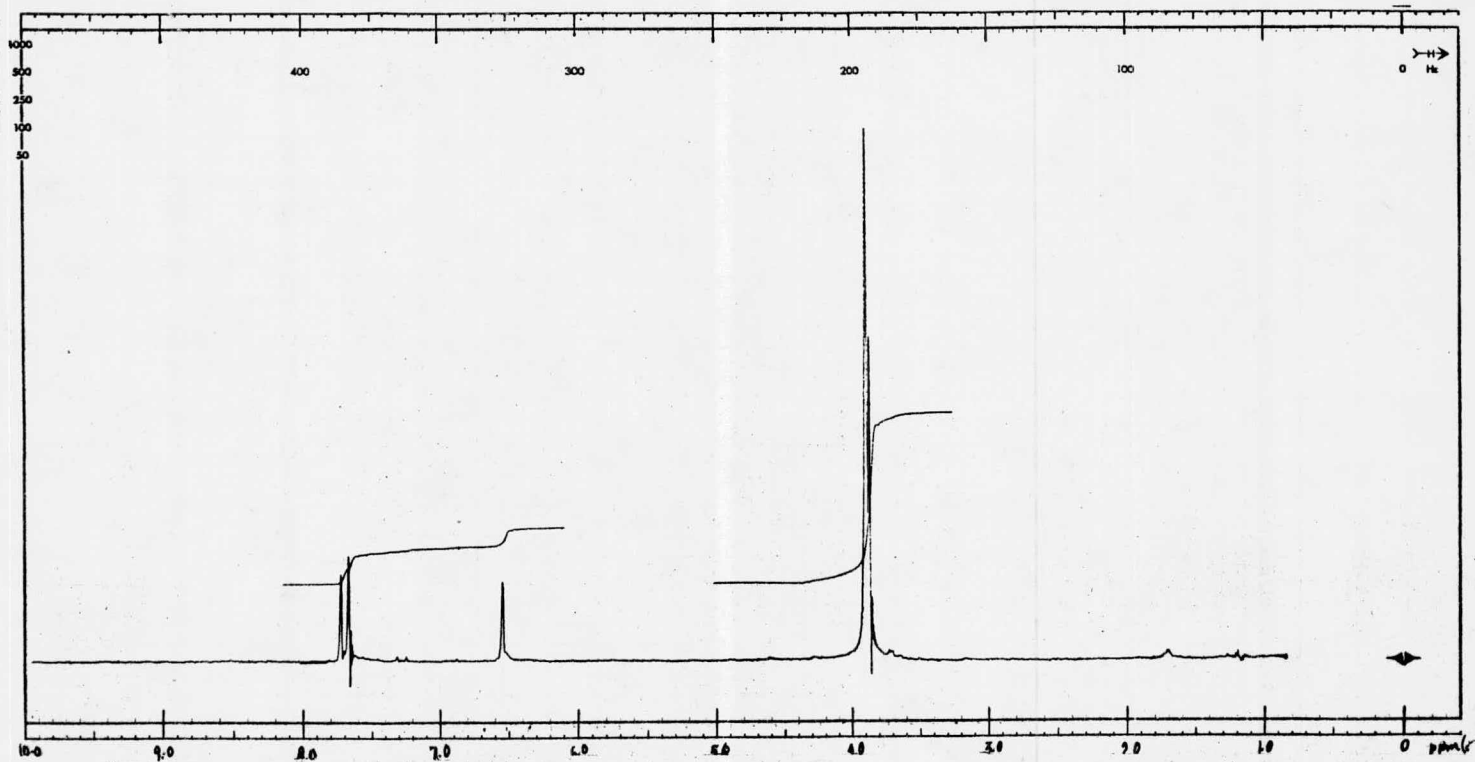
2,4,5-Trimetoxibenciliden-malononitrilo, VI.



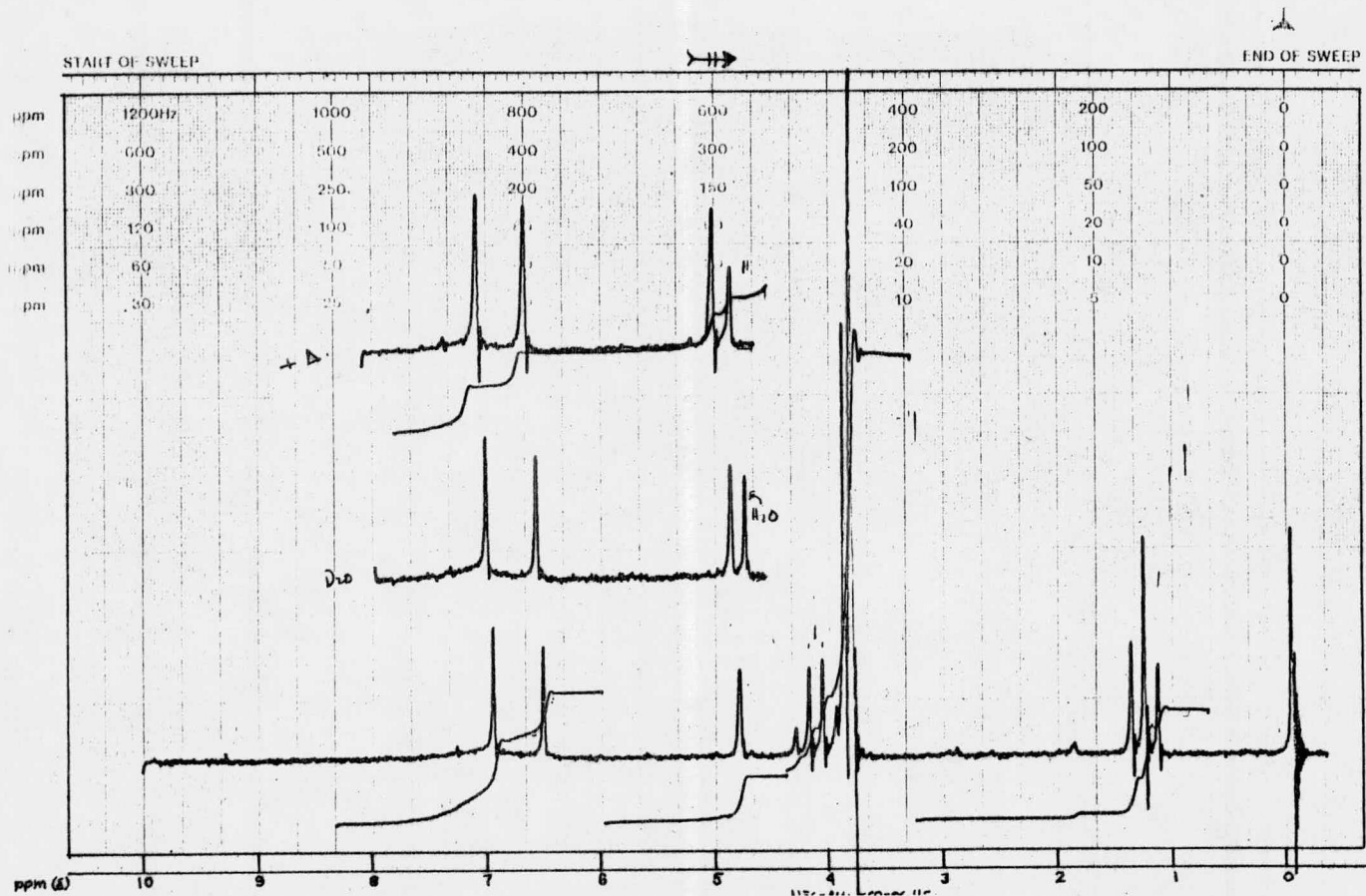
2,2-Bis(2,4,5-Trimetoxifenil)-acetamida, VII.



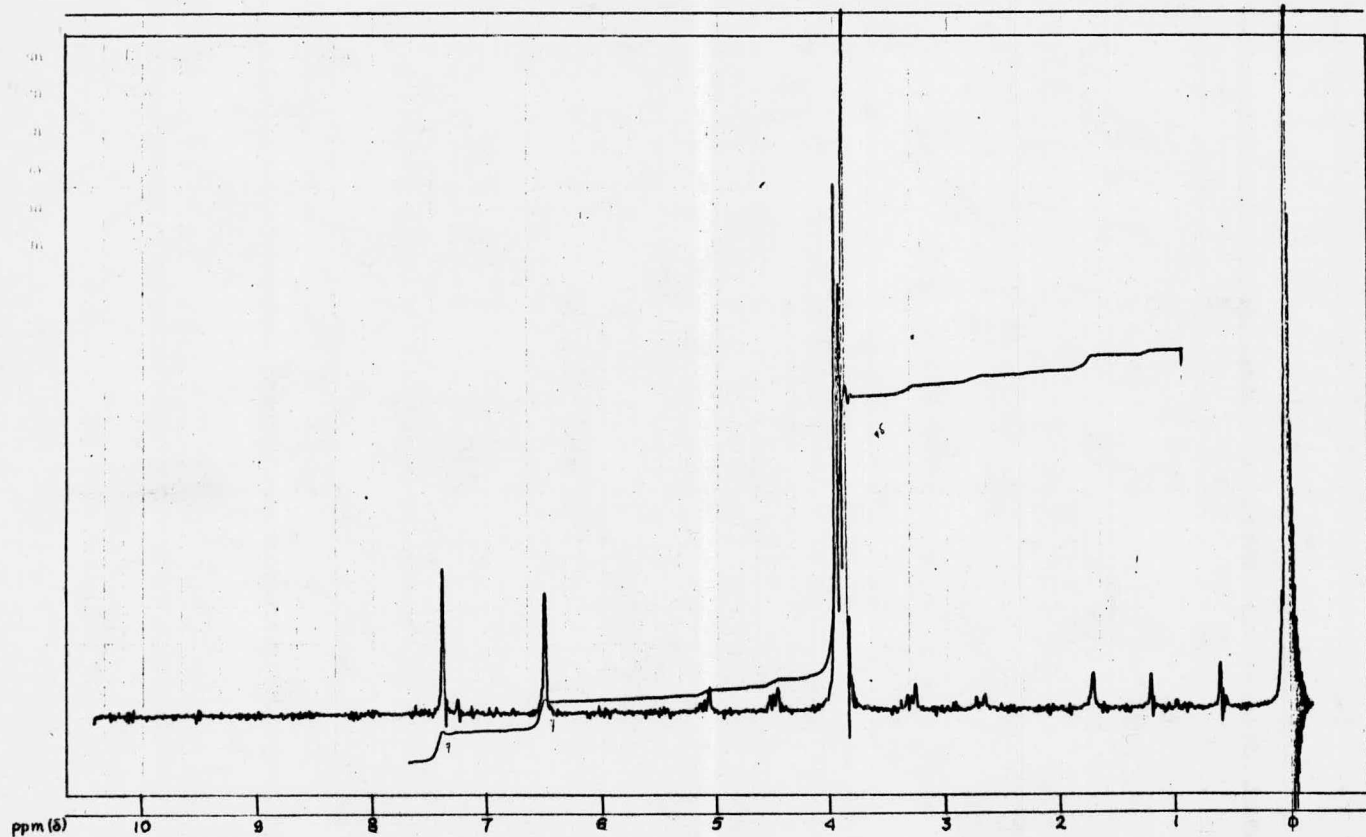
2,4,5-Trimetoxibenzofl-acetamida, X.



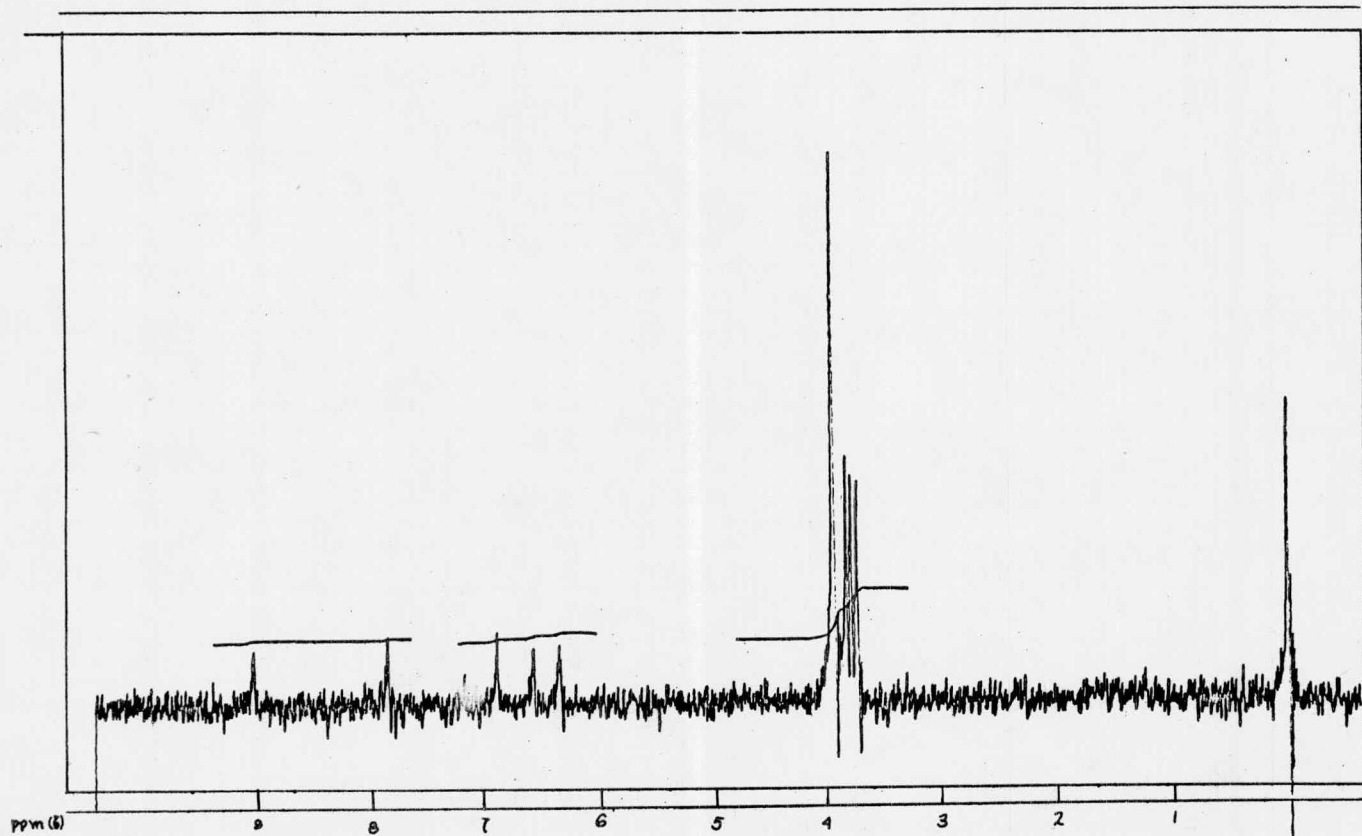
2-Chloro-4(2,4,5-trimethoxyphenyl)-thiazol, XV.



2,4,5-Trimetoxibenzofil-acetato de etilo, XVI.



3(2,4,5-Trimetoxifenil)-isoxazolin-5-ona, XIX.

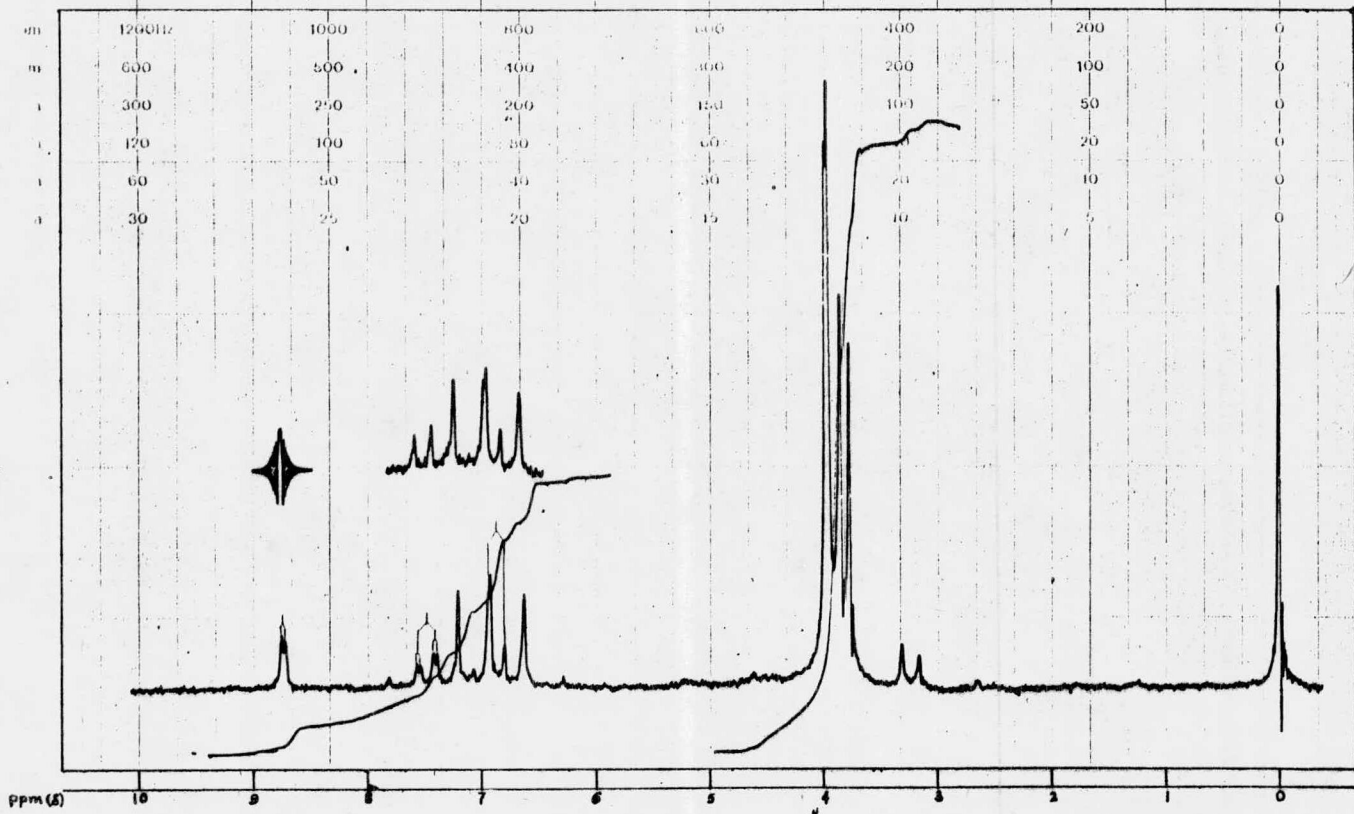


3(2,4,5-Trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimetoxibenciliden)-isoxazolin-5-ona, XX.

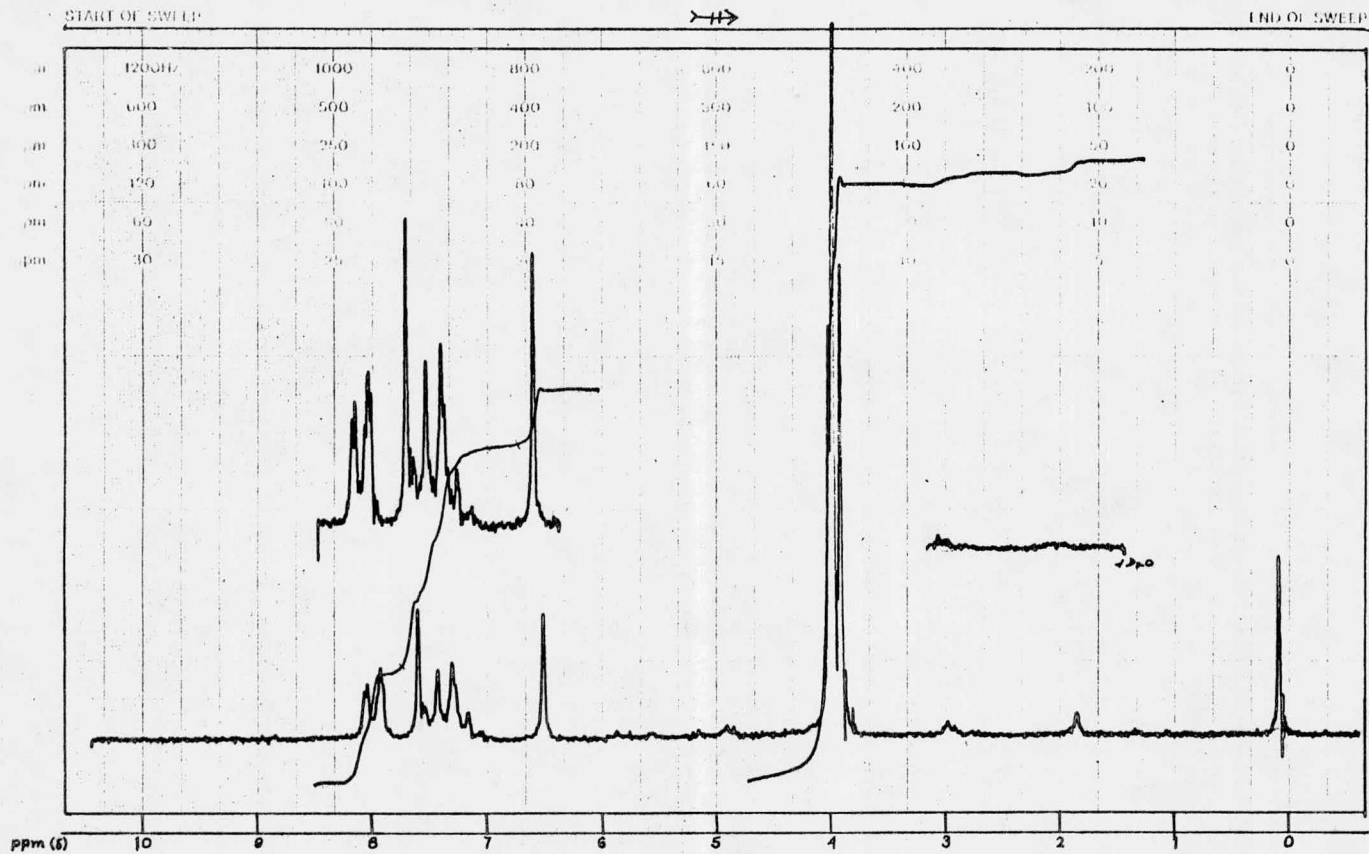
START OF SWEEP



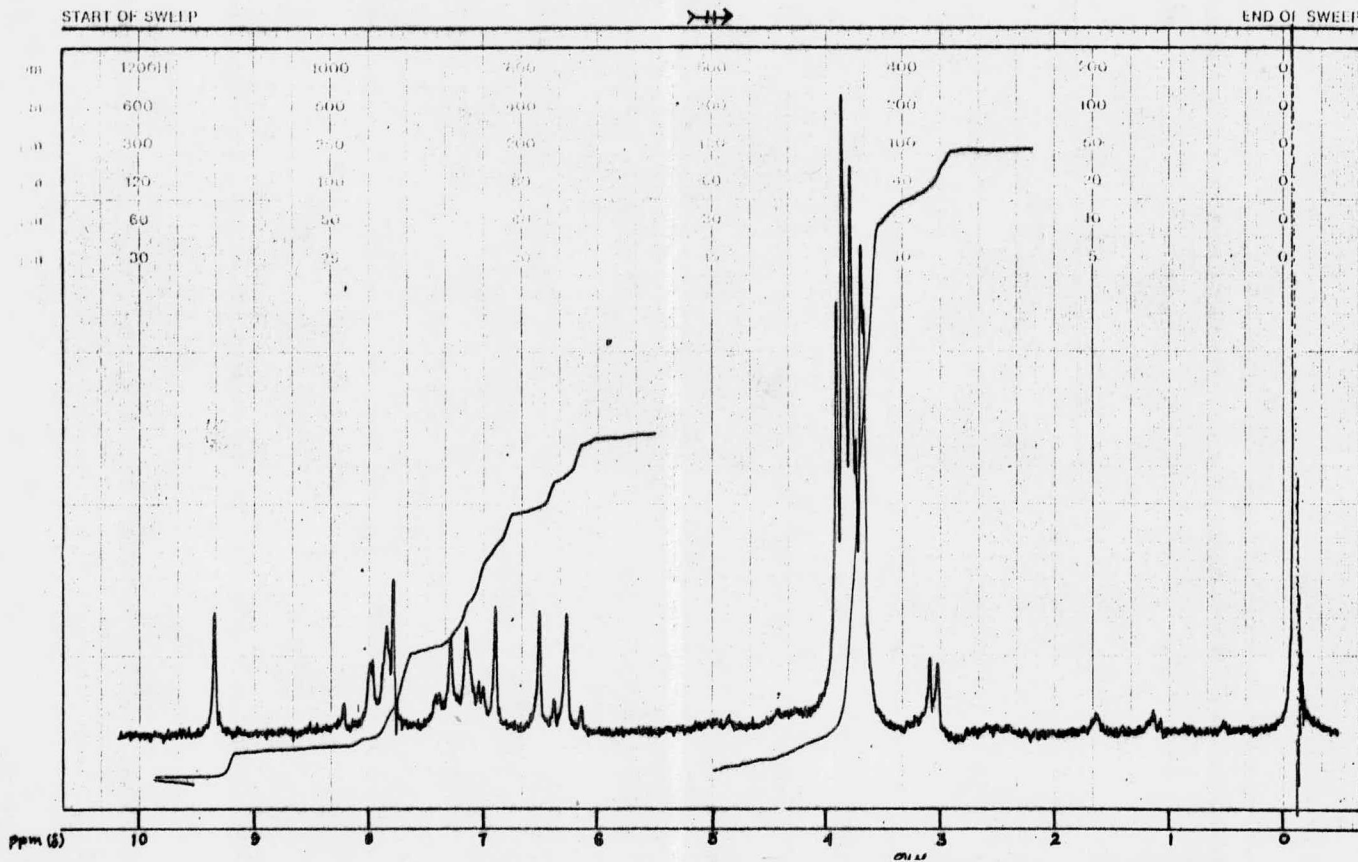
END OF SWEEP



3(2,4,5-Trimetoxifenil)4(3,4-dimetoxibenciliden)-isoxazolin-5-ona, XXI.



1-Phenyl-3(2,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrazolin-5-one, XII.



1-Fenil-3(2,4,5-trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimetoxibenciliden)-pirazolin-5-ona, XXIII.

PARTE EXPERIMENTAL

Malononitrilo. De las técnicas descritas^{2,13} se siguió la que parte de cianoacetamida y cloruro de fosforilo¹³. Se preparó utilizando 1/10 de las cantidades descritas. Después de una destilación fraccionada se obtuvieron 52 g con p.e. 108°/18 mm v_{\max} (KBr) 2270 cm^{-1} . El líquido solidifica casi en su totalidad. La destilación fraccionada y a presión reducida se hizo con la siguiente modificación para evitar pérdida de destilado por succión directa al vacío: después del refrigerante se colocó un adaptador directo al colector múltiple de fracciones, en vez de colocar el adaptador para vacío, siendo de dos bocas uno de los matraces colectores, con el fin de adaptarle la manguera de vacío.

2,4,5-Trimetoxibenzoil-acetonitrilo, II. a) 1a. técnica. A una mezcla de 10 ml. de éter anhidro, 2 g de ZnCl_2 recién fundido, 4.4 ml. de 1,2,4-trimetoxibenzeno¹⁴ (relación molar 3:1 respecto al nitrilo) y 0.6 ml. de malononitrilo (calentado a 30° para fundirlo), se le pasó una corriente de HCl gas, seco. La reacción es casi inmediata, da color amarillo y comienza a formarse una capa de aceite cada vez más espesa. Una hora después de iniciada la reacción, se empezaron a formar cristales amarillos. Se continuó el paso de HCl (g) durante 2 1/2 h más y se dejó tapado por la noche. Se lavó con éter y el residuo insoluble se hidrolizó con 40 ml. de agua. El producto crudo se cristalizó de

etanol obteniendo 1.45 g de agujas amarillas con p.f. 167-169°. El compuesto resultó idéntico (IR y p.f. de la mezcla) al obtenido a partir de α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona⁴. Presenta fluorescencia a la luz u.v. y da prueba de enol positiva³. ν_{\max} (KBr) 2250 y 1655 cm^{-1} . RMN (δ) 4,05 (CH_2). Analiza para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$. Peso molecular (E.M.) 235.

b) 2a. técnica: En un experimento realizado empleando una relación molar 1:1 de trimetoxibenceno y malononitrilo, se utilizaron 55 ml de éter anhidro, 12 g de ZnCl_2 recién fundido, 17 ml de 1,2,4-trimetoxibenceno y 6.5 ml de malononitrilo (calentado a 30°). Se burbujeo HCl (g), seco, durante cuatro h. se dejó en reposo 23 h, (matraz tapado). La masa sólida amarilla, se rompió y lavo con éter. Se hidrolizó con 500 ml. de agua, a temp. ambiente, agitando y rompiendo los grumos con una varilla de vidrio. Se filtró y lavo con agua fría. Aun húmedo, se recristalizó de etanol, (1200 ml), se concentró a 700 ml y se dejó a temp. ambiente y luego en hielo. Se filtrarón 15 g de agujas amarillas con p.f. 168-170°.

2,4,5-trimetoxibenciliden-malononitrilo, VI. 6 g de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído y 2 g de malononitrilo se calentaron hasta fusión de la mezcla. Se agregaron 3 gotas de piperidina, observando reacción y solidificación inmediatas. La masa compacta se digirió con etanol y se pulverizó en un mortero. Se cristalizó de CH_2Cl_2 -EtOH obteniendo 6,2 g con p.f. 167-5° (agujas amarillo naranja). De las aguas madres se obtuvieron

900 mg adicionales con p.f. 167° , Al contacto del H_2SO_4 conc. da color amarillo y café. Presenta fluorescencia amarillo-verdoso a la luz u.v. ν_{max} (KBr) 2205 cm^{-1} . RMN (δ) 8.12 (H vinílico). P. M. calc. para $C_{13}H_{12}O_3N_2$, 244.

2,2-Bis(2,4,5-trimetoxifenil-acetamida), VII. Se preparó a partir de 1 ml. de 1,2,4-trimetoxibenceno, 494 mg de dietoxiacetamida^{15,17} 8 ml de éter anhidro y 0.8 g de $ZnCl_2$ reciénfundido. Se pasó una corriente de HCl gas, seco, durante 3.5 h. se dejó en reposo por la noche, se lavo con éter el cual se decantó, se puso al vacío para eliminar éter y HCl. Al aceite espeso residual se le agregó agua y talló con una varilla, formándose un sólido blanco que se filtró. Al cristalizar de etanol se obtuvieron 810 mg de cristales con p.f. $184-185^{\circ}$. Una subsecuente cristalización elevó el p.f. a $185-186^{\circ}$. Prismas aciculares blancos que dan color bugambilia al contacto con el H_2SO_4 conc. ν_{max} (KBr) 3475 y 1680 cm^{-1} . RMN (δ) 5.30 (metino). P.M. calc. para $C_{20}H_{25}O_7N$, 391.

Cicloetilén-cetal de la α -ciano-2,4,5-trimetoxiacetofenona, VIII. En un matraz redondo de 500 ml se colocaron 120 ml de benceno y 4 g de la ciano-cetona II, se calentó a ebullición y se agregaron 20 ml de etilenglicol y 400 mg de ácido p-toluén-sulfónico. Se calentó a reflujo durante 26 h a través de una trampa de Dean-Stark. Se enfrió la mezcla y se agregó éter y agua. Se formó un sólido que se filtró. El filtrado de la

reacción se extrajo con éter y la fracción éter-benceno se concentró, obteniendo sólido adicional, que se juntó con el anterior. Se obtuvieron 4,2 g de producto crudo con p.f. 144-149°. Se recristalizó de MeOH (se disolvió en 230 ml y se concentró a 90 ml) obteniendo 4,05 g de agujas blancas con p.f. 148-150°. Da color amarillo-naranja con H_2SO_4 conc. ν_{max} (KBr) 2240. RMN (δ) 3.23 (CH_2).

2,4,5-Trimetoxibenzofl-acetamida, X. En un matraz Erlenmeyer de 125 ml se colocaron 5 g de 2,4,5-trimetoxibenzofl-acetonitrilo y se agregaron 20 ml de H_2SO_4 conc. (disolución). Se tapó el matraz y se calentó durante 15 min. en baño maría, con agitación, formandose una solución densa de color ámbar. Se dejó 10 min. a temp. ambiente y se vertió en 200 ml de agua fría, precipitando la ceto-amida. Se enfrió en baño de hielo, se filtró y lavó con agua helada hasta pH neutro. Se obtuvieron 4.45 g de sólido color crema con p.f. 190-195°. Es muy poco soluble en cloroformo, acetato de etilo y etanol. Se recristalizó de EtOH (420 ml para disolver) obteniendo agujas blancas con p.f. 203-204°. Da color amarillo intenso con H_2SO_4 conc. presenta fluorescencia blanca, muy intensa, a la luz u.v. ν_{max} (KBr) 1675, 1665 y 1640 cm^{-1} . RMN (δ) 6.76 y 7.30 (Hs arom.). P.M. calc. para $C_{12}H_{15}O_5N$, 253.

α -Sulfociano-2,4,5-trimetoxi-acetofenona, XI.
En un matraz redondo de 2 l se colocaron 1125 ml de etanol y 15 g de α -cloro-2,4,5-trimetoxi-acetofenona previamente pulverizada. Se calentó hasta disolución

y se agregó una solución de 60 g de KSCN en 45 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Se destiló (rotavapor) alrededor de 1 litro de etanol y se agregaron 525 ml de H₂O. Se dejó enfriar y se filtró. Se obtuvieron 15.5 g de producto crudo con p.f. 149-152°. Se cristalizó disolviendo en 100 ml de CHCl₃ hirviendo y se agregaron 200 ml de MeOH caliente. Se enfrió y filtro, obteniendo 12.5 g con p.f. 154-156° (agujas blancas). presenta fluorescencia amarilla a la luz u.v. y da color amarillo con H₂SO₄ conc. ν_{\max} (KBr) 2150, 1640 y 658 cm⁻¹. RMN (δ) 4.66 (CH₂). Analiza para C₁₂H₁₂O₄NS.

4(2,4,5-Trimetoxifenil)-tiazolin-2-ona, XIII. A 5 g de la sulfociano-cetona XI se les agregaron, poco a poco, 15 ml de H₂SO₄ conc. (la reacción es exotérmica) y se dejó reposar 15 min. a temp. ambiente. Se vertió lentamente y con agitación sobre 50 ml de agua helada. Se filtró un precipitado gris-verdoso que se lavó con agua fría. Se cristalizó de etanol, obteniendo 3.5 g con p.f. 178-179°. Una subsecuente recrystalización de etanol elevó el p. f. a 179-181° (prismas aciculares). Da reacción positiva de enol (color azul) con FeCl₃-K₃(CH)₆. ν_{\max} (KBr) 3150 y 1655 cm⁻¹. RMN (δ) 6.43, 6.60 y 7.10 (Hs aromático y vinílico). El producto es idéntico al aislado, entre otros, en el experimento de ciclización con HCl⁵

En otro experimento se enfrió en hielo H₂SO₄ conc. y se agregó poco a poco la sulfociano-cetona. Se obtuvo, con bajo rendimiento, el disulfuro de bis (2,4,5-trimetoxifenacilo), XIV. P. f. 196-198° (de CHCl₃-MeOH), con espectroscopía idéntica a la descrita en un artículo

anterior⁵.

2-Cloro-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol, XV. 1 g de la tiazolinona XIII y 3 ml de POCl_3 se calentaron a reflujo durante 3 h. Se evaporó el sobrante de reactivo (Rotavapor y baño de silicón a 110°). Se agregó agua y Na_2CO_3 hasta pH alcalino. Se descartó el agua y al agregar metanol cristalizó un sólido amarillo que se dejó aparte. El filtrado se dejó en reposo 2 días, formándose un sólido cristalino que se filtró. Cristalizado de cloroformo-etanol fundió a $96-97^\circ$ (microcristales amarillos). Al contacto del H_2SO_4 conc. da color naranja-rosado (melón). RMN (δ) 6.54, 7.67 y 7.72 (Hs aromáticos). P.M. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NSCl}$, 285.

2,4,5-Trimetoxibenzofl-acetato de etilo, XVI.

Se preparó a partir de 1,2,4-trimetoxibenceno y cianoacetato de etilo, mediante una reacción de Houben-Hoesch. Se siguió una técnica similar a la empleada al preparar el compuesto II. Cristalizado de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$, fundió a $102-103.5^\circ$ (hojuelas nacaradas). El producto, blanco, da color amarillo con H_2SO_4 conc. ν_{max} (KBr) 3500 y 1650 cm^{-1} . RMN (δ) 4.83 (H vinílico). P. M. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$, 282.

Su semicarbazona se preparó a partir de una solución de 200 mg del ceto-ester en 4 ml de MeOH a la que se agregó otra de 200 mg de clorhidrato de semicarbácida y 200 mg de acetato sódico en 3 ml de agua. Se dejó

a temp. ambiente durante 5 h. Se filtró y cristalizó de CHCl_3 -EtOH. P. f, 212-213°. ν_{max} (KBr) 3370, 1730 y 1690 cm^{-1} .

3(2,4,5-Trimetoxifenil)-isoxazolin-5-ona, XIX.

A una solución de 600 mg del ceto-éster XVI en 4 ml de EtOH hirviente se le agregó una solución de 150 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 200 mg de AcONa en 0,5 ml de agua. Se observó separación de producto y se calentó a reflujo durante 1/2 h. Se enfrió y se filtraron 540 mg con p.f. 186-187°. Se disolvió en CH_2Cl_2 , filtrando una pequeña parte insoluble (NaCl), y se cristalizó en CH_2Cl_2 -EtOH. Se obtuvieron 400 mg de pequeñas agujas blancas que funden con descomposición a 187-189° y dan color amarillo con H_2SO_4 conc. el compuesto tiene fluorescencia blanca a la luz u.v. ν_{max} (KBr) 1800 cm^{-1} . RMN (δ) 6.46 y 7.35 (Hs aromáticos). P.M. calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$, 251.

3(2,4,5-Trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimetoxibenciliden)-isoxazolin-5-ona, XX.

En un matraz redondo de 25 ml. se preparó una solución de 100 mg de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído en 0.5 ml de etanol caliente y se agregó una solución de 125 mg de la isoxazolinona XIX en 11 ml de etanol. Hay un cambio instantáneo de color amarillo, el cual vira a naranja. A los quince min. de calentamiento a reflujo empieza a separarse sólido. Se calentó durante 25 min. más y se destilaron 6.5 ml de etanol. Se dejó enfriar lentamente y se filtraron 190 mg de producto color naranja con p.f. 231-233° (microcristales, observados ab microscopio son primas planos). El

compuesto da color rojo sangre al contacto del H_2SO_4 conc. ν_{max} (KBr) 1723 cm^{-1} . RMN (δ) 9.03 (H vinílico). P.M. calc. para $C_{22}H_{23}O_8N$, 429.

3(2,4,5-Trimetoxifenil)-4(3,4-dimetoxibenciliden)-isoxazolin-5-ona, XXI. 125 mg de la isoxazolinona XIX, 83 mg de 3,4-dimetoxibenzaldehido y 0.4 ml de ác. acético glacial se calentaron a reflujo leve. Después de 20 min. se formó un sólido amarillo. Se enfrió, filtró y lavo con agua hasta pH neutro. Se obtuvieron 135 mg con p.f. $188-190^\circ$ (agujas amarillo intenso). Da color rojo-naranja con H_2SO_4 conc. ν_{max} (KBr) 1750 cm^{-1} . RMN (δ) 7.20 (H vinílico). P. M. calc. para $C_{21}H_{21}O_7N$, 399

1-Fenil-3(2,4,5-trimetoxifenil)-pirazolin-5-ona, XXII. A una solución de 506 mg de 2,4,5-trimetoxibenzofil-acetamida en 3 ml de AcOH caliente, se agregaron 0.22 ml de fenihidracina y se calentó a reflujo durante 1/2 h. Se destilaron 1.7 ml de AcOH, se enfrió y se agregaron 15 ml de agua. Se formó un sólido amarillo (650 mg) con p.f. $140-143^\circ$. Se recrystalizó de MeOH, p.f. $143-145^\circ$ (agujas blancas). Da color amarillo con H_2SO_4 conc. y tiene fluorescencia blanca a la luz u.v. ν_{max} (KBr) 1715 cm^{-1} . RMN (δ) 6.42 y 7.52 (Hs arom.). P.M. calc. para $C_{18}H_{18}O_4N_2$, 326.

1-Fenil-3(2,4,5-trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimeto-
xibenciliden)-pirazolin-5-ona, XXIII. 165 mg de pirazo-
linona XXII, 100 mg de 2,4,5-trimetoxibenzaldehido y
0.5 ml de AcOH se calentaron a reflujo durante 1 1/4 h.
Como al enfriar no hubo separación de sólido, se evapo-
ró el AcOH en Rotavapor y se agregaron 5 ml de agua .
Se filtraron 215 mg de sólido rojo oscuro con p.f.
189-193°. Recristalizado de benceno fundió a 196-198°
(microcristales rojo oscuro, al microscopio se definen
como prismas rómbicos). ν_{\max} (KBr) 1670 cm^{-1} . RMN
(δ) 9.43 (H vinílico). P. M. calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2$, 504.

CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo se describen los productos sintéticos nuevos que seguidamente se mencionan:

- 2,4,5-Trimetoxibenciliden -malononitrilo.
- 2,2,-Bis(2,4,5-trimetoxifenil)-acetamida.
- 2,4,5-Trimetoxibenzofl-acetamida.
- 2-Cloro-4(2,4,5-trimetoxifenil)-tiazol.
- 2,4,5-Trimetoxibenzofl-acetato de etilo.
- 3(2,4,5-Trimetoxifenil)-isoxazolin-5-ona.
- 3(2,4,5-Trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimetoxibenciliden)-isoxazolin-5-ona.
- 3(2,4,5-Trimetoxifenil)-4(3,4-dimetoxibenciliden)-isoxazolin-5-ona.
- 1-Fenil-3(2,4,5-trimetoxifenil)-pirazolin-5-ona.
- 1-Fenil-3(2,4,5-trimetoxifenil)-4(2,4,5-trimetoxibenciliden)-pirazolin-5-ona.

2. 2,4,5-Trimetoxibenzofl-acetonitrilo, 4(2,4,5-Trimetoxifenil) -tiazolin-2-ona, se prepararon mediante reacciones diferentes a las descritas en trabajos anteriores.

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

BIBLIOGRAFIA

1. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., en prensa.
2. F. Sánchez-Viesca y J. M. Flores, Rev. Latinoamer. Quím., en prensa.
3. S. H. Weber y A. Langeman, Helv. Chim. Acta, 48, 1 (1965).
4. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia (Méx.), 27, 185 (1972).
5. F. Sánchez-Viesca y R. Ma. García R., Ciencia (Méx.), 27, 190 (1972).
6. G. Vermin y J. Metzger, Bull. Soc. Chim. France, 1963, 2498.
7. V. H. Wallingford, A. H. Homeyer y D. M. Jones, J. Am. Chem. Soc., 63, 2252 (1941).
8. S. M. Mc Elvain y K. H. Weber, Org. Synth., Coll Vol. III, 379 (1967).
9. L. J. Bellamy, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, p.209. 3ª Ed. Chapman y Hall. Londres, 1975.
10. J. J. Mandoki, comunicación personal.

11. J. Packer y J. Vaughan, *Organic Chemistry*, p.268. Oxford, 1958.
12. B.B. Corson, R. W. Scott y C. E. Vose, *Org. Synth.*, Coll II, p. 379 (1943).
13. A. R. Surrey, *Org. Synth.*, Coll. III, p.535 (1967).
14. F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Rev. Latinoamer. Quím.*, 5 , 215 (1974).
15. S. M. Mc Elvain y R. L. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.*, 69. 2661 (1947).
16. R. B. Moffett, *Org. Synth.*, Coll. IV, p.427 (1963).
17. A. C. Cope, J. R. Clark y R. Connor, *Org. Synth.*, Coll. II, p. 181 (1943).