

UNIVERSIDAD DE VALENCIA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS  
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

"SINTESIS DE XANTONAS POLIOXIGENADAS DE  
*HYPERICUM ERICOIDES* Y *CENTAURIUM LINARIFOLIUM*.  
ESTUDIO ESPECTROSCOPICO."



Memoria presentada para optar al  
Grado de Doctor en Ciencias  
Quimicas por:

SALVADOR GIL GRAU.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "SG" with a large flourish.

Valencia, enero de 1988.

UMI Number: U603129

All rights reserved

INFORMATION TO ALL USERS

The quality of this reproduction is dependent upon the quality of the copy submitted.

In the unlikely event that the author did not send a complete manuscript and there are missing pages, these will be noted. Also, if material had to be removed, a note will indicate the deletion.



UMI U603129

Published by ProQuest LLC 2014. Copyright in the Dissertation held by the Author.  
Microform Edition © ProQuest LLC.

All rights reserved. This work is protected against  
unauthorized copying under Title 17, United States Code.



ProQuest LLC  
789 East Eisenhower Parkway  
P.O. Box 1346  
Ann Arbor, MI 48106-1346



**OBRA DE CONSULTA**  
**EXCLOSA DE PRÉSTEC**  
NO SE PRESTA

Ri. 18684774

R. 4366

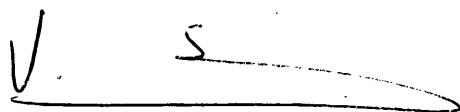
D. VICENT SANZ I PERSIVA Y DÑA. DESAMPARADOS TORTAJADA  
LOPEZ, PROFESORES TITULARES DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA  
ORGANICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS DE LA  
UNIVERSIDAD DE VALENCIA.

CERTIFICAN:

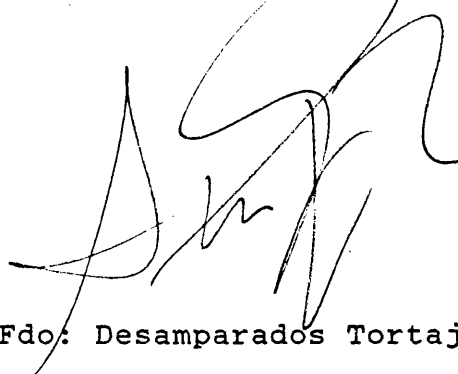
Que SALVADOR GIL GRAU ha realizado en los  
Laboratorios del Departamento de Quimica Orgánica  
de la Facultad de Ciencias Quimicas de la  
Universidad de Valencia y bajo nuestra dirección,  
el trabajo que, para optar al Grado de Doctor en  
Ciencias Quimicas, presenta con el titulo de :

"SINTESIS DE XANTONAS POLIOXIGENADAS DE *HYPERICUM  
ERICOIDES* Y *CENTAURIUM LINARIFOLIUM*. ESTUDIO  
ESPECTROSCOPICO".

Y para que así conste, y a los efectos que  
establece la normativa vigente, presentamos ante  
la facultad de Ciencias Quimicas de la  
Universidad de Valencia esta Tesis de  
Licenciatura, firmando el presente en Burjassot a  
siete de enero de mil novecientos ochenta y ocho.



Fdo: Vicent Sanz



Fdo: Desamparados Tortajada.

FACULTAD QUIMICA  
BIBLIOTECA

Cat. 294  
Encuad.  
Ent. 4366 Q  
Mat. 547.9(043)  
Sell.  
Test.  
Top. T.D.Q  
351

Al finalizar el presente trabajo, quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A la Dra. Dña. Desamparados Tortajada López, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica por su ayuda y colaboración como directora de esta tesis.

Al Dr. D. Vicent Sanz i Persiva, Director del Departamento de Química Orgánica, por su dirección y por la ayuda y estímulo de él he recibido, tanto científica como personalmente.

Al Dr. D. Ramón Mestres Quadreny, Catedrático del Departamento de Química Orgánica, por sus valiosas sugerencias durante la redacción de ésta tesis.

A la Dra. Dña. M. Teresa Picher Uribes, una estupenda compañera con cuya ayuda siempre he contado.

A la Dra. Dña. Margarita Parra Alvarez, cuya amistad y apoyo en todo momento, ha sido de inestimable valor para mí. Tengo que agradecerle además la cesión de diferentes muestras de las xantonas aisladas de *Centaureum linarifolium*.

A la Dra. Dña. M. Luz Cardona Prosper, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica por la muestra de ericoidina natural que tuvo la amabilidad de proporcionarnos.

A D. Joan Ramón Julbe Masip, Dña. M. Jose Aurell Piquer y D. Pedro Miguel Palanca Alandes, por su inestimable contribución a la realización de la Tesis y sobre todo por haber tenido la suerte de compartir con ellos estos años de trabajo.

A Todos mis compañeros del Departamento, por su amable colaboración en todas las ocasiones en que los he necesitado.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la Beca de Formación de Personal Investigador, bajo cuyo disfrute se ha realizado el presente trabajo.

Finalmente quiero recordar aquí a mi familia y amigos que han sido siempre mi estímulo para terminar esta tesis.



## INDICE

INTRODUCCION .....	1
--------------------	---

### ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

METODOS DE SINTESIS DE XANTONAS .....	3
---------------------------------------	---

Por condensación directa .....	6
--------------------------------	---

Via difeniléteres .....	10
-------------------------	----

Via benzofenonas .....	13
------------------------	----

Via intermedios diversos .....	17
--------------------------------	----

METILACIONES Y DESMETILACIONES SELECTIVAS .....	20
---	----

PROTECCION DE GRUPOS HIDROXILOS .....	22
---------------------------------------	----

CARACTERISTICAS ESPECTRALES DE LAS XANTONAS .....	23
---	----

Espectros de I.R. ....	23
------------------------	----

Espectros de U.V. ....	24
------------------------	----

Espectros de R.M.N. ....	27
--------------------------	----

Espectros de Masas .....	30
--------------------------	----

### PARTE TEORICA

I. SINTEIS DE LA 2-HIDROXI-5,6,7-TRIMETOXIXANTONA .....	33
---	----

Descripción esquema I.1 .....	38
-------------------------------	----

Descripción esquema I.2 .....	40
-------------------------------	----

Descripción esquema I.3 .....	43
-------------------------------	----

Descripción esquema I.4 .....	45
-------------------------------	----

Descripción esquema I.5 .....	52
-------------------------------	----



II. Síntesis de 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona .....	63
Descripción esquema II.1 .....	65
Descripción esquema II.2 .....	70
III. SÍNTESIS DE XANTONAS 1,2,3,8 Y 1,3,4,8-TETRAOXIGENADAS	75
Descripción esquema III.1 .....	81
Descripción esquema III.2 .....	89
Descripción esquema III.3 .....	91
Descripción esquema III.4 .....	107
Descripción esquema III.5 .....	115
ESTUDIO DE LOS ESPECTROS DE R.M.N DE C <sup>13</sup> DE XANTONAS	
1,2,3,8 Y 1,3,4,8-TETRAOXIGENADAS .....	119
Resultados y discusión .....	123
Asignación teórica de desplazamientos químicos .	126
Influencia de los hidroxilos .....	129
IV. SÍNTESIS DE 1,8-DIHIDROXI-3,5,6,7-TETRAMETOXIXANTONA	135
Obtención de pentametoxibenceno .....	138
Descripción esquema IV.1 .....	144
Obtención de ácido pentametoxibenzoico .....	147
Descripción esquema IV.2 .....	152
V. SÍNTESIS DE 1,6-DIHIDROXI-3,5,7,8-TETRAMETOXIXANTONA	157
Desarrollo del esquema V.2 .....	160
CONCLUSIONES .....	167

**PARTE EXPERIMENTAL**

Técnicas generales .....	175
Esquema I .....	177
Esquema II .....	197
Esquema III .....	203
Esquema IV .....	223
Esquema V .....	235
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>239</b>

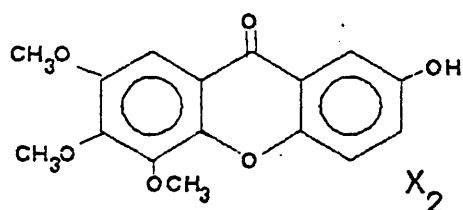


## INTRODUCCION

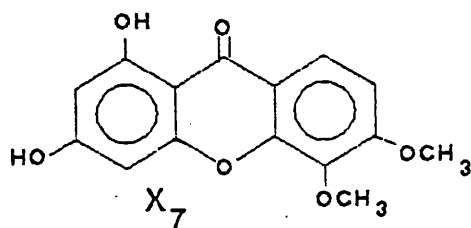
El objeto del presente trabajo es el estudio de varias secuencias sintéticas encaminadas a la obtención de las xantonas aisladas en este Departamento, con vistas a determinar su estructura de forma inequívoca.

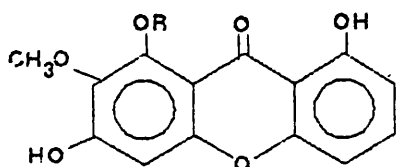
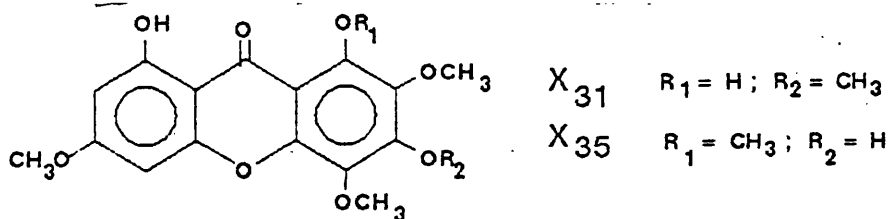
Dentro del campo de los productos naturales, se han aislado e identificado, en este Departamento, un conjunto de componentes de naturaleza xantónica no descritos en la bibliografía.

Así, de *Hypericum ericoides* (CARDONA, 81) se aisló e identificó la 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona (X2).



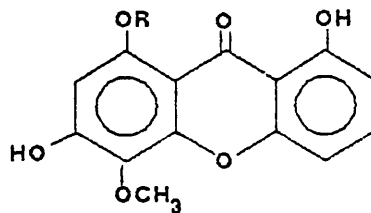
De *Centaurium linarifolium* (lamark) G. Beck se aislaron cinco nuevas xantonas, tres de las cuales fueron identificadas como: 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona (X31), 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona (X35) y 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona (X7) (PARRA, 84), y a otras dos se les asignó la estructura alternativa de: 1,3,8-trihidroxi-2-metoxi- (X18) o 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona (X8) y 1,6-dihidroxi-5,8-dimetoxi- (X34) o 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxixantona (X23) (PARRA, 85).





X18 R = H

X23 R = CH<sub>3</sub>



X8 R = H

X34 R = CH<sub>3</sub>

Las xantonas son compuestos derivados del núcleo de  $\pi$ -pironas con posibilidad de presentar sustituyentes en 8 posiciones. Debido a la simetría del núcleo de xantona, éstas son equivalentes dos a dos. En las xantonas naturales la sustitución suele ser distinta para cada uno de los anillos, y puede llegar a ser total.

La explicación de la sustitución de las diferentes xantonas naturales, deberíamos buscarla en el origen biosintético de los anillos de xantona (CARPENTER, 69).

Los sustituyentes que generalmente aparecen en las xantonas naturales son grupos hidroxilo, metoxilo y O-glicosilo, aunque también aparecen sustituyentes de estructura isoprenoide (LOCKSLEY, 66). También se observan grupos metilo y halógeno como sustituyentes habituales en las xantonas aisladas de hongos (GOTTLIEB, 68).

Dentro de los compuestos fenólicos naturales, las xantonas pueden considerarse incluidas en el grupo de los poco extendidos en la naturaleza, lo cual les da un importante valor como marcadores taxonómicos (HARBONE, 67).

La función que desarrollan en la planta no es conocida con certeza, pero ésta parece estar relacionada con la coloración de las flores, y en particular con el fenómeno de la copigmentación (SULTANBAWA, 80)

Alguna de las aplicaciones de las xantonas derivan de su actividad farmacológica. El estudio de esta actividad se inició hace relativamente pocos años. Normalmente se les han atribuido aquellas propiedades que hacían referencia al uso de la planta que las contenía en medicina popular (ROBERTS, 61). Así a *Hypericum ericoides* se le han atribuido propiedades curativas contra el mal de piedra, los problemas circulatorios y la terapéutica de fibromas (SOLIMAN, 73) (DERBENTSEVA, 72) (BORKOWSKI, 60), mientras que la *Centaurium linarifolium* es utilizada en medicina popular como digestiva, antipirética y activante de la circulación sanguínea (PARRA, 86). Ha podido demostrarse que ciertas xantonas son eficaces como antialérgicos y broncodilatadores (SULTANBABA, 80), tuberculoestáticos (CHAUDHURI, 75) y estimulantes del sistema nervioso central (BHATTACHARYA, 72).

También se han descrito en la literatura otras aplicaciones de las xantonas como pesticidas y como preservadores de la madera (ROBERTS, 61).

Su costosa obtención a partir de las plantas aconseja obtenerlas sintéticamente para proceder con cantidades apreciables a su estudio farmacológico.

Por otro lado, su síntesis total permite fijar inequívocamente la estructura del correspondiente producto natural.



## MÉTODOS DE SÍNTESIS DE XANTONAS

Las xantonas poseen un núcleo fundamental compuesto por dos anillos bencénicos unidos mediante un carbonilo y un puente éter, por lo que tienen una estructura de dibenzo- $\pi$ -pironas. Cada xantona difiere de las demás en la naturaleza, el número y las posiciones de los sustituyentes.

Aunque el núcleo de xantona contiene solamente 4 posiciones diferentes para los sustituyentes duplicadas simétricamente, aún con pocos sustituyentes las combinaciones posibles de sustitución son muy elevadas.

La reactividad del grupo benzo en la xantona viene fuertemente condicionado por su fusión con el de pirona, pero parece haber sólo una pequeña transmisión de efectos, a lo largo de este núcleo, de un grupo benzo al otro (APSIMON, 73). Otra característica muy importante de estos compuestos es que el núcleo de xantona es normalmente estable tanto a bases como a ácidos (DEAN, 63).

Los principales problemas sintéticos son el control de la selectividad y la orientación, ya que los diferentes reactivos pueden mostrar varias posiciones adecuadas para la condensación.

Los métodos sintéticos que permiten edificar el esqueleto xantónico pueden dividirse en cuatro grandes grupos:

1.- Aquellos en los que se obtiene una xantona, en un solo paso de reacción, a partir de bencenos convenientemente sustituidos.

2.- Aquellos en los que se forma en primer lugar un difeniléter.

3.- Aquellos en los que se comienza formando una benzofenona.

4.- Y finalmente, aquellos que trascurren a través de otro tipo de intermedios.



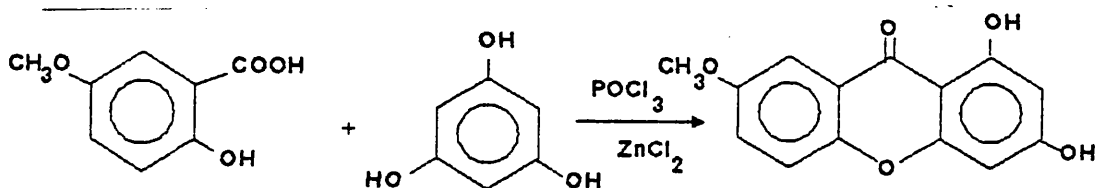
## I. OBTENCION DIRECTA DE XANTONAS

Dentro del primer grupo, el método que goza de mayor popularidad es el introducido por Grover, Shah y Shah, al que nos referiremos como G.S.S., abreviatura comúnmente empleada en trabajos de síntesis de xantonas (GROVER, 56) en el que un derivado del ácido salicílico condensa con un fenol convenientemente sustituido para dar una xantona. También puede emplearse orto hidroxinitrilos en lugar de ácidos salicílicos, con lo que se obtiene una imina que, tras hidrólisis, da lugar a una benzofenona (NISHICAWA, 22).

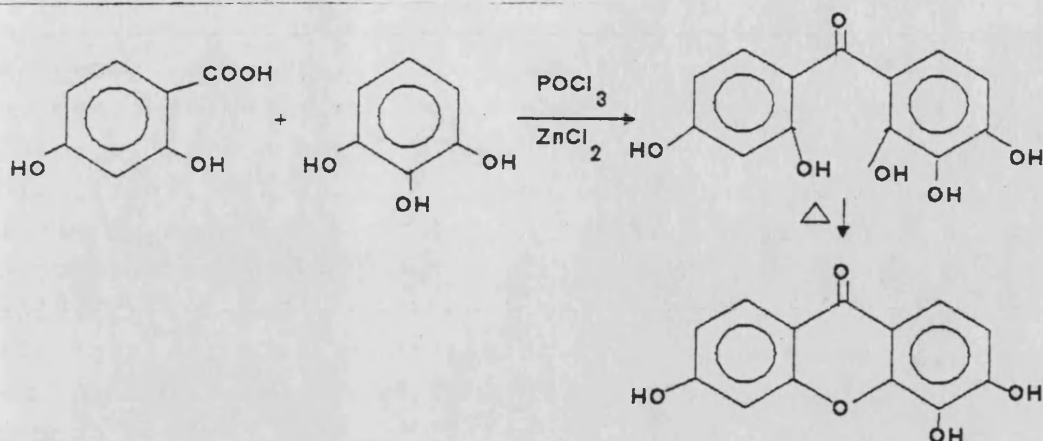
Se ha intentado efectuar esta condensación por vía térmica, mediante calentamiento a 200-250 C (GUYOT, 65), pero no se obtienen xantonas en absoluto.

El procedimiento experimental de la reacción de G.S.S. es bastante simple, ya que basta con calentar a 70-90°C los dos sintones en presencia de cloruro de cinc y oxiclорuro de fósforo durante tiempos de reacción que varían de 0,5 a 24 horas (DAVIES, 58) (LOCKSLEY, 66) (GROVER, 55) (QUILLINANN, 75) (ATKINSON, 68) (WOLFROM, 64 y 65) (GHOSAL, 77). También puede emplearse una mezcla de ácido ortofosfórico, cloruro de cinc y oxiclорuro de fósforo (NEVREKAR, 83), con lo que la reacción se desarrolla en un medio más homogéneo.

La reacción transcurre a través de una benzofenona intermedia, que en el caso de disponer de tres grupos hidroxilo en posiciones orto al carbonilo, da lugar directamente a la xantona.

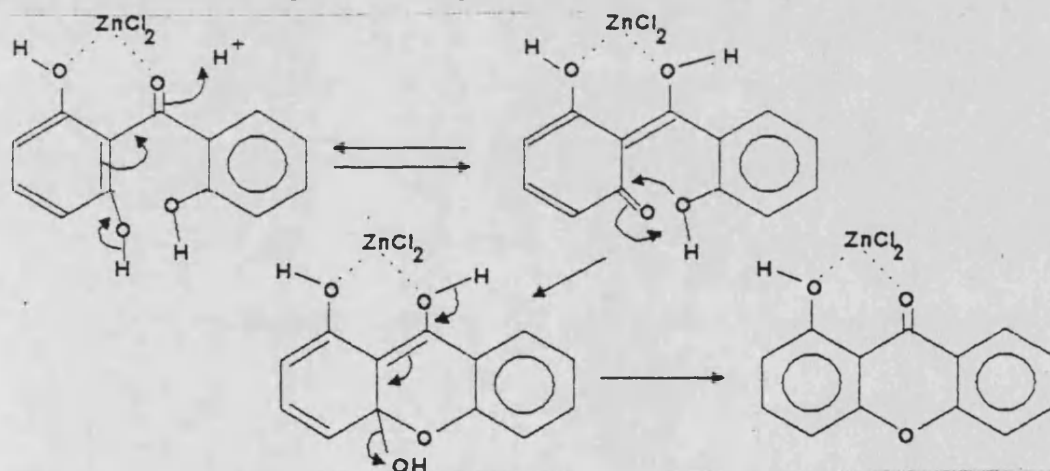


Por el contrario, si la benzofenona formada sólo dispone de dos grupos hidroxilo en orto al carbonilo, no se produce la ciclación a xantona, sino que debe aislarse la benzofenona y someterla a una deshidratación, por ejemplo, calentándola a 200° en agua, en un tubo cerrado (PINNEGAN, 72) o en un autoclave (DAVIES, 58).

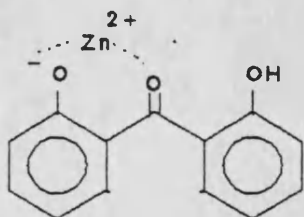


Una posible explicación de este comportamiento es la formación de compuestos de coordinación entre el  $Zn^{2+}$  y los oxígenos del carbonilo e hidroxilo (APSIMON, 73).

En el primer caso, esta quelación favorece la etapa de deshidratación según el siguiente mecanismo:



En el segundo caso, la formación del quelato aleja a los hidroxilos, impidiendo dicha ciclación. Es necesario, pues el aislamiento de la benzofenona, y posterior deshidratación en ausencia de iones Zn.

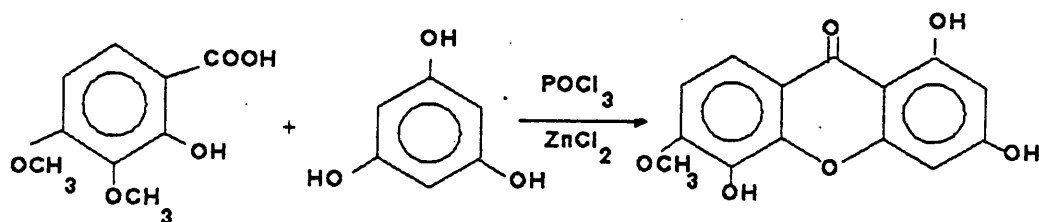


El método de G.S.S. proporciona una vía rápida a la síntesis de polihidroxi xantonas pero presenta varios inconvenientes. Aunque en algunos casos se obtengan rendimientos del 60%, la mayoría de las veces se alcanzan valores del 10-30%, o aún menores, o no se produce reacción en absoluto

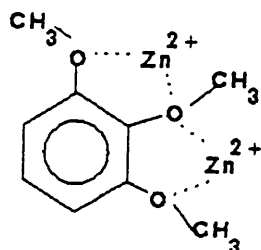
(QUILLINANN, 75). También se observan importantes desviaciones respecto a las reglas generales de orientación para las reacciones de sustitución electrofílica, en el caso de derivados de la resorcina. Por último los ácidos 2,6-dihidroxi y 2,4,6-trihidroxibenzóicos, sufren descarboxilación en las condiciones de reacción (KASBEKAR, 59), con lo que se detiene la reacción, o lo que es peor, se produce reacción entre el ácido restante y los productos de descarboxilación, con lo que se obtienen xantonas diferentes a las esperadas (LOCKSLEY, 66). Este inconveniente se puede obviar por sustitución de los ácidos orto-hidroxicos por sus correspondientes benzoilureas (MUCHELI, 85).

Todo ello provoca que, con frecuencia, la síntesis no resulte inequívoca.

Más problemática aún resulta la aplicación de la técnica de G.S.S. para la obtención de xantonas metoxiladas. Los grupos metoxilo son generalmente estables, excepto aquellos situados en posición orto al carbonilo de la xantona, que sufren desmetilación, con lo que con frecuencia se obtienen mezclas (LOCKSLEY, 69) (DEAN, 66) (QUILLINANN, 73). También se produce desmetilación importante cuando se emplean derivados del 1,2,3-trimetoxibenceno (BURLING, 65) (GOTTLIEB, 66); así el cloruro de zinc en las condiciones de GSS convierte al 1,2,3-trimetoxibenceno en 2,6-dimetoxifenol.



Las desmetilaciones de las orto-metoxibenzofenonas pueden tener su origen en la coordinación de los oxígenos del grupo carbonilo y de los grupos metoxilo con los iones Zn<sup>2+</sup> (APSIMON, 73).



El metilo metoxilico queda entonces activado para una sustitución  $S_N2$  por cualquier nucleófilo del medio de reacción.

De forma similar, el metoxilo central de un compuesto 1,2,3-trisustituido se ve sujeto a la acción de dos iones  $Zn^{2+}$  con lo que su oxígeno está más activado como grupo saliente que los de los otros metoxilos, coordinados con un solo ión  $Zn^{2+}$ . Un nucleófilo del medio provocará la sustitución más fácilmente en el metoxilo central.

Esto explicaría las frecuentes mezclas de productos que se producen cuando los sintones empleados disponen de varios metoxilos en posición orto.

Un método similar de síntesis, consiste en la condensación del ácido orto hidroxibenzóico y el fenol mediante calentamiento de la mezcla en ácido polifosfórico a  $80-90^\circ$  (JACKSON, 67) (DESAI, 60) (NETZ, 72). Este método presenta la ventaja de no provocar desmetilaciones (AIRES, 61) y de proporcionar xantonas directamente con rendimientos del 30-45%, al no formarse complejos que impidan la ciclación. A pesar de ello, este agente condensante no es de tan amplia aplicación como el de GSS.

Recientemente se ha puesto a punto una variante del método de GSS que emplea una mezcla de  $P_2O_5$  y  $CH_3SO_3H$  a  $90^\circ C$ , sobre la que se añade el fenol y el derivado del ácido salicílico. Tras 15 min, se obtiene la correspondiente xantona con rendimientos entre 79 y 93%. Por desgracia el método solo es aplicable a derivados de la floroglucina. Con el resto de los fenoles sólo se obtienen productos de acilación sobre el oxígeno, o se recuperan los reactivos (PILLAI, 86).



## II. SINTESIS DEL ESQUELETO XANTONICO VIA DIFENILETER.

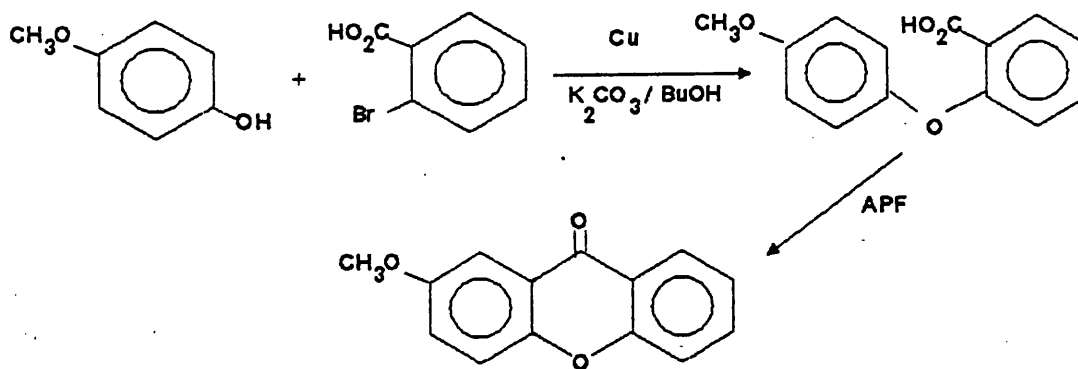
Nos encontramos en la bibliografía con muchas formas diferentes:

a) Las más empleadas son variantes de la reacción de formación de éteres de Ullmann. Se provoca la sustitución nucleofílica catalizada de un ácido o-halógeno benzoico con un fenóxido alcalino. La ciclación completa puede realizarse gracias al grupo carboxilo en orto, por acilación intramolecular.

Se emplean compuestos de cobre como catalizadores, tales como  $\text{Cu}_2\text{O}$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr}$  y también cobre metal (FINNEGAN, 65) (GOLDBERG-1, 58) (GOLDBERG-2, 58). Como disolventes se emplean n-butanol (FINNEGAN, 65 y 72), collidina o dimetilacetamida (BACON, 65), DMF (DALLACKER, 64), piridina (SAWA, 61) o hexametilfosforamida (WILLIAMS, 67). En algunos casos el fenóxido se prepara con anterioridad a la reacción (GOLDBERG-1, 58) (GOLDBERG-2, 58) (DALLACKER, 64) (WILLIAMS, 67), aunque normalmente puede generarse in situ empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (FINNEGAN, 65 y 72) o un disolvente básico (BACON, 65), (SAWA, 61).

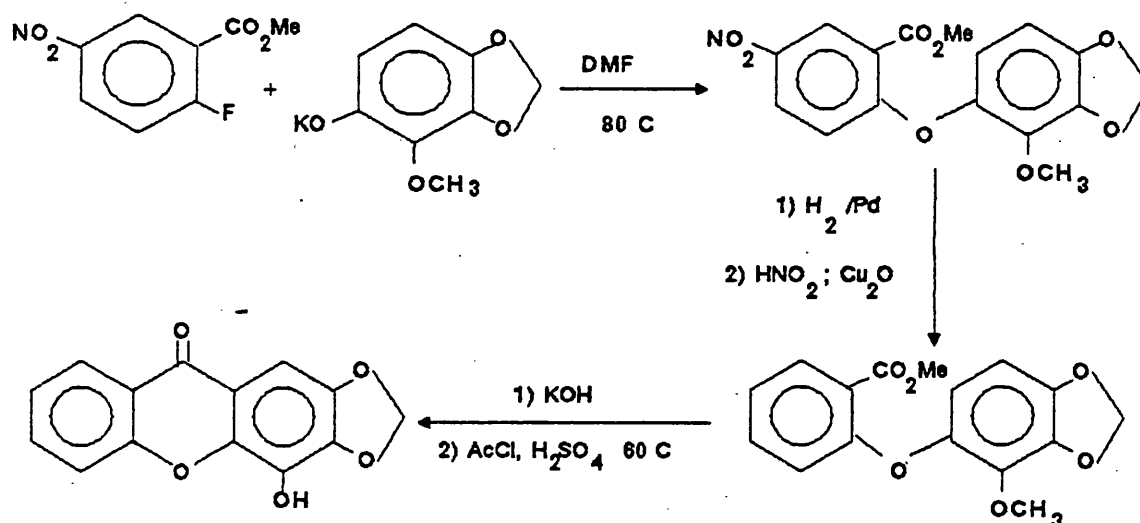
Aunque generalmente se admite que la reacción transcurre a través de la formación de un complejo cobre(I)-fenóxido, estudios cinéticos revelan que la reacción puede transcurrir por varias rutas diferentes (LINDLEY, 84).

De este modo se ha obtenido, como ejemplo, la 2-metoxixantona:



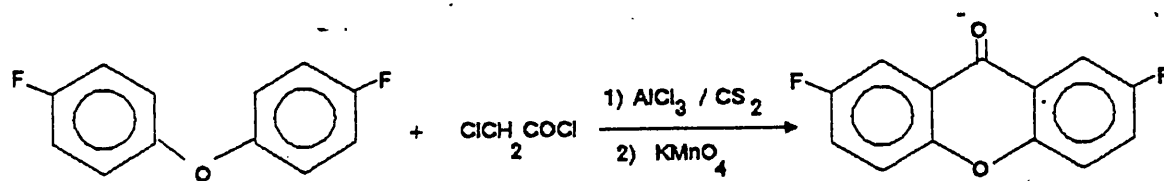
En algunos casos se han empleado sustituyentes nitro para mejorar la obtención del difeniléter, ya que el efecto mesomérico de un grupo nitro en orto o para al halógeno, favorece un mecanismo de sustitución nucleofílica, con lo

que las condiciones de reacción pueden ser más suaves (DALLACKER, 69):



La reacción de Ullmann puede emplearse también para convertir 1- y 3- cloroxantonas en 1- y 3- metoxixantonas por reacción con metóxido sódico (GOLDBERG-2, 58).

b) Otros autores prefieren introducir el carbonilo por acilación posterior, para lo cual tratan un difeniléter, convenientemente sustituido, con fosgeno (ASAHINA, 40), cloruro de oxalilo (GRANOTH, 72), o cloruro de cloroacetilo (GRANOTH, 75), en presencia de tricloruro de aluminio y empleando sulfuro de carbono como disolvente:

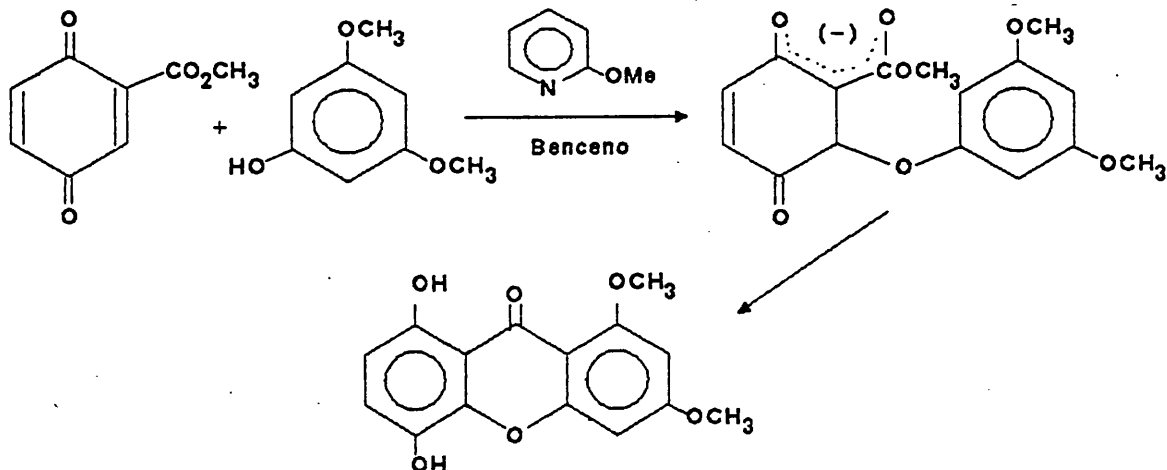


Esta reacción permite obtener xantonas con buen rendimiento (60-80%) cuando se dispone de los difeniléteres adecuados

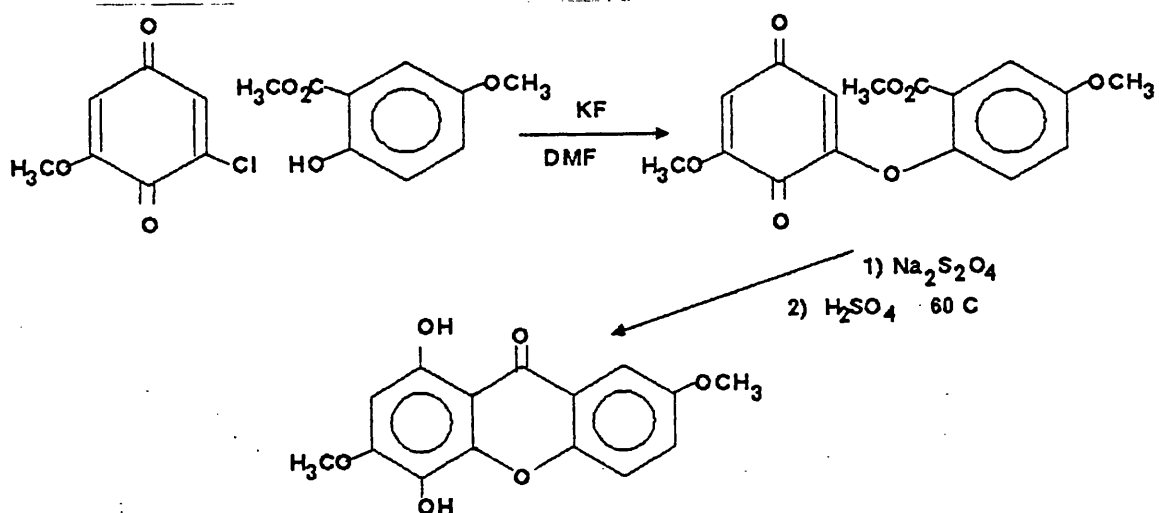
c) Otras síntesis se basan en la reacción entre O-ariloxibenzaldehidos y haluros de  $Cu(II)$  (PYARE, 74), que puede considerarse como una versión de la reacción de Friedel-Crafts en términos de radicales libres (URRY, 64).

d) También se ha empleado la adición nucleofílica 1,4, tipo Michael, de fenoles a alcóxicarbonil-p-benzoquinonas, seguida de reducción, hidrólisis y ciclación del carboxi-difeniléter formado (MÜLLER, 79). Si se emplea 2-metoxipiridina como catalizador básico y benceno como disolvente,

se produce la ciclación en el mismo seno de reacción (VERMES, 85). Así, se puede obtener 1,4-dihidroxi-6,8-dimetoxixantona con un 20% de rendimiento.



e) Mejores rendimientos se obtienen calentando a  $75^{\circ}$  una cloro-p-benzoquinona con un derivado del salicilato de metilo, en DMF en presencia de KF anhidro. Se obtienen, tras reducción, carboxidifeniléteres, que por reacción con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, rinden xantonas con rendimientos del 40 al 60% (SIMONEAU, 84).



Este último método, está limitado a la obtención de xantonas que posean sustituyentes oxigenados en posiciones 1 y 4, pero tiene la ventaja de ser regioespecífico y de proporcionar buenos rendimientos.

En general, todas estas reacciones presentan el inconveniente de que, una vez formado el difeniléter, pueden presentarse problemas de orientación en la posterior acilación intramolecular cuando hay dos posiciones diferentes posibles para la misma (GOLDBERG-1, 58).

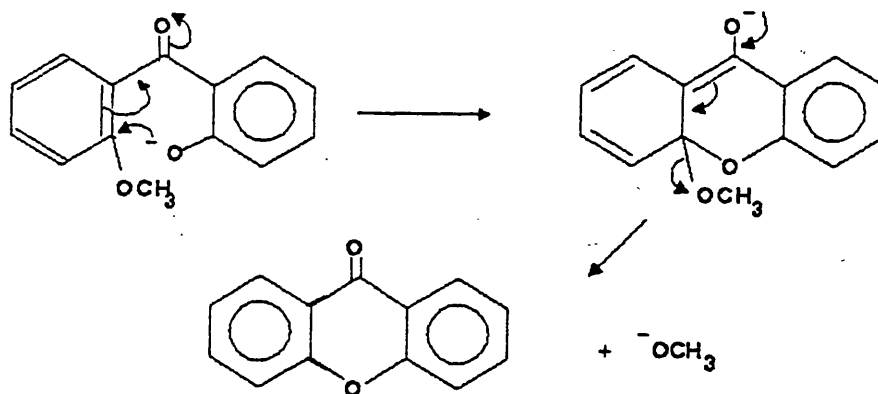
### III. SÍNTESIS DEL ESQUELETO XANTÓNICO VIA BENZOFENONA

Este procedimiento es aplicable a gran número de sustratos, por lo que resulta muy versátil.

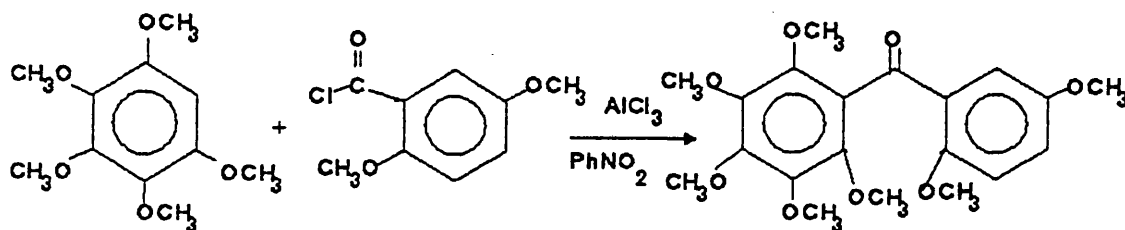
Las benzofenonas adecuadas pueden obtenerse por acilación de Friedel-Crafts entre cloruros de ácido y sustratos aromáticos convenientemente sustituidos. Se suele emplear tricloruro de aluminio como ácido de Lewis y nitrobenceno (STOUT-1 y 2, 69) o éter (QUILLANANN, 73) (QUILLANANN, 75) (GHOSAL, 74) como disolvente.

Si la benzofenona resultante de la acilación dispone de un hidroxilo en posición 2 y de un metoxilo en 2', se la puede someter a un tratamiento básico, que conduce ya a la una xantona por eliminación de MeOH. El reconocimiento de esta posibilidad se debe a Barton (BARTON, 58), aunque ya era conocida previamente la posibilidad de eliminación de agua en medio básico para una 2,2'-dihidroxibenzofenona (NISHICAWA, 22).

Esta sustitución puede parecer algo sorprendente, pero no lo es tanto si se considera que viene a ser una transesterificación viniloga.



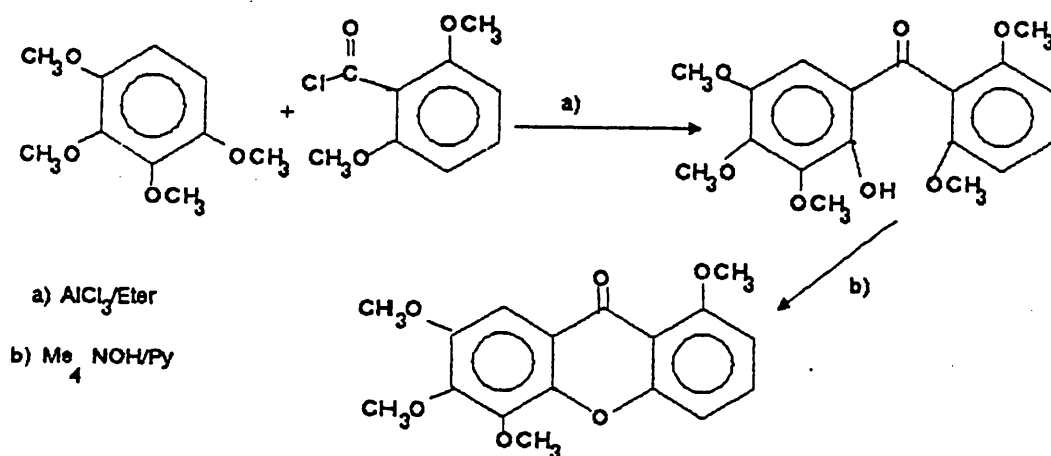
Cuando se emplea nitrobenceno como disolvente en la acilación (STOUT-1 y 2, 69) no se producen desmetilaciones:





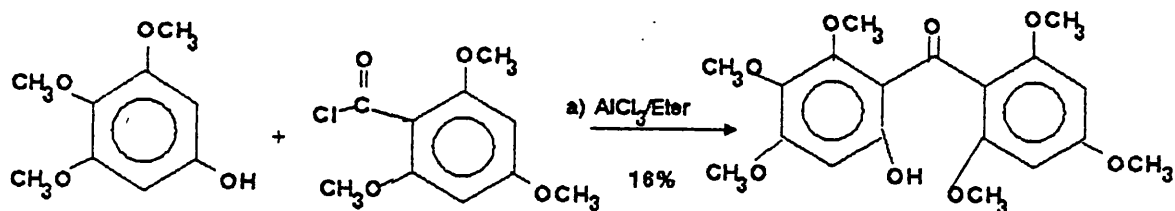
La benzofenona obtenida debe ser sometida a una desmetilación posterior que genere al menos un hidroxilo en orto al carbonilo y así pueda tener lugar la ciclación:

El empleo de éter como disolvente provoca desmetilación en orto al carbonilo, con lo que la benzofenona obtenida puede ya ser ciclada a xantona en un segundo paso (QUILLINANN, 73 y 75).



Si existen varios metoxilos en orto al carbonilo, se desmetila principalmente aquel que se encuentra en el anillo más sustituido (QUILLINANN, 72), esto podría explicarse por un razonamiento similar al empleado al hablar de las demetilaciones provocadas por el ion  $\text{Zn}^{2+}$  en las condiciones de G.S.S.

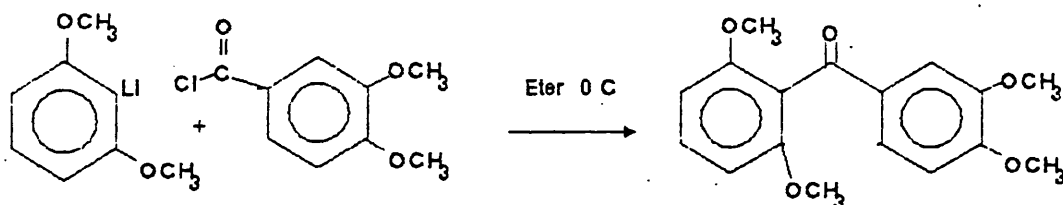
El empleo de fenoles en la reacción de Friedel y Crafts disminuye notablemente el rendimiento y requiere el empleo de elevadas proporciones de  $\text{AlCl}_3$  (JAIN, 69), aunque en algunos casos resulta el único método adecuado para la obtención de una determinada benzofenona (GHOSAL, 74).



El empleo de las acilaciones de Friedel y Crafts para la síntesis de xantomas presenta la ventaja de ser aplicable a casi todos los sustratos (QUILLINANN, 73) siempre y cuando no se empleen fenoles libres. Presenta el inconveniente, sin embargo, de que en algunos casos la acilación no es totalmente regioespecífica, y se producen desmetilaciones no deseadas, con lo que se obtienen mezclas. Esto motiva una

disminución del rendimiento, y que en algunos casos, la síntesis no resulte totalmente inequívoca.

Un procedimiento para provocar la acilación sobre un carbono específico, consiste en producir un aril litio derivado y hacerlo reaccionar con un cloruro de ácido (LOCKSLEY-2, 71). Resulta especialmente interesante para producir la acilación en la posición 2 del 1,3-dimetoxibenceno, ya que la acilación normal se produce en 4. Así por reacción del 1,3-dimetoxibenceno con *n*-butil-litio, y tratamiento del aril-litio resultante con el cloruro de ácido correspondiente en éter a 0°, se obtiene la 2,6-dimetoxibenzofenona deseada con rendimientos del 45-55% (LOCKSLEY, 70).

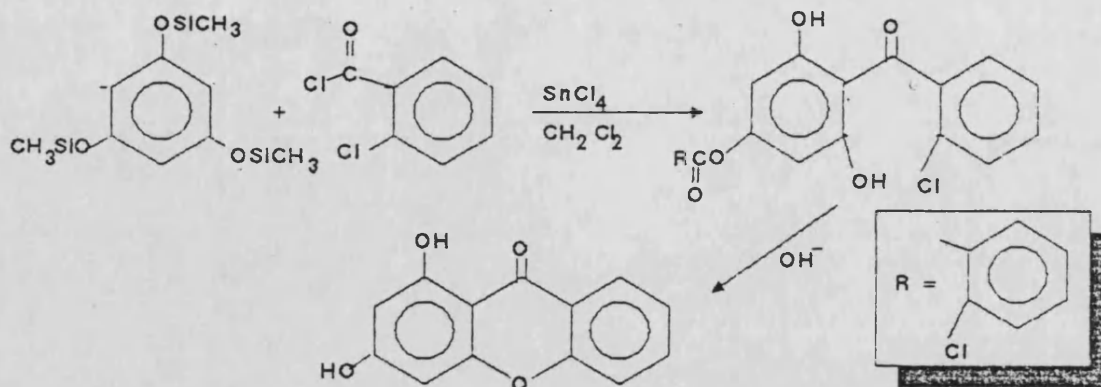


Si se desea obtener xantonas totalmente hidroxiladas, se puede partir de benzofenonas total o parcialmente metoxiladas, por calentamiento a reflujo con clorhidrato de piridina en piridina (ROYER, 69 y 71). Se produce con ello una desmetilación total y posterior deshidratación que da lugar a la xantona.

Otro procedimiento de obtención de benzofenonas es la acilación de ácidos y metoxibencenos en presencia de anhídrido trifluoroacético (ATFA) (SUNDHOLM, 76). Este método no produce desmetilaciones, pero generalmente se requieren largos periodos de reacción (STOUT-2, 69).

Aunque no pueden emplearse fenoles libres el medio de reacción es lo suficientemente suave para permitir el empleo de varios protectores (OLANIYI, 73) (HENDRICKSON, 72).

Cabe destacar, por último, que para la síntesis de xantonas 1,3-dihidroxiladas puede emplearse la acilación del trimetil-sililéter de la fluoroglucina con un derivado del cloruro de 2-clorobenzoilo. Se emplea tetracloruro de estaño como ácido de Lewis y diclorometano como disolvente (PILLAI, 86). La ciclación se produce mediante una sustitución nucleofílica aromática intramolecular, facilitada por la presencia del carbonilo en orto al cloro:



Los rendimientos obtenidos son del 58-69%, pero se forma un éster entre el ácido y uno de los hidroxilo, Por lo que se requieren dos moles de ácido por cada mol de benzofenona obtenido. Esto limita el uso de este método en el caso de ácidos de costosa síntesis.

La segunda etapa, en la síntesis de xantonas a través de benzofenonas, consiste en una ciclación intramolecular de éstas con el fin de formar el puente éter.

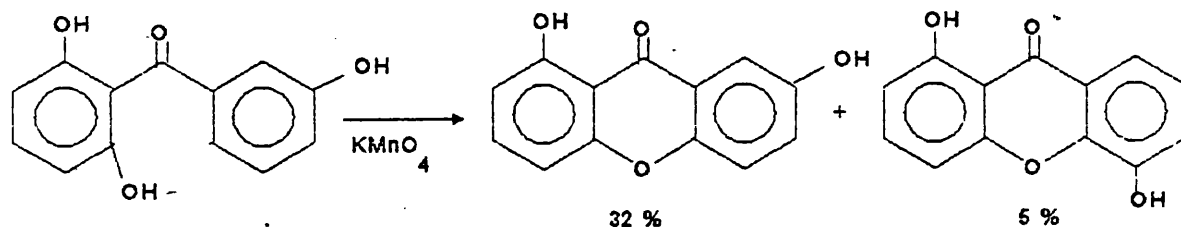
Esta ciclación puede llevarse a cabo por eliminación de agua (DAVIES, 58) (NISHICAWA, 22) o metanol (QUILLINANN, 73) (BARTON, 58), por los procedimientos descritos con anterioridad.

También puede conseguirse la ciclación por acoplamiento oxidativo, tal como parece ocurrir en la naturaleza (ATRINSON, 68).

Como oxidantes se han empleado una amplia gama de productos tales como: hexacianoferrato(III) (ELLIS, 76), permanganato potásico, oxidación fotoquímica (FINNEGAN, 72), dióxido de manganeso, tris(acetonilacetato) de magnesio (III), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), persulfato potásico, etc. (ATRINSON, 69) (LOCKSLEY, 70) (LEWIS, 64).

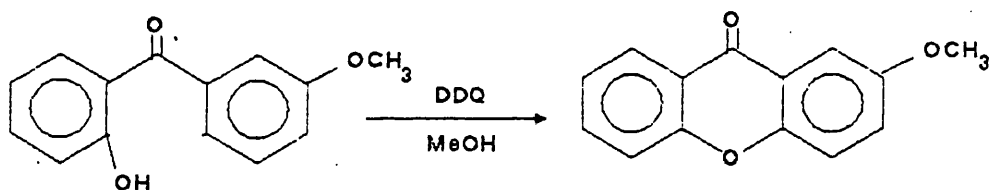
Para que se produzca el acoplamiento se requiere que la benzofenona disponga de un hidroxilo en posición orto al carbonilo. También es necesario que exista, en el otro anillo, una de posición libre que se encuentre en posición orto al carbonilo y en posición orto o para a otro hidroxilo. Sobre esta posición libre se producirá la ciclación. Si hay dos posiciones libres que cumplen las condiciones para el acoplamiento, éste se producirá principalmente sobre la que presente un hidroxilo en posición para, aunque también puede aislarse una pequeña

cantidad del producto resultante del acoplamiento sobre la posición orto al hidroxilo (ATRINSON, 69):



El progreso de estas oxidaciones depende en gran manera del pH del medio (ATRINSON, 69). La reacción parece transcurrir a través de intermedios del tipo p-benzoquinonas (ELLIS, 76).

Una posible excepción la constituyen las oxidaciones con DDQ que pueden producirse sobre posiciones libres que dispongan de un metoxilo en posición para. Puede tratarse de una reacción de sustitución electrofílica con intermedios de iones fenoxilio (FINDLAY, 69).

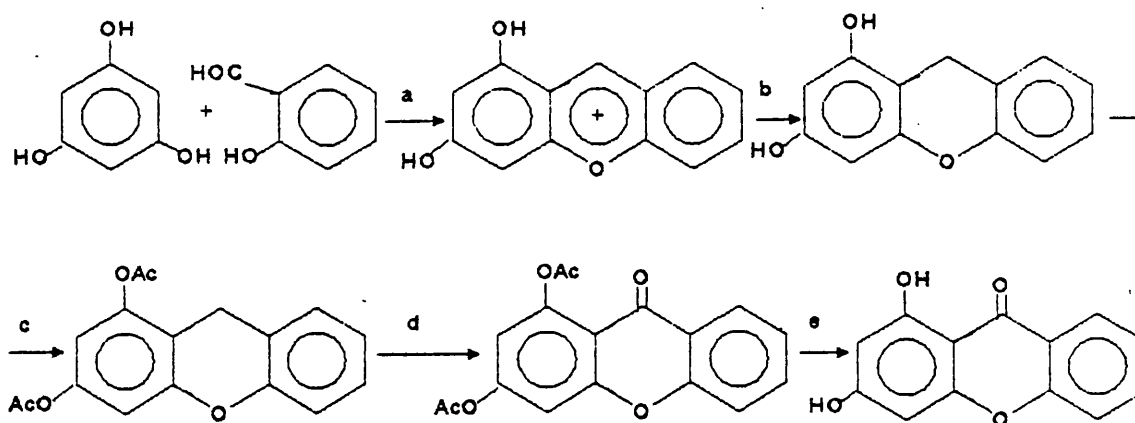


El método de acoplamiento oxidativo presenta la ventaja de requerir benzofenonas más simples y, en consecuencia, más fácilmente sintetizables, pero los rendimientos son por lo general bajos.

#### IV. SINTESIS CON DIVERSOS INTERMEDIOS.

Dentro de este grupo señalaremos algunos tipos de síntesis interesantes, aunque no han sido adoptadas mayoritariamente ya que suelen requerir un número superior de pasos que los métodos vistos hasta ahora, con la consiguiente disminución del rendimiento global.

El método de Tanase (TANASE, 41) consiste en una condensación entre un orto-hidroxibenzaldehído y un polihidroxifenol. Se obtiene una sal de xantilio que tras reducción conduce a un xanteno. Oxidación de éste con trióxido de cromo conduce finalmente a la xantona. Este método ha sido mejorado recientemente (PILLAI, 86):



a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  80%; b)  $\text{CF}_3\text{COOH} / \text{Et}_3\text{SiH}$  90%; c)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; d)  $\text{CrO}_3$ ; e)  $\text{OH}^-$

Otro método consiste en la condensación térmica, a 200-250 C, de ciclohexanonas con un grupo carboxilato en posición 2, con fenoles que tengan sus grupos hidroxilos protegidos. La aromatización posterior del producto obtenido conduce a la xantona correspondiente (GUYOT, 65).

## METILACIONES Y DESMETILACIONES

En el estudio de la síntesis de xantonas otro apartado que resulta de gran interés, es el de las metilaciones y desmetilaciones de hidroxilos y metoxilos respectivamente.

Los métodos de síntesis de xantonas, imponen ciertas restricciones con respecto a los sintones que pueden emplearse. Por ejemplo, hay métodos que no permiten el empleo de fenoles, en tanto que otros requieren sustratos totalmente hidroxilados. Todo ello provoca que, en la mayoría de los casos, la xantona obtenida haya de ser modificada hasta obtener la que se pretende sintetizar. De ahí que resulte fundamental disponer de métodos que permitan de manera selectiva y unívoca la transformación de hidroxilos en metoxilos y viceversa.

La acidez y reactividad de todos los hidroxilos y metoxilos de la xantona no es equivalente sino que depende de su posición y de la de otros sustituyentes, por lo que son posibles metilaciones y desmetilaciones selectivas según el reactivo utilizado.

La bibliografía sobre este tema, se encuentra recopilada hasta 1954 (BURWELL, 53 y 55). En la bibliografía se encuentran numerosas aplicaciones de estos métodos, que resumimos a continuación.

### METILACIONES

#### Reactivos empleados para una metilación total

Sulfato de metilo e hidruro sódico en tetrahidrofurano (STOUT, 69).

Sulfato de metilo y carbonato de sodio en acetona a reflujo (GHOSAL, 77), (SOMANATHAN, 72).

Reactivos empleados para una metilación selectiva de la posición 3 frente a la 4

Sulfato de metilo e hidrogenocarbonato de sodio en acetona a reflujo (GHOSAL, 77).

DESMETILACIONES

Reactivos empleados para una desmetilación total:

Bromuro de hidrógeno en ácido acético a reflujo (QUILLINANN, 1973).

Tribromuro de Boro en diclorometano (MC.OMIE, 68) (LOCKSLEY, 70).

Tricloruro de Aluminio en clorobenceno a reflujo (ATKINSON, 69).

Tricloruro de Aluminio en cloroformo a reflujo (LEWIS, 64).

Reactivos para la desmetilación de metoxilos en orto a carbonilo.

Tricloruro de boro en diclorometano a temperatura ambiente (DEAN, 66), (QUILLINANN, 73).

Tricloruro de Aluminio en éter (BAKER, 41), (STOUT, 69).

Reactivos para la desmetilación selectiva de metoxilos en posición 4

Cloruro de hidrógeno acuoso (GHOSAL, 77).

Diclorodicianoquinona en metanol (QUILLINANN, 73).

Reactivos para la desmetilación selectiva de metoxilos en posición 3

Piperidina en agua (QUILLINANN, 73) (JACKSON, 68).

## PROTECCION DE GRUPOS HIDROXILO

Otro aspecto importante en la síntesis de xantonas es la protección adecuada de los grupos hidroxilos, ya que en muchas ocasiones no es posible aplicar los procedimientos de metilaciones y desmetilaciones selectivas descritas anteriormente.

En xantonas similares a las que nosotros pretendemos sintetizar, los grupos protectores más utilizados son el acetoxi (OLAYINI, 73) y el benciloxi (FITZPATRICK, 80).





## CARACTERISTICAS ESPECTRALES DE LAS XANTONAS

El estudio de los diferentes espectros de las xantonas tiene gran importancia, tanto para la identificación de xantonas en los crudos de reacción, como para la confirmación de sus estructuras.

### CARACTERISTICAS DE LOS ESPECTROS DE IR

La espectroscopia infrarroja no es muy utilizada en el estudio de este tipo de compuestos, ya que proporciona escasa información y casi todos los estudios sobre xantonas centran la atención sobre la banda de absorción correspondiente al carbonilo y las posibles influencias de determinados sustituyentes sobre dicha frecuencia (DEAN, 63).

El espectro de IR de las xantonas presenta bandas típicas entre 1667 y 1538  $\text{cm}^{-1}$ . La banda de la región de 1667  $\text{cm}^{-1}$  se asigna a la frecuencia de tensión del carbonilo situado entre los dos anillos bencénicos. Dicha frecuencia puede sufrir desplazamientos a mayores longitudes de onda (de 14 a 28  $\text{cm}^{-1}$ ) dependiendo de la sustitución de la molécula. Así, la xantona presenta la banda de absorción de carbonilo a 1689 mientras que en las 1-hidroxixantonas dicha banda aparece a 1645 y en las 2- y 3-hidroxixantonas a 1639  $\text{cm}^{-1}$ .

Las vibraciones de los enlaces C=C de los anillos aromáticos dan lugar generalmente a dos o tres bandas situadas entre 1626 y 1538  $\text{cm}^{-1}$ .

La ausencia de banda en la región de 3500 a 3100  $\text{cm}^{-1}$  no necesariamente indica que no existen grupos hidroxilo, ya que si estos están situados en posición 1 y/o 8, se forma un fuerte enlace por puente de hidrógeno con el carbonilo, y su presencia no queda reflejada en el espectro, salvo por un desplazamiento batocrómico de la frecuencia del carbonilo.

### CARACTERISTICAS DE LOS ESPECTROS DE UV

La espectroscopia de U.V. es muy utilizada en la identificación de compuestos xantónicos, ya que proporciona valiosa información acerca de las posiciones y naturaleza de los sustituyentes (LINS MESQUITA, 68) (DE BARROS, 70).

Hay estudios que relacionan la posición de las tres o cuatro bandas características de una xantona en su espectro en metanol, con el tipo de sustitución oxigenada que posee la misma, independientemente de que se trate de hidroxilo o metoxilos (GHOSAL, 78, 75, Y 73) (CHAUDHURI, 71).

La preparación y obtención de los espectros se lleva a cabo según el método descrito por Mabry y col. (MABRY, 70), estudiándose la modificación sufrida por el espectro original tras añadir los siguientes reactivos: NaOMe, NaOAc, NaOAc/H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> y AlCl<sub>3</sub>/HCl.

### ESPECTRO EN METANOL

Las xantonas suelen mostrar tres o cuatro bandas entre las longitudes de onda: 225-245, 245-270, 300-345 y 335-410.

La tabla I refleja la variación de los máximos de absorción en el U.V. para xantonas tetrasustituidas, en función de la diferente localización de los sustituyentes (PARRA, 86).

Ghosal y col. dan estos datos como concluyentes para la localización de las posiciones oxigenadas sobre el núcleo de xantona sin diferenciación entre grupos metoxilo e hidroxilo.

TABLA I

MAX (MEOH) EN EL U.V. DE XANTONAS TETRASUSTITUIDAS.

<u>Sustitución</u>	<u>máximos en U.V.(nm)</u>				
1,2,3,5	240-45	249-55	263-65(h)	300-314	365-375(h)
1,2,3,7	238		262	300-01	363-76
1,2,3,8	249-52			285-96	361-71
1,2,6,7	256			280	321 384
1,3,4,5	242	260		282	347 380
1,3,4,7	232-36	259-68		300-19	369-88
1,3,4,8	236	242			313 340
1,3,5,6	241-53			280-87	310-338
1,3,5,8	250-55		275-80	330-35	390-400
1,3,6,7	235-40	250-55	305-10	350-65	
1,3,6,8	240	246	274	305	
1,3,7,8	238-42	258-68		310-30	370-80
1,5,6,7	230-50	253-60		290-315	360-80
2,3,4,6	246-47		272-74	312-13	

ESPECTRO EN METOXIDO SODICO.

El espectro se registra después de añadir una gota de una solución de NaOMe (2,5 g de Na en 10 ml de MeOH) a la solución de la xantona en MeOH.

El metóxido sódico, por ser una base fuerte, ioniza todos los grupos hidroxilo de la xantona, produciendo cambios en la intensidad de las bandas y en sus longitudes de onda. Las xantonas sin grupos hidroxilo se identifican por la ausencia de variación entre este espectro y el registrado en MeOH.

Las 1-hidroxixantonas provocan una reducción del segundo pico principal. Las 3-hidroxixantona destacan por dar una intensa banda entre 345-365 nm. Por otro lado las 1,2- y 1,4-dihidroxixantonas tienen una alta velocidad de descomposición, oxidándose en este medio básico.

### ESPECTROS EN ACETATO SODICO

El espectro se registra inmediatamente después de añadir un exceso de NaOAc anhidro en polvo a la cubeta que contiene la solución metanólica de la xantona.

Por ser una base débil, ioniza los hidroxilos más ácidos.

Las 1-hidroxi y 1,8-dihidroxixantonas presentan el mismo espectro que el realizado en MeOH. Igual ocurre con las 2-hidroxixantonas, que tan sólo presentan ligeras variaciones si tienen sustituyentes oxigenados en orto.

Las 3-hidroxi y 1,6-dihidroxixantonas presentan el mismo espectro que el realizado con NaOMe

Las 4-hidroxixantonas presentan una acidez intermedia, por lo que presentan un espectro muy diferente al realizado en NaOMe, aunque próximo al realizado en MeOH.

Las 1,3-dihidroxixantonas no presentan el mismo espectro en NaOMe y NaOAc, por lo que deben ser menos ácidas. Lins Mesquita y col. (LINS MESQUITA, 68) atribuyen el fenómeno al hecho de que la pronunciada acidez de los hidroxilos en posición 3 se ve disminuida si existe un efecto mesomérico semejante, como ocurre con un grupo hidroxilo orto al carbonilo en el mismo anillo.

### ESPECTRO EN ACETATO SODICO Y ACIDO BORICO

El espectro se registra después de la adición de ácido bórico anhidro en polvo, en suficiente cantidad para conseguir una solución saturada, a la cubeta que contiene la solución metanólica de la xantona, saturada de NaOAc.

En presencia de acetato sódico, el ácido bórico forma complejos quelados con los pares de grupos hidroxilo situados en posiciones orto en una xantona, luego, si los hay, se producirá un registro diferente a los anteriormente descritos. Si no existen pares de hidroxilos en posiciones orto, el espectro es idéntico al registrado en MeOH.

### ESPECTRO EN TRICLORURO DE ALUMINIO Y TRICLORURO DE ALUMINIO Y ACIDO CLORHIDRICO.

El espectro se registra, en primer lugar, tras agregar dos gotas de una disolución de  $\text{AlCl}_3$  en MeOH al 5%, a la disolución de la xantona en MeOH. A continuación, se hace un nuevo registro después de haber agregado dos gotas de una solución de HCl al 5% a la cubeta que contiene la disolución anterior.

El tricloruro de aluminio forma complejos estables en medio ácido, con grupos hidroxilo situados en la posición 1 y/o 8 de un anillo de xantona.

Si existen dos grupos hidroxilo en orto también se forman estos complejos, pero son inestables en medio ácido.

En ambos casos se produce un efecto batocrómico del segundo pico principal de aproximadamente 20 nm. Si se trata de xantonas con hidroxilo en orto al carbonilo, la adición de HCl no modifica el espectro, mientras que si existen grupos hidroxilo en orto, el espectro variará al añadir el HCl.

### CARACTERISTICAS DE LOS ESPECTROS DE RMN DE XANTONAS.

Numerosas investigaciones se han desarrollado en el estudio de esta técnica para la elucidación estructural de las xantonas (FINNEGAN, 77) (BARRACLOUGH, 70) (HAYNES, 66).

### ESTUDIO DE LOS SUSTITUYENTES:

Lo más destacable es que los hidroxilos situados en posición 1 y/o 8 presentan señales a  $\delta$  11-13 ppm. Este valor es debido al puente de hidrógeno intramolecular que forma con el grupo carbonilo (LOCKSLEY, 66)

Los hidroxilos que no forman puente de hidrógeno con el carbonilo pueden sufrir interconversión con el agua que acompaña al disolvente utilizado para registrar el espectro (BATTERHAM, 64), si el disolvente es totalmente anhidro, se sitúan a  $\delta$  9-11 ppm (ARENS, 72).

ZONA AROMATICA:

Martin y col. (MARTIN, 65) indican que los protones en posición 1 y 8 de un anillo de xantona dan señales a campo más bajo debido al desapantallamiento provocado por el grupo carbonilo. Las señales de estos protones siempre aparecen a  $\delta > 8$  ppm.

El efecto de anisotropía magnética provocado por el grupo carbonilo implica que los protones en posición 1 y 3 se vean muy influenciados por el disolvente utilizado, mientras que para los protones 2 y 4 esta influencia es mínima (BARRACLOUGH, 70). Análogamente se relaciona la naturaleza del solvente con los valores de las constantes de acoplamiento (ELGUERO, 67). Las constantes de acoplamiento orto aumentan con el aumento de la constante dieléctrica del disolvente.

El efecto diamagnético de los grupos hidroxilo y alcoxi provocan desplazamientos adicionales a cada protón según su situación orto, meta o para de cada sustituyente (BARRACLOUGH, 70) según se refleja en la tabla:

Desplazamiento en ppm de las señales de H aromáticos  
por efecto de grupos hidroxilo o alcoxi.

Posición relativa de H/OR

<u>Disolvente</u>	<u>orto</u>	<u>meta</u>	<u>para</u>
CDCl <sub>3</sub>	0,55	0,15	0,50
(D <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> CO	0,60	0,20	0,55
(D <sub>3</sub> C) <sub>2</sub> SO	0,65	0,15	0,60

Según Barraclough y col. (BARRACLOUGH, 70) usando como base, los parámetros fundamentales que indican, e incrementando los valores en ppm con los desplazamientos causados por cada sustituyente oxigenado, es posible calcular la posición donde aparecen los protones aromáticos.

En general, parece que la sustitución en uno de los anillos aromáticos, no interfiere en el otro.

EFEECTO DE LA ACETILACION DE GRUPOS HIDROXILOS

Massicot y col. (RIVAILLE, 69) (MASSICOT, 63) han propuesto unas reglas para las variaciones que se producen en los desplazamientos químicos, cuando los grupos hidroxilo de una xantona son acetilados.

- 1) Los acetoxilos situados en posiciones 1 y 8 presentan señal entre 2,40-2,50 ppm. Para todas las demás posiciones 2,30-2,35 ppm.
- 2) Las variaciones de los protones aromáticos provocadas por la introducción de uno o varios grupos acetoxilo, son:

-Si el acetoxilo no está en orto a otro acetoxilo:

-0,23 a -0,35 ppm para protones en orto al acetoxilo

+0,02 a +0,11 ppm para protones en meta al acetoxilo

-0,02 a -0,15 ppm para protones en para al acetoxilo

-Si el acetoxilo está en orto a otro acetoxilo:

-0,07 a -0,15 ppm para protones en orto al acetoxilo

-0,03 a +0,16 ppm para protones en meta al acetoxilo

-0,01 a -0,14 ppm para protones en para al acetoxilo

- 3) La variación de los protones aromáticos, provocada por la acetilación de un hidroxilo en posición 1 es:

+0,22 a +0,29 ppm para protones en orto al acetoxilo

-0,03 a -0,10 ppm para protones en meta al acetoxilo

+0,33 a +0,49 ppm para protones en para al acetoxilo

Por tanto pueden determinarse posiciones hidroxiladas en una xantona estudiando el espectro de RMN del compuesto tras la acetilación. Sin embargo, la metilación de un hidroxilo no modifica prácticamente el espectro.

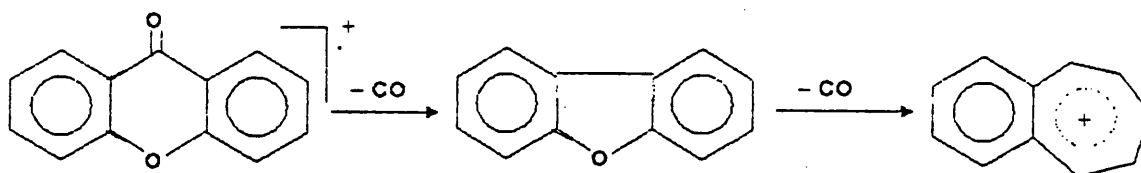


### CARACTERISTICAS DE LOS ESPECTROS DE MASAS DE XANTONAS

En 1973 (ARENDS, 73) se hizo un estudio exhaustivo de las principales rupturas en algunas hidroxí y metoxixantonas.

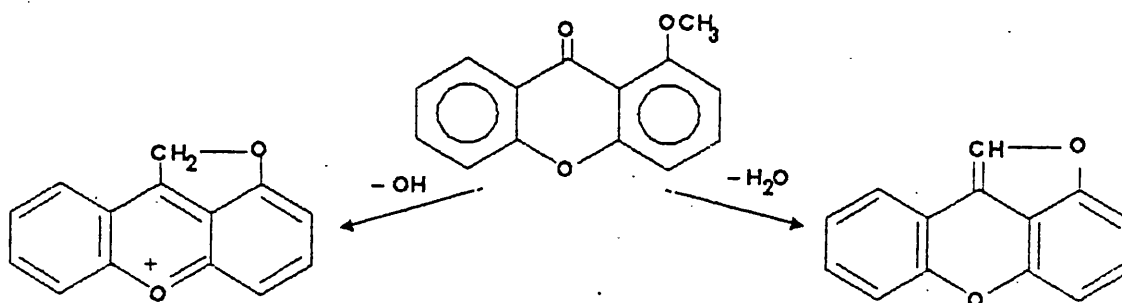
El ión molecular suele ser un pico de gran porcentaje, llegando en algunos casos a ser el pico base. Con frecuencia se observan los picos  $(M+1)^+$  y  $(M+2)^+$ .

Lo más característico de un anillo de xantona son las sucesivas pérdidas de CO (28 uma) que se observan en el espectro.

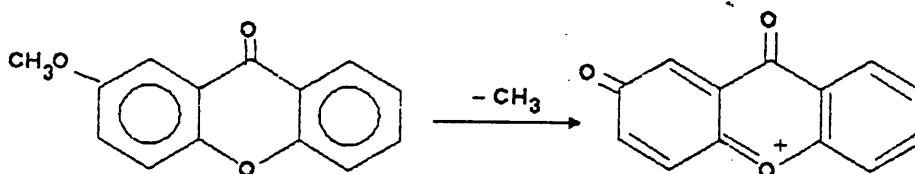


La posición de un metoxilo en un anillo de xantona puede deducirse de los siguientes datos:

a) La ausencia de picos correspondientes a la pérdida de OH y H<sub>2</sub>O ( $M^+ - 17$  y  $M^+ - 18$ ) del ión molecular excluye la existencia de un grupo metoxilo en la posición 1 u 8. La pérdida de agua del ión molecular sugiere la presencia de un grupo metoxilo adyacente al carbonilo (GOTTLIEB, 70 y 71) (BOWIE, 69). El pico de mayor intensidad de las 1-metoxixantonas corresponde a la pérdida de CHO del ión molecular (ARENDS, 73).



b) Las 2- y 4-metoxixantonas presentan como ruptura más característica la pérdida de radicales metilo a partir del ión molecular (LINS MESQUITA, 72) (LOCKSLEY, 71). Estas pérdidas dan lugar a la obtención de quinonas.

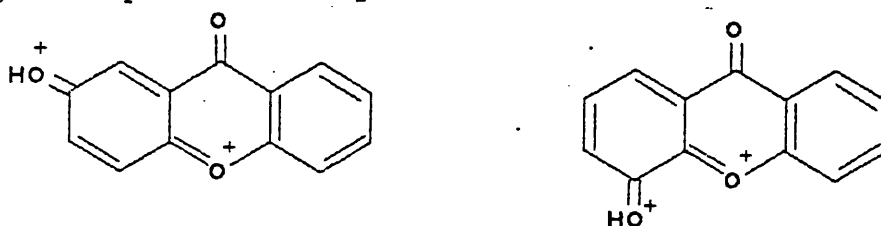


c) Las 1- y 3-metoxixantonas eliminan los grupos metoxilo preferentemente como formaldehído (GOTTLIEB, 70).

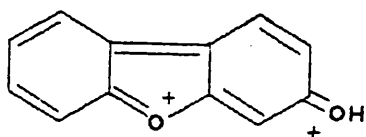
d) Solo las 3-hidroxixantonas presentan un ión  $(M-OH)^+$  importante (ARENDS, 73).

Las 2- y 4-hidroxixantonas presentan un ión de carga doble  $(M^{++})$ , mientras que el ión de carga doble que aparece en las 1- y 3-hidroxixantonas es el  $(M-CO)^{++}$  (ARENDS, 73).

Esto es debido a que el ión  $M^{++}$  está estabilizado por conjugación para las 2- y 4-hidroxixantonas.



Para que las 1- y 3-hidroxixantonas puedan formar sistemas conjugados similares, se requiere la pérdida previa de una molécula de CO.



Cuando se trata de xantonas polihidroxi y/o poli-metoxisustituídas, se entrecruzan todos estos factores, resultando mucho más difícil la asignación de los sustituyentes, con lo que entonces es la fórmula empírica casi el único dato que es posible obtener con fiabilidad.



SINTESIS DE LA 2-HIDROXI-5,6,7-TRIMETOXIXANTONA  
(ERICOIDINA).

La primera de las nuevas xantonas aislada en nuestro Departamento fue la ericoidina; denominada así por haber sido aislada de *Hypericum ericoides* (CARDONA, 82). Por ello se acometió la síntesis de esta xantona en primer lugar.

A la ericoidina se le asignó la estructura de 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona (X2). La síntesis de esta estructura presenta la dificultad inicial de poseer un hidroxilo en posición 2 y un metoxilo en posición 7. Ambas posiciones son equivalentes en el núcleo de xantona, lo que imposibilita la obtención de la ericoidina por los métodos convencionales de metilación o desmetilación selectiva de otras xantonas y obliga a que el método de síntesis elegido permita introducir fenoles libres o protegidos de manera que su desprotección no afecte a los metoxilos presentes y permita diferenciar ambas posiciones.

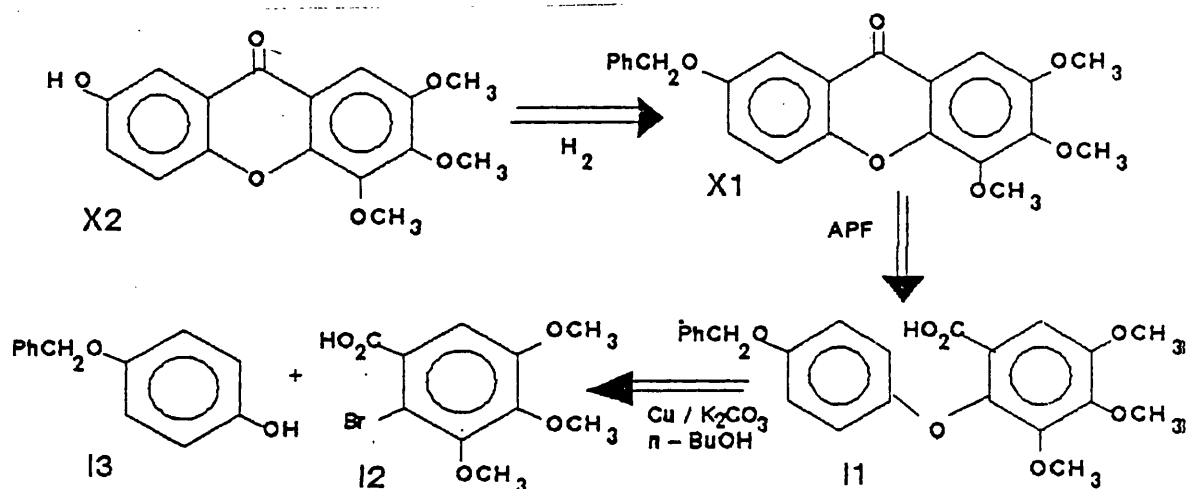
Por otro lado no existen muchos antecedentes bibliográficos de síntesis de 2-hidroxixantonas (QUILLINANN, 73) (FINNEGAN, 65), ya que son relativamente raras en la naturaleza.

Hemos efectuado numerosos ensayos, mediante el empleo de varios de los métodos descritos (ver antecedentes bibliográficos), con vistas a obtener la ericoidina.

Basándonos en la síntesis de la 2-hidroxixantona via difenileter, debida a Finnegan (FINNEGAN, 65), diseñamos los esquemas I.1 y I.2, en los que la ericoidina podría obtenerse por hidrogenólisis de la 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona (X1). En ambos se parte del 4-benciloxifenol ya que el empleo de hidroquinona en condensaciones de Ullman no es aconsejable pues resulta oxidada (WILLIAMS, 67) a menos que uno de sus hidroxilos esté en forma protegida. La elección del grupo benciloxi como protector del fenol, se hizo en base a que el grupo benciloxi es estable en las condiciones de

Ullmann (APSIMON, 73) y que la posterior desprotección puede realizarse por hidrogenolisis, sin afectar a los restantes grupos funcionales (QUILLINANN, 72).

En el Esquema I.1 pretendíamos obtener X1 por condensación intramolecular (METZ, 72) del difenileter I1 empleando ácido polifosfórico. El compuesto I1 podría ser sintetizado, a su vez, por condensación de I3 y el ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico, en medio básico y en presencia de un catalizador de cobre.



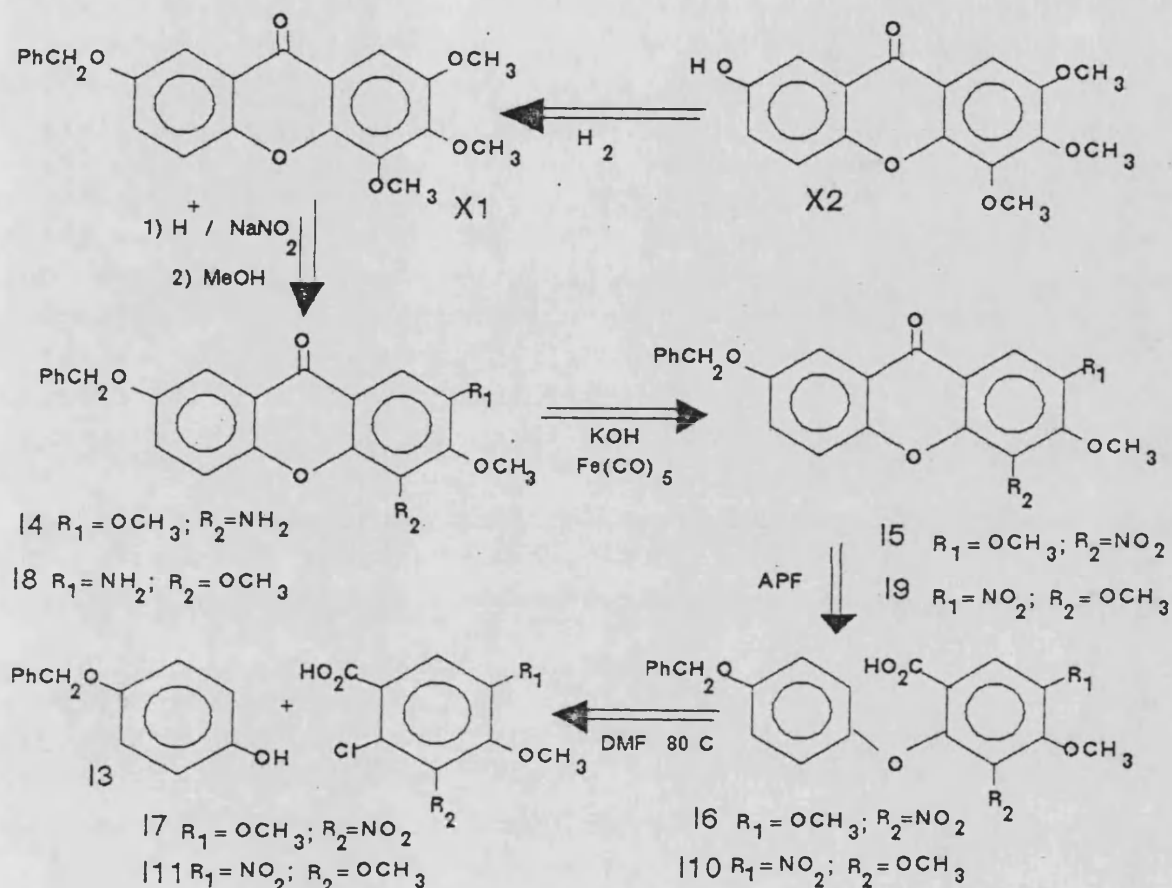
Esquema I.1

El esquema I.2 resulta más laborioso, pero presenta la ventaja de emplear sustratos más activados frente a la sustitución nucleofílica, lo que permite suavizar las condiciones de la reacción de Ullman y contar con más posibilidades de éxito. Esta activación se consigue mediante la introducción de un grupo nitro en orto o en para respecto a la posición ocupada por el halógeno que ha de ser sustituido (DALLACKER, 69). Este grupo nitro puede ser sustituido posteriormente por H (DALLACKER, 69), aunque en nuestro caso es más conveniente sustituirlo por un grupo metoxilo (DETAR, 58).

Así pues la xantona X1 se obtendría a partir de I5 por reducción del grupo nitro (WATANABE, 75), diazotación y sustitución del grupo diazo por un grupo metoxilo (DETAR, 58). Se buscaron condiciones de reducción, diazotación, etc, que no afectasen al núcleo de xantona ni a los metoxilos ya presentes.

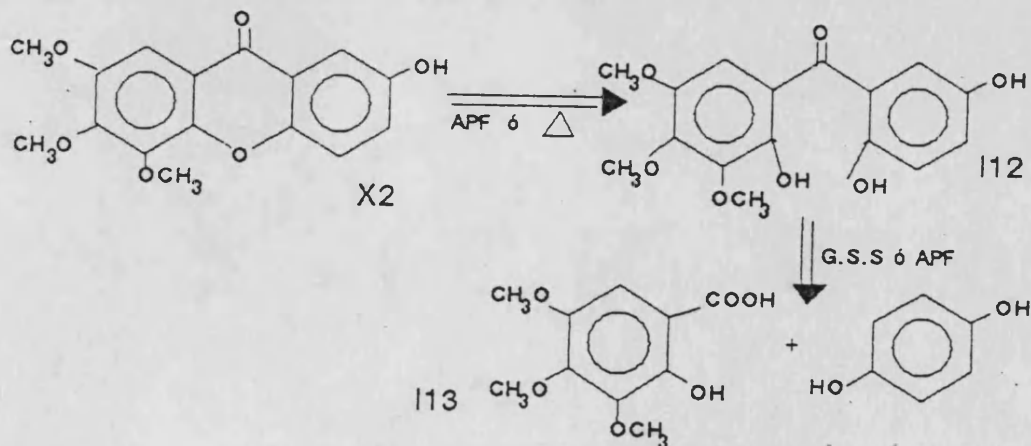
La xantona I5 podría ser obtenida por condensación intramolecular (METZ, 72) del difenileter I6, que a su vez provendría de la condensación del ácido I7 con el fenol I3.

Similares resultados deberían obtenerse mediante el empleo de la serie de sustratos I8 a I11.



Esquema I.2

La ericoidina también podría ser obtenida por condensación del ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico (I13) con hidroquinona. Como agentes condensantes podrían emplearse ácido polifosfórico o condiciones de G.S.S. En este último caso se formaría probablemente una benzofenona que habría que deshidratar posteriormente para obtener la xantona.

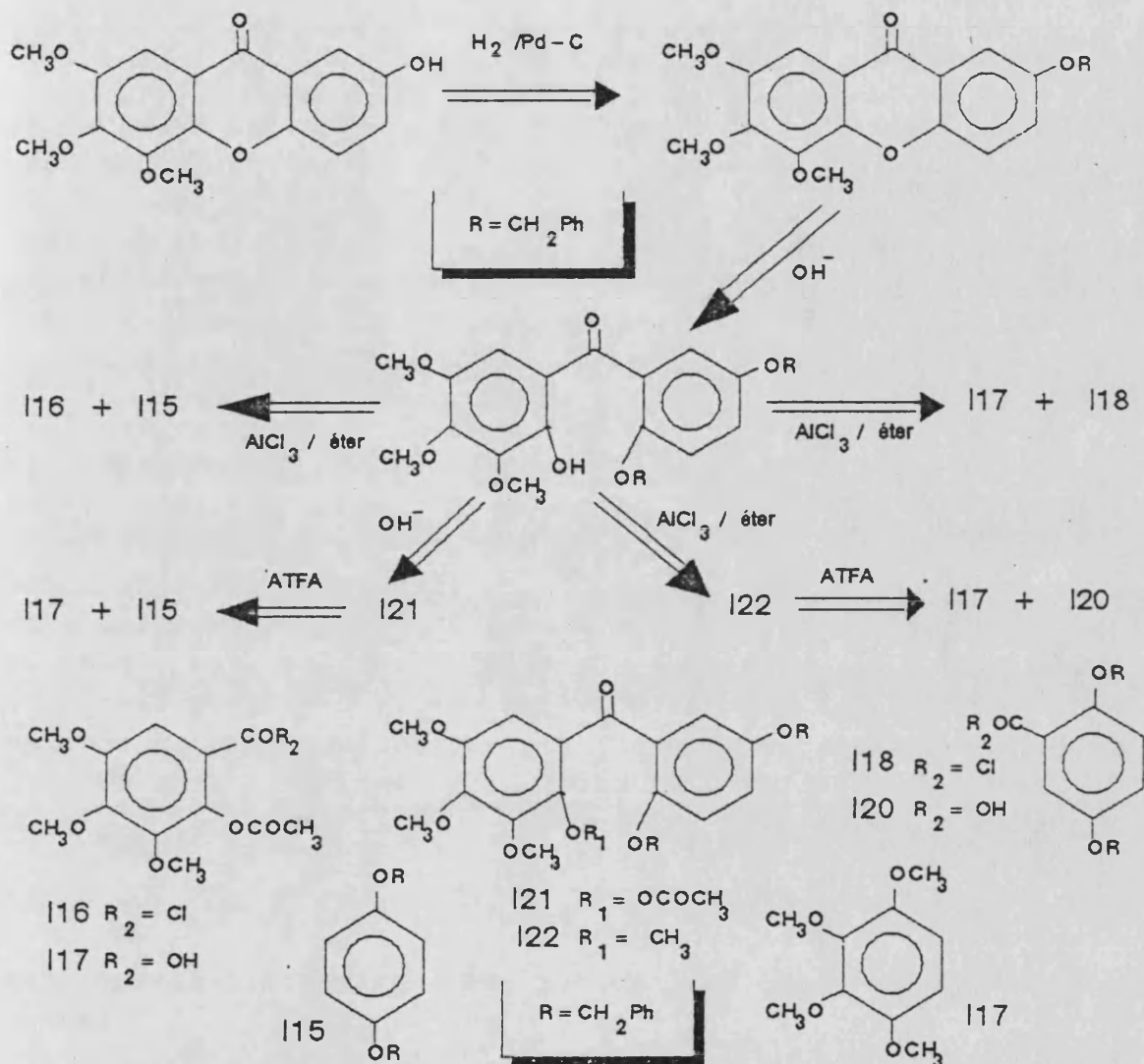


Esquema I.3

Otra posibilidad para la síntesis de la ericoidina, podría ser la ciclación intramolecular de la 2-hidroxi-2',5'-dibenciloxi-3,4,5-trimetobenzofenona (I14), por medio de una base (QUILLINANN, 73). De este modo se debería obtener la 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona (X1). Esta, tal como se describe en el esquema I.1, conduciría tras hidrogenolisis a la xantona buscada X2.

Para la obtención de I14 caben, a su vez, varias posibilidades. Puede obtenerse por reacción del cloruro del ácido 2-acetoxi-3,4,5-trimetoxibenzóico (I16) y el 1,4-dibenciloxibenceno (I15) con tricloruro de aluminio en éter anhidro (Esquema I.4) o por reacción del cloruro del ácido 2,5-dibenciloxibenzóico (I18) con el 1,2,3,4-tetrametoxibenceno (I17) en las mismas condiciones (Esquema I.5). Cabe destacar la importancia de elegir sustratos simétricos, tales como I17 y I18, en estas reacciones; puesto que permite una mayor regioselectividad de la acilación.

La benzofenona I14 también podría obtenerse por reacción de los ácidos I19 y I20 con los compuestos correspondientes I15 y I17 en anhídrido trifluoroacético, para dar las benzofenonas I21 y I22 respectivamente. Posterior hidrólisis de I21 o desmetilación, con tricloruro de aluminio en éter, de I22 conducirían a la benzofenona I14.



Esquemas I.4 y I.5

De las diversas posibilidades de síntesis de la ericoidina expuestas, se descartó en principio el esquema I.3, ya que las condiciones de G.S.S. son poco adecuadas para sustratos con metoxilos vecinales, al provocar desmetilaciones y conducir a mezclas. Por otra parte, la síntesis de xantonas por medio de ácido polifosfórico está poco estudiada.

Los esquemas I.4 y I.5 tienen el inconveniente de que la ciclación intramolecular en medio básico de 2-hidroxi-2'-benciloxibenzofenonas no ha sido descrita, por lo que la síntesis podría detenerse en este punto. También se debía tener en cuenta que las condiciones de acilación de Friedel y Crafts pueden producir demetilaciones. Esto puede obviarse



efectuando la acilación en anhídrido trifluoroacético, pero generalmente se requieren tiempos de reacción muy largos.

Se decidió finalmente efectuar la síntesis a través de un difenileter, teniendo en cuenta que este procedimiento había sido empleado con éxito en la síntesis de la 2-hidroxixantona por Finnegan (FINEGAN, 65). A esto hay que añadir que la reacción de Ullman ha sido ampliamente estudiada y existen multitud de posibles condiciones a ensayar (GOLDBERG-1 y 2, 58) (BACON, 65) (DALLACKER, 64) (SANA, 61) (WILLIAMS, 67) (LINDLEY, 84).

Comenzamos ensayando el esquema I.1 ya que presentaba la ventaja de que ambos sintonos estaban descritos en la literatura. Además el empleo del ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico (I2) parecía justificado ya que este ácido es sabido que sufre reacción de sustitución nucleofílica con NaOH en presencia de Cu<sub>2</sub>O para dar el ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico (I13). También reacciona con fenóxido sódico conduciendo al ácido 2-fenoxi-3,4,5-trimetoxibenzoico (MAYER, 58). Cabía así esperar que la sustitución propuesta en el esquema resultara con rendimientos similares.

#### DESCRIPCION ESQUEMA I.1.

La bromación del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico con bromo en cloroformo a reflujo, con cantidad catalítica de agua, rindió el ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico (I2), con un rendimiento del 67%. Se confirmó su estructura por su p.f. 147-149° (MAYER, 56; 149-150°) y su espectro de R.M.N. que indica un solo protón aromático a  $\delta$  7,45.

Los intentos iniciales para obtener el 4-benciloxifenol por bencilación parcial de la hidroquinona conducían a la obtención de mezclas de hidroquinona y 1,4-dibenciloxibenceno con una pequeña proporción de 4-benciloxifenol. Se decidió pues efectuar la síntesis por bencilación de 4-hidroxianilina y posterior conversión del grupo amino en hidroxilo. Por desgracia los intentos de bencilación de la 4-hidroxianilina rindieron una pasta oscura cuya cromatografía de capa fina indicó una mezcla compleja.

El compuesto fue obtenido finalmente por bencilación del 4-nitrofenol (GUTEKUNST, 22), con lo que se obtuvo, con un

70% de rendimiento, 4-benciloxinitrobeneno de p.f. 107-108° (BAW, 26; 106°C). Cabe destacar, en su espectro de I.R., la ausencia de banda de tensión de O-H, y en su espectro de R.M.N. la señal del metileno de grupo benciloxi a  $\delta$  5,17.

Reducción del 4-benciloxinitrobeneno con potasa etanólica y  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  (WATANABE, 75), permitió obtener un aceite que se identificó como 4-benciloxianilina en base al p.f. de su clorhidrato (DAINS, 13; 222-223°C). En su espectro de I.R. se observan bandas de tensión N-H a 3360 y 3430  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de R.M.N. presenta un singlete ancho entre  $\delta$  3,05 y 3,40 (2H) asignable a los H del grupo amino y una señal a 4,95 correspondiente al metileno de grupo benciloxi.

Finalmente, por diazotación de 4-benciloxianilina y tratamiento de la sal de diazonio con disolución diluida de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  y  $\text{Cu}_2\text{O}$  (COHEN, 77), rindió un 80% de 4-benciloxifenol de p.f. 119-120° (SCHIFF, 83; 122°C). Su espectro de I.R. muestra tensión de O-H entre 3550 y 3200  $\text{cm}^{-1}$  y la presencia del grupo benciloxi se ve confirmada por las señales de su espectro de R.M.N. a  $\delta$  5,00 (2H, s) y 7,35 ppm (5H, m).

Una vez obtenido el ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico y el 4-benciloxifenol, se sometieron a las condiciones de condensación dadas por Finnegan (FINNEGAN, 65), para lo cual se disolvieron en n-butanol, se les añadió Cu húmedo recién preparado y  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Tras 18 horas a reflujo se recuperaron los reactivos inalterados.

Para tratar de forzar la reacción, se procedió a generar el fenóxido primero por reacción del 4-benciloxifenol con sodio en eter seco, una vez eliminado el disolvente se le añadió el ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico y cobre recién preparado y activado (VOGEL, 72) disueltos en DMF. Tras 18 horas a 100-110°C se obtuvo una mezcla de compuestos que fueron separados por cromatografía de columna, comprobando que se trataba de los productos de partida junto a productos de descarboxilación y demetilación. Ninguno de ellos mostraba un espectro de I.R. ni R.M.N. concordante con la estructura buscada, por lo que se decidió intentar otros métodos.

Se intentó la condensación del ácido y el fenóxido empleados anteriormente, empleando  $\text{Cu}_2\text{O}$  como catalizador, bien en piridina (WILLIAMS, 67), a 150° durante 12 horas, o en

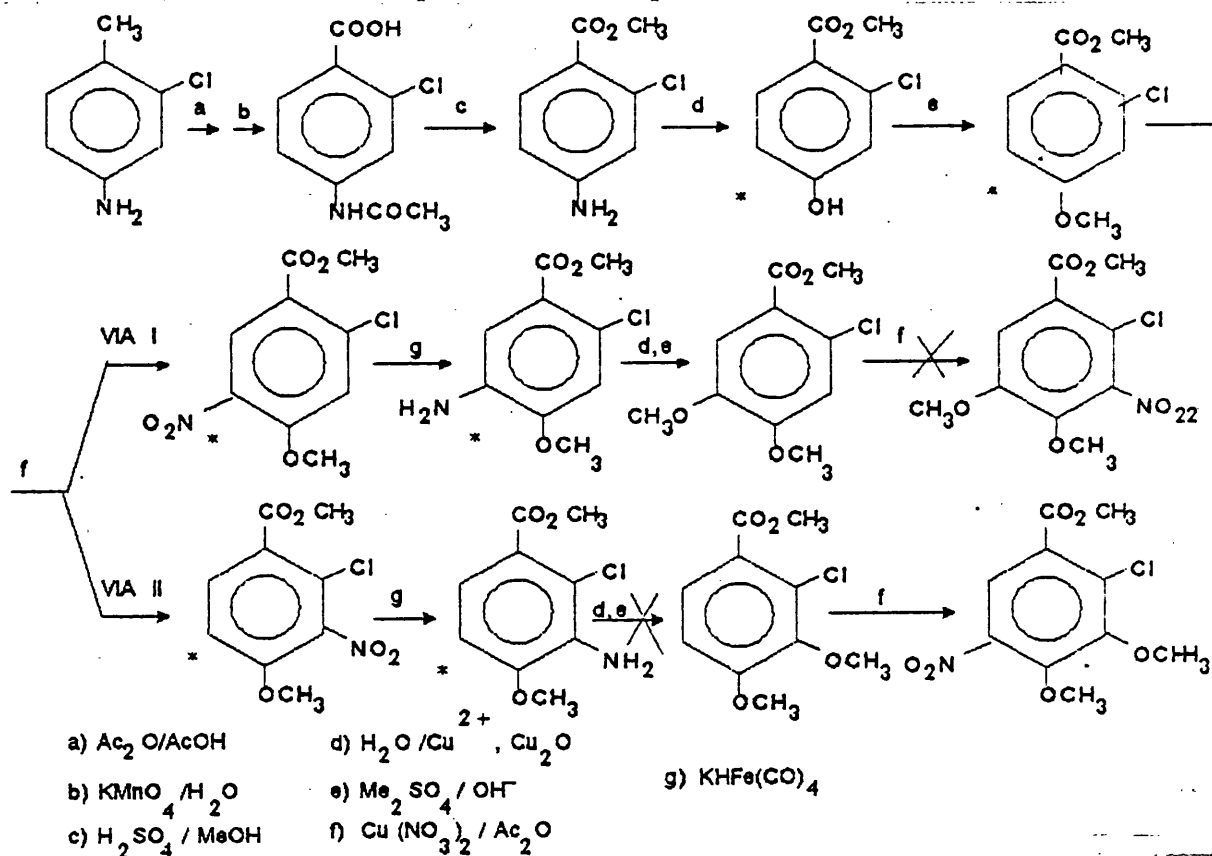
DMA (BACON, 65), a  $166^{\circ}$  durante 15 horas; en ambos casos se recuperaron parte de los reactivos y no pudo aislarse ningun compuesto que correspondiese a la estructura buscada.

Cuando las pruebas se hicieron empleando el éster metílico del ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico solo se consiguió la saponificación del éster.

Al fallar el primero de los esquemas propuestos, se decidió emplear el segundo. El empleo de sustratos más activados frente a la sustitución nucleofílica permitía esperar que ésta se realizara satisfactoriamente.

#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA I.2.

El primer paso del esquema I.2 consistía en la obtención del ácido 2-cloro-4,5-dimetoxi-3-nitrobenzoico (I7) o el 2-cloro-3,4-dimetoxi-5-nitrobenzoico (II1). Para ello se diseñó una síntesis (Esquema I.2.1) que nos permitiese al mismo tiempo ensayar la conversión de grupos nitro en metoxilos, en condiciones que pudiesen ser empleadas posteriormente sobre el núcleo de xantona sin alterarlo, tal como requiere el Esquema I.2.



Acetilación de 2-cloro-4-aminotolueno con anhídrido acético permitió obtener 2-cloro-4-acetamidotolueno (93%), que fue oxidado con  $\text{KMnO}_4$  (PAVIA, 78), para dar el ácido 4-acetamido-2-clorobenzoico (70%). El tratamiento de éste con metanol y ácido sulfúrico a reflujo, provocó una esterificación y una desacetilación simultáneas, rindiendo 4-amino-2-clorobenzoato de metilo (74%).

El intento de transformación del grupo amino en metoxilo, por tratamiento de la sal de diazonio con metanol (DEAR, 58), dio como único producto de reacción el de la reducción del grupo amino a hidrógeno, por lo que se decidió sustituir el grupo amino por hidroxilo y metilar éste a continuación. Diazotación del grupo amino y tratamiento con disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  y  $\text{Cu}_2\text{O}$  a temperatura ambiente (COHEN, 77), condujo a la sustitución del grupo diazo por hidroxilo, con lo que se obtuvo el 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (53%), que fue seguidamente metilado con sulfato de dimetilo en medio alcalino (MCKILLIP, 74), para dar el 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (72%). Nitración de éste con  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  en anhídrido acético, dió una mezcla de dos productos, que se separaron por cromatografía de columna, e identificaron como 2-cloro-5-nitro-4-metoxibenzoato de metilo (52%) y 2-cloro-3-nitro-4-metoxibenzoato de metilo (16%).

Para la continuación del esquema, se eligió el compuesto mayoritario que, por reducción con  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  (WATANABE, 75) dió 2-cloro-5-amino-4-metoxibenzoato de metilo (65%). Este, tras diazotación y tratamiento con disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  y  $\text{Cu}_2\text{O}$ , rindió una pasta de difícil purificación, que fue metilada con sulfato de dimetilo para dar 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo (24%).

A la vista de los efectos orientadores de los grupos  $\text{Cl}$ ,  $\text{MeO}$  y  $\text{CO}_2\text{Me}$ , era de esperar que, la nitración de este compuesto, se produjese en el carbono 3 pero, el compuesto obtenido, en diferentes condiciones de nitración, fue siempre el 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo. La estructura de este compuesto se dilucidó por estudio de su espectro de R.M.N. En efecto, el protón aromático del compuesto aparece a  $\delta$  7,09, propio de H-3 ya que H-6 hubiese salido a campo más bajo por el efecto desapantallante del grupo nitro, teniendo en cuenta que para el 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo H-3 sale a  $\delta$  6,80 y H-6 sale a

7,32. Se obtuvo una prueba adicional por reducción del grupo nitro con  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  y saponificación del grupo éster, con lo que se obtuvo el ácido 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-aminobenzoico que, efectivamente dió positivas las pruebas para ácidos o-aminobenzoicos (FEIGL, 66).

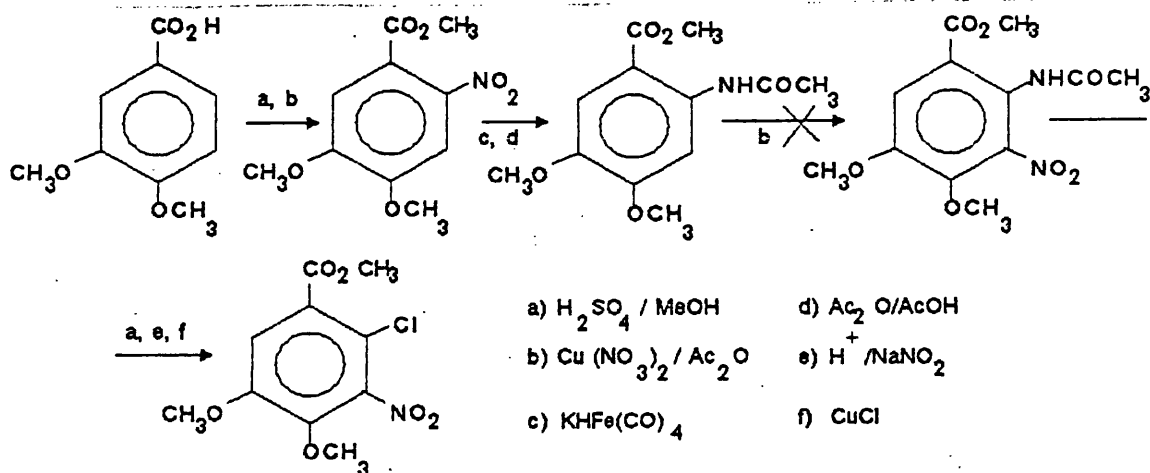
Se intentó la nitración sobre el ácido 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoico, por si se producía ésta en la posición 3, pero se observó la descarboxilación del ácido, incluso en condiciones suaves.

Al no conseguir la introducción de un grupo nitro en orto al cloro por el primer procedimiento del esquema I.2.1, se decidió intentar situar el grupo nitro en para al cloro siguiendo la segunda vía de este mismo esquema, es decir, obteniendo el 2-cloro-3,4-dimetoxi-5-nitrobenzoato de metilo a partir del 2-cloro-4-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo, producto minoritario obtenido en la nitración del 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo.

La reducción del compuesto 2-cloro-4-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo con  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  (WATANABE, 75), permitió obtener el 3-amino-2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo (68%). Al intentar convertir el grupo amino en hidroxilo, por medio de su diazotación y reacción con disolución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2/\text{Cu}_2\text{O}$  (COHEN, 77), solo se obtuvo el producto de reducción del grupo diazo, es decir el 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo, lo que impidió el empleo de esta segunda vía.

Al no obtener el compuesto previsto en el esquema I.2.1, se intentó su síntesis por medio de un esquema alternativo (Esquema I.2.2) que partiendo del ácido 3,4-dimetoxibenzoico nos condujese al 2-acetamido-4,5-dimetoxibenzoato de metilo, por esterificación, nitración, reducción y acetilación del ácido. La presencia de un grupo activante como el acetamido nos hacía pensar que la nitración del 2-acetamido-4,5-dimetoxibenzoato de metilo se produciría en el carbono 3, sobre todo si la nitración se efectuaba con ácido nítrico en ácido acético, ya que es conocido (CHRISTEN, 83, pág.727) que en estas condiciones la acetanilida se convierte casi exclusivamente en o-nitroacetanilida. Una vez obtenido el 2-acetamido-4,5-dimetoxi-3-nitrobenzoato de metilo, éste podría convertirse en el 2-cloro-4,5-dimetoxi-3-nitrobenzoato de metilo por hidrólisis, diazotación del grupo

amino resultante y conversión de éste en cloro por tratamiento con CuCl (GILMAN, 46).



Esquema I.2.2

Por desgracia, nuestro producto se descompuso en esas condiciones de nitración. Además, el producto resultó inerte frente a condiciones de nitración con diferentes reactivos, y tan solo se obtuvo, mediante el empleo de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  en anhídrido acético a  $3^\circ\text{C}$ , con muy bajo rendimiento, un producto que, tras hidrólisis del grupo acetamido, diazotación y conversión del grupo amino en Cl, rindió un compuesto idéntico al obtenido por la otra vía de síntesis, lo que indica que la nitración se produjo en posición 6 y no en la posición esperada.

Ante las enormes dificultades encontradas para la obtención de un producto activado frente a la sustitución nucleofílica, que resultase adecuado para la síntesis de la ericoidina, se decidió la aplicación de otros métodos de síntesis de xantonas, que se discuten en los esquemas siguientes.

### DESCRIPCION DEL ESQUEMA I.3

Descartada la síntesis de la ericoidina a través de reacciones de Ullman, se decidió intentar su síntesis en base a la condensación de ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico con hidroquinona según el esquema I.3.

Este esquema presentaba la ventaja del reducido número de pasos necesarios y la accesibilidad de los sintones. Así,

el ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico podía obtenerse (MAYER, 58) a partir del ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico. Este ácido y el 4-benciloxifenol habían sido obtenidos con anterioridad en el esquema I.1.

El método de G.S.S. no era aconsejable en este caso, por tratarse de la condensación de hidroquinona con un compuesto con varios metoxilos en orto (ver antecedentes bibliográficos), por lo que cabía esperar que se produjesen mezclas debidas a las desmetilaciones producidas por el medio de reacción.

Más adecuada resulta la condensación por medio de ácido polifosfórico, ya que no se producen desmetilaciones importantes (AIRES, 61). Por ello se decidió sintetizar el ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico y condensarlo con hidroquinona por medio de ácido polifosfórico.

#### OBTENCION DE LOS SINTONES

Tratamiento del ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico con disolución de NaOH 3M, bajo atmósfera de H<sub>2</sub> y en presencia de Cu<sub>2</sub>O a 90-100° durante 6 horas, permitió obtener con un 68% de rendimiento el ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico de p.f. 104-107°C (MAYER 58; 105°C). Su p.f. y datos espectroscópicos confirman esta estructura. En su espectro de I.R. podemos observar las bandas de tensión de OH de fenol y ácido a 3450 y 3300-2500 cm<sup>-1</sup> respectivamente. En su espectro de masas se observa el ión molecular a m/e 288 así como los iones correspondientes a pérdida de CO<sub>2</sub> y agua, lo que confirma la presencia del grupo ácido e hidroxilo; al mismo tiempo nos indica la ausencia de iones derivados del producto de partida.

#### CONDENSACIONES CON ACIDO POLIFOSFORICO.

Se comenzó calentando el ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico con hidroquinona, en ácido polifosfórico, a 80-90° durante 2 horas, sin que se produjera reacción. Ampliación del tiempo de reacción a 7 horas y 110° de temperatura, tan solo produjo descarboxilación del ácido.

En la serie de reacciones efectuadas observamos que si bien se recuperaba todo o parte del ácido, no se aislaba hidroquinona de partida, que debía de resultar alterada, por lo que se pensó en sustituir ésta por 4-benciloxifenol.

En la reacción de condensación del ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico con 4-benciloxifenol en ácido polifosfórico, se observó que no se producía reacción hasta transcurridas 6 horas, tras las cuales, se obtuvo una goma oscura insoluble en éter, pero soluble en acetato de etilo; por cromatografía de capa fina mostró multitud de compuestos, por lo que la desechamos. La parte soluble en éter resultó ser mezcla de productos de partida.

#### CONDENSACIONES EN LAS CONDICIONES DE GSS.

Se ensayaron condensaciones del ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico con hidroquinona, tanto libre como mono-protegida en forma de benciloxi derivado, en oxicloruro de fósforo y  $ZnCl_2$  a diferentes temperaturas. En todos los casos, incluso a  $0^\circ$ , se obtuvieron mezclas complejas, que separadas por cromatografía de columna, rindieron compuestos cuyos datos espectroscópicos no correspondieron en ningún caso con los de una xantona o una benzofenona.

Ya que la condensación directa de los dos reactivos adecuados fallaba, se optó por desarrollar el siguiente esquema de síntesis previsto.

#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA I.4

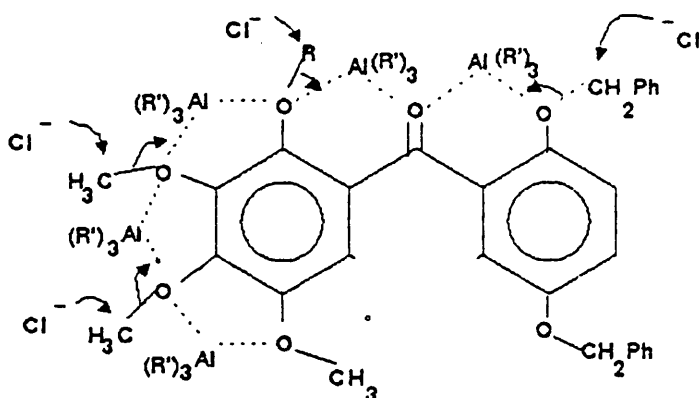
Vista la imposibilidad de obtener la ericoidina por los esquemas previstos en base a reacciones de Ullman, ácido polifosfórico y G.S.S., se decidió proceder a su síntesis a través de una 2-hidroxi-2'-metoxibenzofenona intermedia, que posteriormente podría ciclarse a xantona en medio básico, según los esquemas I.4 y I.5.

La benzofenona podría generarse bien por acilación con anhídrido trifluoroacético (STOUT-1 y 2, 69) (SUNDHOLM, 76) bien en condiciones de Friedel y Crafts (QUILLINANN, 73), de sustratos convenientemente sustituidos. Ambos procedimientos presentan una serie de ventajas e inconvenientes.



La acilación de Friedel y Crafts con tricloruro de aluminio en éter, presenta la ventaja de que, en el mismo seno de la reacción, se produce la desmetilación de uno de los metoxilos situados en posición orto al carbonilo, obteniéndose una benzofenona adecuada para su posterior ciclación.

Esta desmetilación es provocada por los quelatos que forma el tricloruro de aluminio con las posiciones orto-oxigenadas, de modo similar a los que se producen con el cloruro de cinc en las condiciones de G.S.S. (APSIMON, 73).



Si hay varios metoxilos en orto al carbonilo se obtendrá pues una mezcla de diferentes benzofenonas, con preferencia de aquella que se produce por desmetilación de aquel metoxilo situado junto a otro metoxilo (QUILLINANN, 72). Esto es debido a que dicho metoxilo se encontrará doblemente quelado y será, en consecuencia, más fácilmente sustituible.

Una consecuencia de la formación de quelatos entre el ácido de Lewis y las agrupaciones orto-oxigenadas es que también sufriran desmetilación, aunque en menor medida, aquellos metoxilos que se encuentren doblemente quelados a aluminio, aunque no estén en posición orto al carbonilo.

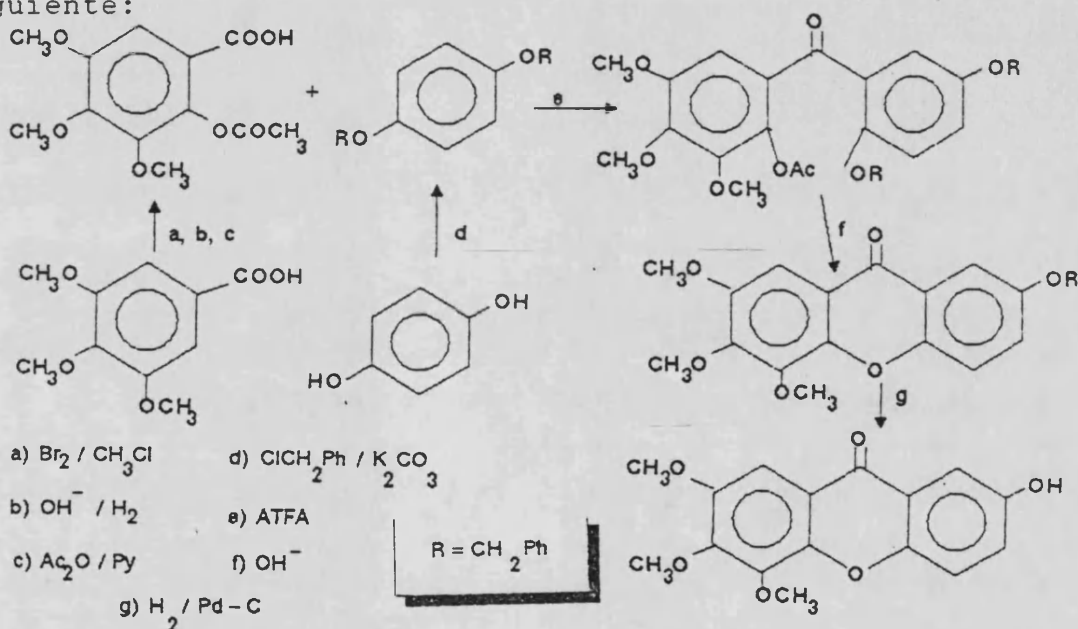
Por todo ello, la reacción da lugar a gran variedad de subproductos, y el rendimiento de la benzofenona mayoritaria suele ser relativamente bajo.

La acilación en anhídrido trifluoroacético presenta la ventaja de poder emplear ácidos sin necesidad de convertirlos en cloruro de ácido y de no provocar desmetilaciones. Mientras que tiene el inconveniente de requerir sustratos muy activados frente a la sustitución electrofílica o, de lo contrario, largos tiempos de reacción (STOUT-1 y 2, 69). Además si se desea emplear el método de ciclación de benzo-

fenonas en medio básico (QUILLINANN, 73), se requiere generar un hidroxilo en orto al carbonilo en un segundo paso.

El empleo de sustratos que posean hidroxilos protegidos en forma de acetato, estable en las condiciones de acilación en ATFA (STOUT-1 y 2, 69), permiten una desprotección sencilla una vez obtenida la benzofenona.

La ericoidina presenta tres grupos metoxilo en posiciones contiguas. Por ello era de suponer que la acilación de Friedel y Crafts no permitiría obtener I14 con buen rendimiento. Decidimos pues intentar en primer lugar la acilación en anhídrido trifluoroacético según el esquema siguiente:



El empleo de sustratos con los hidroxilos protegidos es imprescindible ya que las pruebas que hemos realizado empleando compuestos con hidroxilos libres, tanto en acilaciones con anhídrido trifluoroacético como en acilaciones de Friedel y Crafts, rinden exclusivamente los productos de esterificación del ácido y el fenol correspondiente.

Los sustratos requeridos en este esquema podrían ser sintetizados a partir de productos ya obtenidos en el esquema I.3. Así, el ácido 2-acetoxi-3,4,5-trimetoxibenzoico podría ser obtenido por acetilación del ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico y el 1,4-dibenciloxibenceno, por tratamiento de hidroquinona con cloruro de bencilo en medio básico (GEISSMAN, 51). El empleo de sintones simétricos como el 1,4-dibenciloxibenceno, simplifica su síntesis y evita la

formación de productos secundarios en la condensación, que rebajarían el rendimiento y harían inespecífica la síntesis.

#### OBTENCION DE LOS SINTONES.

Acetilación del ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico con anhídrido acético en piridina rindió, con un 47% de rendimiento, el ácido 2-acetoxi-3,4,5-trimetoxibenzóico de p.f. 114-115°C. Su espectro de IR mostró la desaparición de la banda de tensión de OH a 3450 y la aparición de banda característica de acetato a 1770  $\text{cm}^{-1}$ . También cabe destacar un singlete asignable a metilo de acetoxilo a  $\delta$  2,25 ppm, en su espectro de R.M.N.

El principal problema de la síntesis de éste compuesto radica en que los compuestos orto acetoxicarboxílicos sufren hidrólisis con facilidad favorecida intramolecularmente por el grupo carboxilo (BARTON, 79, pág: 919), Por todo ello, aunque el seguimiento por cromatografía de capa fina nos indicase una reacción total, en el proceso de extracción se regeneraba, en parte, el producto de partida lo que disminuyó notablemente el rendimiento, aunque dicha extracción se realizase lo más rápidamente posible.

El 1,4-dibenciloxibenceno se obtuvo a partir de hidroquinona y cloruro de bencilo en medio básico. Requirió largos tiempos de reacción y el empleo de NaI, en cantidades catalíticas (GEISSMAN, 51). La purificación del producto obtenido se realizó por cristalización de etanol, en el que son solubles tanto la hidroquinona como su monobenciléter, posibles subproductos de la reacción.

La ausencia de banda de tensión de OH en su espectro de IR y la señal asignable a metileno de 2 grupos benciloxi en su espectro de RMN, confirman la protección total de ambos hidroxilos. También su punto de fusión, 128-129°C, concuerda con el descrito en la bibliografía (SCHIFF, 83; 130°C).

ACILACION EN ANHIDRIDO TRIFLUOROACETICO.

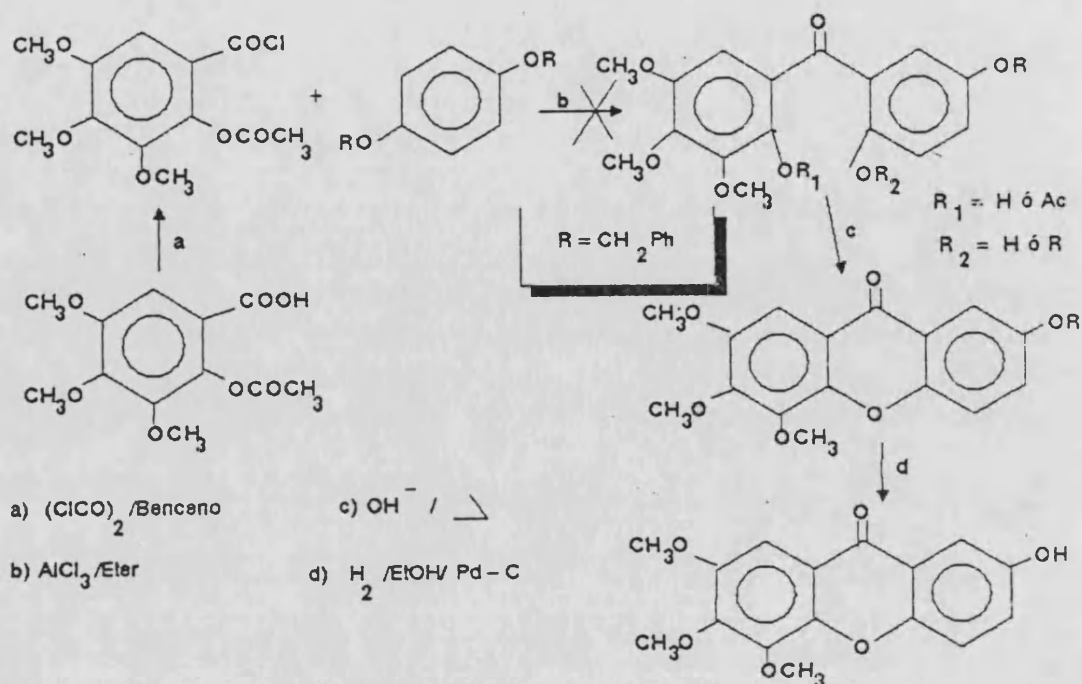
Una vez obtenidos los sintones I19 y I15, procedimos a la acilación de ambos, siguiendo con el esquema I.4.

La reacción se efectuó a temperatura ambiente durante periodos de tiempo que oscilaron entre una semana y dos meses y medio (STOUT-1 y 2, 69). En todos los casos se recuperaron íntegramente los reactivos, tanto si se realizaba la reacción en disolución de diclorometano y ATFA (SUNDHOLM, 76), como en ATFA puro (STOUT-1 y 2, 69).

ACILACION CON TRICLORURO DE ALUMINIO EN ETER.

Decidimos efectuar la ciclación por medio de una reacción de Friedel y Crafts, basándonos en la síntesis de la 1,7 dimetoxixantona por acilación de 1,4-dimetoxibenceno con cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo, y ciclación posterior de la benzofenona obtenida (QUILLINANN, 73). En nuestro caso teníamos que emplear el 1,4-dibenciloxibenceno en lugar del 1,4-dimetoxibenceno, aunque la sustitución de los grupos metoxilo por benciloxilo no era de esperar que influyese en la activación frente a la sustitución electrofílica del sustrato.

Partiendo de los sustratos obtenidos, en este mismo esquema, se diseñó el siguiente esquema de síntesis:

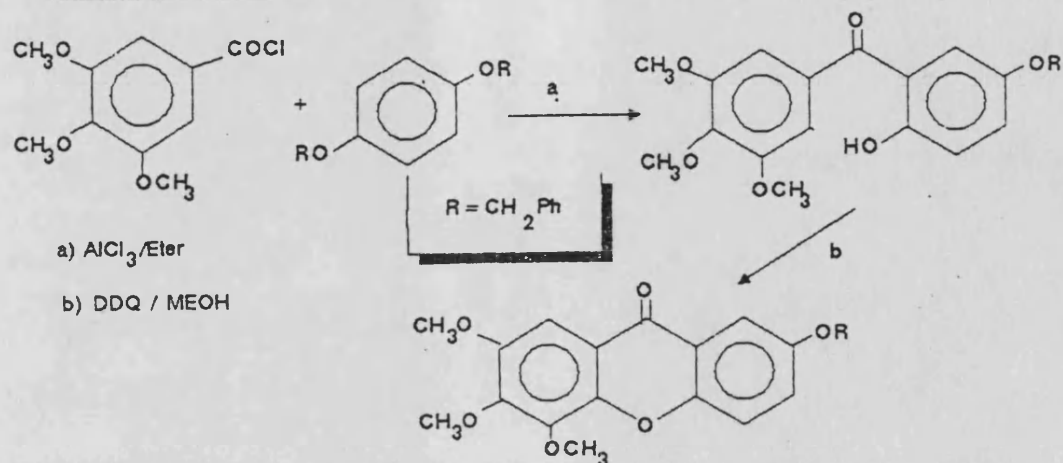


Esquema I.4.2

La obtención del cloruro de ácido se efectuó por reacción con cloruro de oxalilo en benceno, tras eliminación del disolvente y exceso de reactivo, se trató in situ con el 1,4-dibenciloxibenceno y éter. Se obtuvo una mezcla compleja de productos, de los que sólo uno presentaba un espectro de I.R. concordante con una estructura de benzofenona, con una banda a  $1640 \text{ cm}^{-1}$ , pero su espectro de R.M.N. no mostraba señales entre 3,5 y 4,5 ppm, lo que unido a presencia de sendos singletes a 3,25 y 5,05 ppm nos indujo a pensar que se trataba del producto resultante de la desprotección e introducción de un grupo acilo, en el compuesto a acilar. Este comportamiento de los grupos acetato en las reacciones de Friedel y Crafts ya había sido observado por Olaniyi (OLANIYI, 73). Inferimos, pues, que el grupo acetato no es un grupo protector adecuado en las acilaciones de Friedel y Crafts.

La baja proporción de producto de acilación en la reacción anterior y la nula reacción observada en la acilación en ATFA, nos aconsejó ensayar en primer lugar la reactividad frente a la sustitución electrofílica del 1,4-dibenciloxibenceno. Para ello, y con el fin de no consumir un ácido costoso de sintetizar, se decidió ensayar la acilación del 1,4-dibenciloxibenceno con el cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, que es un producto comercial.

En caso de producirse la acilación, la benzofenona obtenida no carecería de interés, ya que podría conducir a la xantona que se pretende sintetizar por medio de una reacción de acoplamiento oxidativo con DDQ (FINDLAY, 69) según el esquema siguiente:



Esquema I.4.3

Se efectuaron diversos ensayos, pero en ningún caso se logró obtener benzofenona alguna, sino mezclas complejas, que convenientemente separadas, presentaban en su espectro de IR bandas correspondientes a carbonilo de éster bencílico. Esto podría ser explicado considerando que el 1,4-dibenciloxibenceno sufre inicialmente, en las condiciones de reacción, una desbencilación que libera los hidroxilos, produciéndose a continuación la esterificación de éstos con el cloruro de ácido.

Por otro lado, la presencia de tres metoxilos contiguos en el sustrato resulta adecuada para que se produzcan desmetilaciones promovidas por el tricloruro de aluminio empleado como ácido de Lewis en la acilación. Todo ello da lugar a que se produzcan mezclas de difícil separación y carentes de interés.

La baja reactividad del 1,4-dibenciloxibenceno y la mayor labilidad del grupo benciloxi propicia la formación de numerosos subproductos y hace inviable la obtención de la ericoidina por esta ruta sintética.

Por otro lado la sustitución, en este esquema, del 1,4-dibenciloxibenceno por 1,4-dimetoxibenceno no es aconsejable, pues daría lugar tras ciclación a la 2,3,4,7-tetra-

metoxixantona, que difícilmente podría ser desmetilada en la posición 7 sin afectar al metoxilo en posición 2.

Tampoco pudo obtenerse benzofenona alguna por transposición de Fries (MIRANDA, 82) del 3,4,5-trimetoxibenzoato de 4-hidroxifenilo. Este fue obtenido en intentos anteriores de acilación del cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo sobre hidroquinona, empleando elevadas proporciones de tricloruro de aluminio, condiciones que provocan, en algunos casos (JAIN, 69), que la acilación predomine sobre la esterificación.

Como no pudo obtenerse la benzofenona buscada empleando los sustratos descritos, se comenzó a desarrollar el esquema I.5.

#### DESARROLLO DEL ESQUEMA I.5

El último de los esquemas retrosintéticos previstos para la síntesis de la ericoidina presenta la dificultad inicial de partir de sustratos diferentes de los empleados en el resto de los esquemas estudiados hasta el momento, por lo que el primer paso consistió en la síntesis de estos compuestos.

#### OBTENCION DE SINTONES.

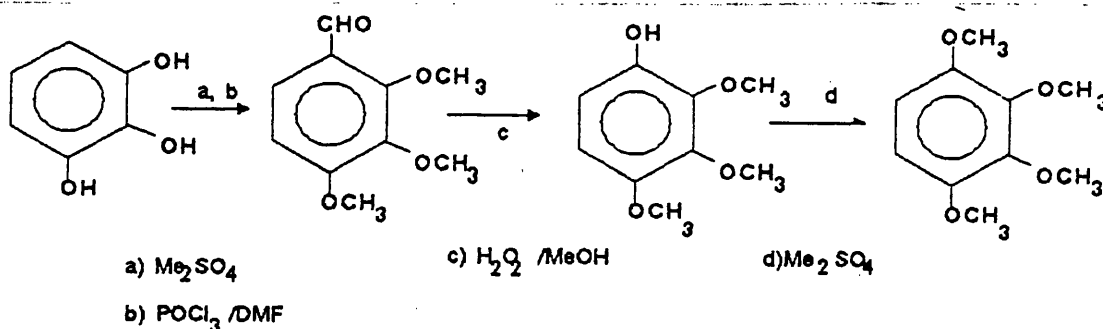
Por bencilación del ácido 2,5-dihidroxibenzóico con bromuro de bencilo (FITZPATRICK, 80) (BÜCHI, 67) se obtuvo el 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo (72%), que tras cristalización de etanol, presentó un p.f de 88-90°C.

Su espectro de I.R. no presenta absorción debida a hidroxilo y la banda de carbonilo aparece desdoblada a 1730 y 1705  $\text{cm}^{-1}$ . Este desdoblamiento puede explicarse por el gran volumen del grupo benciloxi, que restringe el giro libre con lo que aparecería un equilibrio entre dos conformeros. (FREEMAN, 65). Su espectro de R.M.N presenta tres singletes a  $\delta$  5,03; 5,10 y 5,34 correspondientes a metilenos de 3 grupos benciloxi, lo que confirma que tanto el grupo ácido como los dos hidroxilos fenólicos han reaccionado.

Por saponificación del 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo se obtuvo el ácido 2,5-dibenciloxibenzoico (86%), p.f. 109-110° (HILL, 81; 108-109°).

Su estructura se vió confirmada por la banda entre 3500 y 2400  $\text{cm}^{-1}$  en su espectro de IR, característica de la tensión de O-H de ácidos aromáticos. Al igual que anteriormente, la banda de tensión de C=O, se encuentra desdoblada a 1695 y 1670. En su espectro de RMN, tan solo aparecen dos señales debidas a metileno de grupo benciloxi a  $\delta$  5,07 y 5,25.

El 1,2,3,4-tetrametoxibenceno puede obtenerse por cis-hidroxilación de p-benzoquinona con  $\text{KMnO}_4$  acuoso y neutro (OGINO, 79) o  $\text{OsO}_4$  (QUILLINAN, 73). Desechada esta vía por haber obtenido rendimientos muy bajos, se obtuvo a partir del 1,2,3-trihidroxibenceno, según el esquema siguiente:



La obtención de grupos hidroxilo por medio de una oxidación de Baeyer-Villiger de aldehidos presenta la ventaja, respecto al procedimiento empleado en el esquema I.2, de no ser tan laborioso, requerir menos pasos y dar mejores rendimientos (GODFREY, 74).

La metilación de 1,2,3-trihidroxibenceno con sulfato de dimetilo y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en acetona a reflujo, permitió obtener el 1,2,3-trimetoxibenceno (75%). Este se sometió a una formilación de Vilsmeier-Haak con oxicloriguro de fósforo en N,N-dimetilformamida (SARGENT, 82). Purificación del producto obtenido, permitió obtener 2,3,4-trimetoxibenzaldehido (51%) como un aceite incoloro. En las condiciones de reacción empleadas, 1 hora a 100°C, se recuperó con un 39% de rendimiento el producto de partida. Al prolongar el tiempo de reacción con el fin de mejorar el rendimiento, se observó que éste no mejoraba, ya que se produce descomposición del producto y el rendimiento disminuye.



Aunque existen dos posiciones susceptibles de formilación en el 1,2,3-trimetoxibenceno, ésta solo se produjo en la posición 4, y no se pudo detectar la presencia del isómero producto de la formilación en la posición 5.

La estructura del compuesto se vió confirmada por sus datos espectroscópicos: En el espectro de IR, cabe destacar las bandas a  $2730\text{ cm}^{-1}$  (tensión C-H de aldehído) y  $1670\text{ cm}^{-1}$  (tensión C=O de aldehído). Igualmente se observa en el espectro de R.M.N. señal a  $\delta$  11,0 correspondiente al H unido al carbonilo. La sustitución 1,2,3,4 se ve confirmada por la banda a  $800\text{ cm}^{-1}$  del espectro de IR, así como por el hecho de que los H aromáticos en el espectro de R.M.N., se presentan como sendos dobletes, con constantes de acoplamiento, de  $J = 8,7\text{ Hz}$ , a  $\delta$  7,40 y 6,65 respectivamente, lo que indica claramente que ambos H están situados en carbonos contiguos.

Para la conversión de grupos aldehído en hidroxilo, nos encontramos en la bibliografía dos métodos, en el primero se genera un formiato, por la acción del ácido *m*-cloroperbenzoico, que posteriormente se saponifica para dar el hidroxilo (GODFREY, 74). En el segundo procedimiento se emplea agua oxigenada en medio ácido para generar directamente el hidroxilo a partir del aldehído (NIXAIDO, 84).

La obtención del 1,2,3,4-tetrametoxibenceno por el primero de los métodos se encuentra ampliamente descrito, pero el segundo método proporciona generalmente mejores rendimientos. Ensayamos pues, ambos métodos sobre nuestro sustrato, con los siguientes resultados:

Tratamiento del 2,3,4-trimetoxibenzaldehído con ácido 3-cloroperbenzoico en diclorometano y saponificación del formiato obtenido (GODFREY, 74), rindió un producto aceitoso (59%) identificado como 2,3,4-trimetoxifenol por la presencia, en su espectro de IR, de bandas a 3660-3100 (tensión O-H fenólico), 1355 (flexión OH fenólico) y 790 (flexión C-H fuera del plano de anillo aromático 1,2,3,4 tetrasustituido). Su espectro de  $^1\text{H}$  R.M.N. confirma esta estructura por la presencia de 3 singletes a 3,81, 3,89 y 3,96 correspondientes a 3 metoxilos. El H fenólico aparece a 5,44 y los protones aromáticos constituyen un sistema AB, que resuelto (MATHIESON, 65) da los valores de 6,55 y 6,63 respectivamente, con constante de acoplamiento de 8,9 Hz.

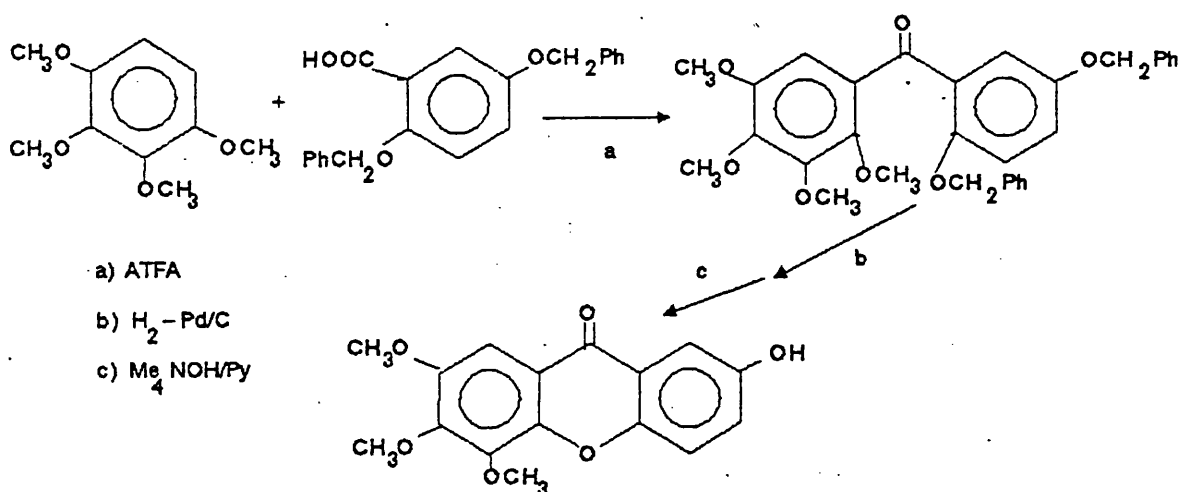
Tratamiento del 2,3,4-tetrametoxibenzaldehído, disuelto en MeOH, con ácido sulfúrico y agua oxigenada permitió obtener, tras 2 horas a temperatura ambiente, 2,3,4-trimetoxifenol con un 90% de rendimiento.

Así pues, el segundo procedimiento fue más ventajoso puesto que requirió un solo paso de síntesis y el rendimiento obtenido fue muy superior.

La metilación del 2,3,4-trimetoxifenol con sulfato de dimetilo y  $K_2CO_3$  en acetona a reflujo, permitió obtener 1,2,3,4-tetrametoxibenceno (71%), p.f. 87-88°C (HOLTON, 79; 88-89°C). En su espectro de IR no aparece la banda característica de tensión de O-H, pero sí a  $810\text{ cm}^{-1}$  la banda correspondiente a la flexión de anillo 1,2,3,4-tetrasustituido. La simetría del compuesto se observa en su espectro de R.M.N. que presenta tan solo 2 singletes correspondientes a grupos metoxilo a 3,65 y 3,69 y un solo singlete en la zona aromática a 6,35 ppm.

#### ACILACION EN ANHIDRIDO TRIFLUOROACETICO

Una vez obtenidos los sintones, se procedió a su acilación. Se comenzó ensayando la acilación en ATFA, ya que uno de los sintones presenta varios metoxilos en posición contigua, por lo que podían producirse desmetilaciones en las condiciones de acilación de Friedel Crafts.



Esquema I.5.1

En el primer paso se disolvió una mezcla equimolecular de ácido 2,5-dibenciloxibenzóico y 1,2,3,4-tetrametoxibenceno en anhídrido trifluoroacético. La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante periodos de tiempo variables, llegando hasta un tiempo de 4 semanas. No se observó reacción en ningún caso, sino que se recuperaron siempre los productos de partida inalterados.

Quizás la presencia del grupo benciloxi en orto respecto del grupo ácido pudiera representar un gran impedimento estérico a la formación del anhídrido mixto del ácido I20 y el anhídrido trifluoroacético, etapa inicial de las acilaciones promovidas por éste (HENNE, 53).

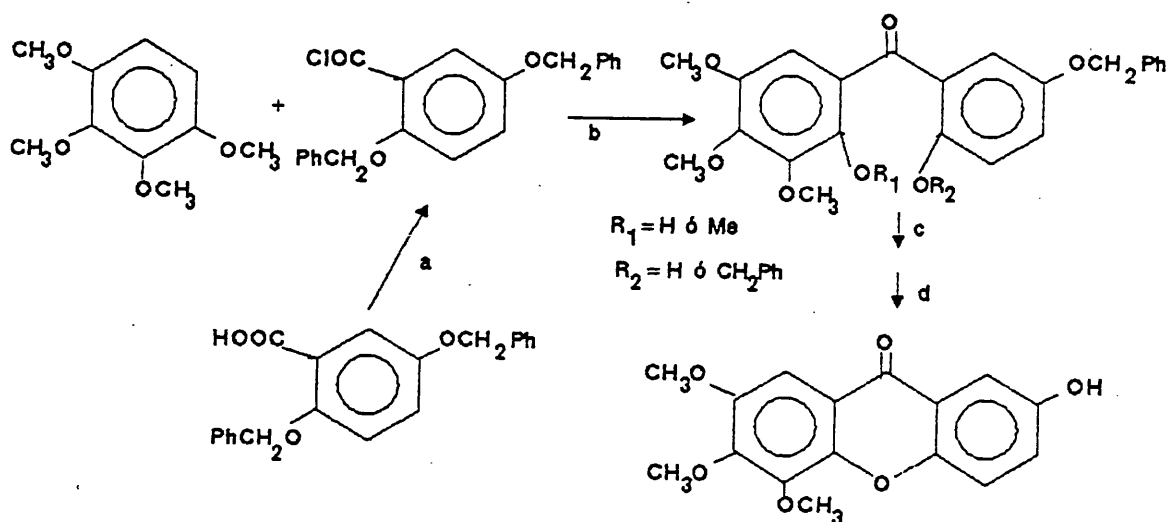
Para analizar esta hipótesis se sintetizó el ácido 5-benciloxi-2-metoxibenzóico, por metilación del 5-benciloxi-2-hidroxibenzoato de bencilo, obtenido como subproducto en la síntesis del 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo, seguida de saponificación.

Tratamiento del ácido 5-benciloxi-2-metoxibenzóico con 1,2,3,4-tetrametoxibenceno en anhídrido trifluoroacético durante 4 semanas condujo, como en el caso anterior, a la recuperación de ambos reactivos, sin que se apreciase el menor signo de reacción.

La falta de reactividad de los sustratos en la acilación con ATFA nos llevó al empleo de la acilación de Friedel y Crafts.

#### ACILACION EN LAS CONDICIONES DE FRIEDEL Y CRAFTS.

El 1,2,3,4-tetrametoxibenceno reacciona con varios cloruros de ácido, en presencia de  $AlCl_3$  y eter, para dar la correspondiente benzofenona (QUILLINAN, 73); por lo que era de esperar que el siguiente esquema nos permitiese obtener finalmente la ericoidina:



a) Cloruro Oxalilo

b)  $\text{AlCl}_3/\text{Eter}$ c)  $\text{Me}_4\text{NOH/Py}$ d)  $\text{H}_2 - \text{Pd/C}$ Esquema I.5.2

El cloruro del ácido 2,5-dibenciloxibenzóico fue obtenido por tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de oxalilo (OLANIYI, 73; GHOSAL, 74). El residuo obtenido fue tratado *in situ* con 1,2,3,4-tetrametoxibenceno y  $\text{AlCl}_3$  en éter, rindiendo la 2-hidroxi-5-benciloxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona con un rendimiento del 16%. Con vistas a mejorar dicho rendimiento se estudiaron numerosas condiciones comparando distintos tiempos de reacción. Se observó que los mejores resultados se obtenían con 1,5 horas de reacción a temperatura ambiente. Si se prolongaba el tiempo de reacción más de 2 horas, o si la mezcla era calentada a reflujo durante 1 hora, se obtenían mezclas complejas cuyo espectro de IR mostraba alto grado de desmetilación, y la presencia de diferentes ésteres. Con tiempos inferiores se recuperan en gran parte los productos de partida.

Aislamiento y purificación por cromatografía de columna del crudo de reacción, rindió un aceite amarillo que mostraba pureza cromatográfica y que fue identificado como 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona (16%) en base a sus datos espectroscópicos.

Su espectro de I.R. muestra tensión de  $\text{C}=\text{O}$  de benzofenona a  $1635 \text{ cm}^{-1}$ , flexión simétrica  $\text{C}-\text{H}$  de  $\text{O}-\text{CH}_3$  a  $1430$  y  $1410 \text{ cm}^{-1}$ , flexión  $\text{O}-\text{H}$  de fenol a  $1320 \text{ cm}^{-1}$ . La ausencia de banda de tensión de  $\text{OH}$  a  $3300 \text{ cm}^{-1}$  es acorde con la quelación intramolecular de una 2-hidroxibenzofenona (SCHEINMAN, 62),

lo que se ve confirmado por la baja frecuencia de la banda de tensión carbonílica.

Su espectro de  $^1\text{H}$  R.M.N. confirma la presencia de 4 señales atribuibles a grupos metoxilos, y de un solo grupo benciloxi así como la presencia de un hidroxilo en posición orto al carbonilo, en base a la señal a  $\delta$  11,71.

En su espectro de U.V, registrado en MeOH, se observan dos máximos de absorción característicos de benzofenonas (RAO, 70) a 264 y 367 nm. La naturaleza fenólica del compuesto se confirma por el efecto batocrómico producido por la adición de NaOMe. Del mismo modo, la adición de  $\text{AlCl}_3$  produce un desplazamiento mayor, debido a la formación de los complejos característicos de agrupaciones orto-hidroxycarbonílicas. La adición de HCl modifica ligeramente el espectro, lo que indica que el complejo, formado por el  $\text{AlCl}_3$ , es tan solo parcialmente estable en medio ácido, contrastando con la total estabilidad que muestran estos complejos en las 1-hidroxixantonas.

Su espectro de masas de alta resolución mostró un ión molecular a  $m/e$  424,148, siendo el calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7$  de 424,151. La pérdida de  $\text{OCH}_3$ , fragmentación que hemos observado es importante en las 2-hidroxi-2'-metoxibenzofenonas, conduce al ión de masa 393 (44%). El resto de las fragmentaciones confirman la estructura de este producto como 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona:

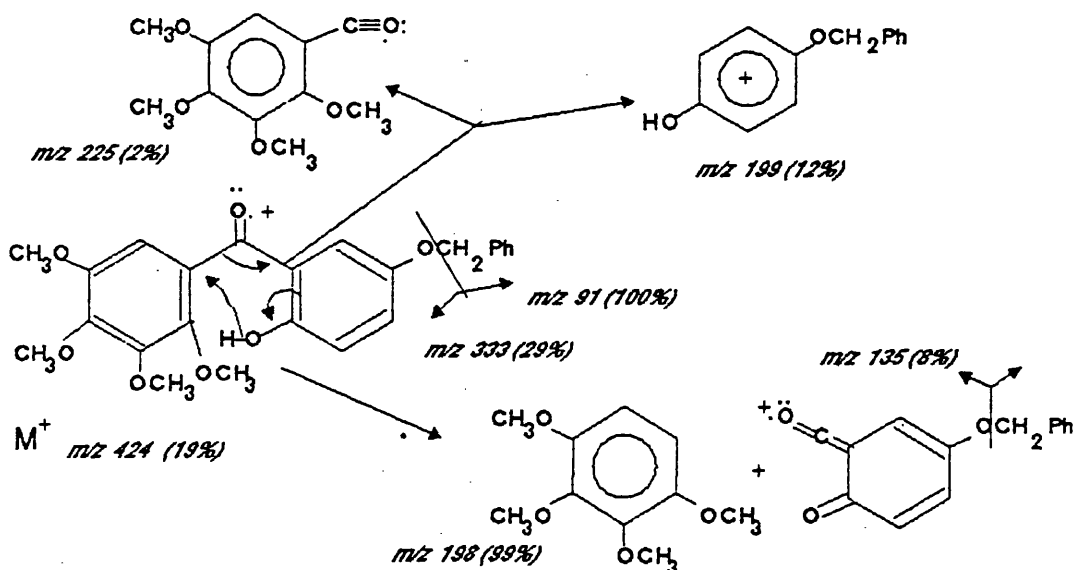


Figura I.5.2

La obtención de la 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona, en las condiciones de acilación empleadas, supone que la desalquilación promovida por el  $\text{AlCl}_3$  se produce principalmente sobre el grupo benciloxi y no, como era de esperar, sobre el grupo metoxilo en 2' (QUILLINANN, 72), que hubiera conducido a la benzofenona II4.

La ciclación de la 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona en medio básico conduce de forma inequívoca a la 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona, ya que la ciclación transcurre a través de la eliminación del grupo metoxilo en posición orto con respecto al carbonilo (BARTON, 58) (APPINON, 73).

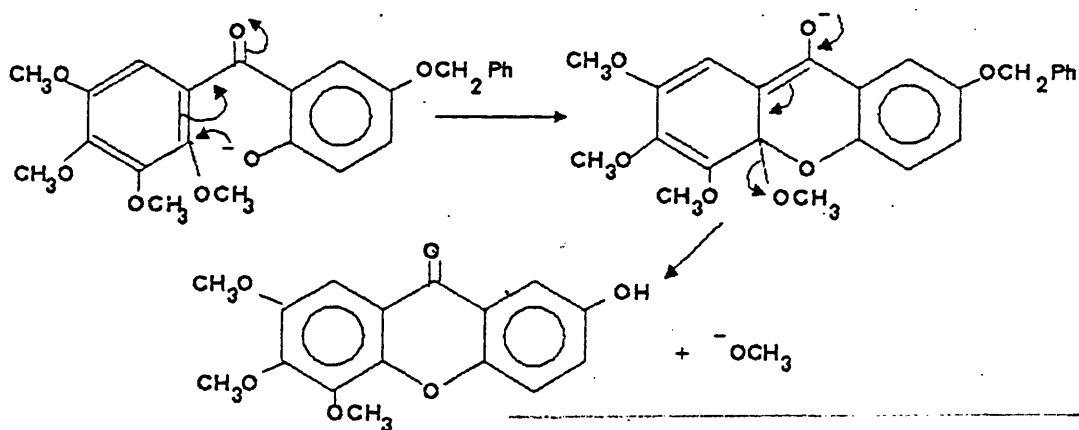


Figura I.5.3

De las diversas bases que pueden emplearse, se eligió el hidróxido de tetrametilamonio, ya que del estudio efectuado por Quillinann (QUILLINANN, 73) se infiere que proporciona los mejores rendimientos.

Así, por calentamiento a reflujo de la benzofenona y la base, en piridina durante 16 horas, y posterior purificación del crudo por cromatografía de capa fina preparativa, se obtuvo la 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona (83%).

Sus datos espectroscópicos concuerdan plenamente con la estructura asignada:

Su espectro de I.R. muestra las siguientes absorciones características: Ausencia de absorción debida a OH, tensión  $\text{C}=\text{O}$  a  $1645\text{ cm}^{-1}$ , vibración  $\text{C}=\text{C}$  de anillo aromático a  $1620$  y  $1480\text{ cm}^{-1}$  y flexión fuera del plano de anillo aromático

monosustituido a 740 y 700  $\text{cm}^{-1}$  debido al grupo benciloxi presente en la molécula.

La formación del esqueleto de xantona se ve confirmada por las bandas características a 1645 y 1620  $\text{cm}^{-1}$ , en su espectro de I.R., así como por las absorciones características (MESQUITA, 68) de su espectro de U.V a 240, 262, 285(h), 320 y 380 nm. Estas absorciones no sufren variación tras la adición de NaOMe, lo que confirma la ausencia de hidroxilos.

Su espectro de  $^1\text{H}$  R.M.N., registrado en  $\text{CDCl}_3$ , presenta dos singletes atribuibles a 3 metoxilos, lo que confirma la ciclación por eliminación de uno de ellos. La permanencia en la molécula del grupo benciloxi queda confirmada por las señales a 5,19 y 7.5 ppm.

El espectro de masas de alta resolución muestra el ión molecular a  $m/e$  392,127 $\pm$ 0,002 (8%), lo que confirma la fórmula molecular de  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6$ . También cabe destacar la importancia de la ruptura del grupo benciloxi, para dar tropilo, por lo que 91 es el pico base, así como la pérdida de CO, típica de xantonas (ARENS, 75).

Finalmente, la hidrogenólisis de la 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona (QUILLINANN, 72), permitió la desprotección del hidroxilo en posición 2 sin modificar el resto del esqueleto; se obtuvo así la 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona (92%).

La eliminación del grupo bencilo queda patente por la aparición de banda de OH en el espectro de I.R sobre 3200  $\text{cm}^{-1}$ , el desplazamiento batocrómico que sufren las bandas de su espectro de U.V. al añadir NaOMe y la ausencia de señal de metileno de grupo benciloxi, en su espectro de R.M.N. En éste aparece un singlete ancho a 9,98 ppm atribuible al H del hidroxilo. Por otro lado, su espectro de masas de alta resolución confirma la fórmula como  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$  y la ausencia de iones por pérdida de 17 ó 18 unidades de masa confirman la ausencia de grupos hidroxilo o metoxilo en posiciones 1 u 8 (BOWIE, 69).

El punto de fusión del producto sintetizado y el punto de fusión mixto, 204-206°C, coinciden con el del producto natural (CARDONA, 82; 205-206°C). Igualmente, los espectros de ambos son totalmente superponibles, lo que confirma

inequívocamente la estructura de la ericoidina como 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona.





## SINTESIS DE 1,3-DIHIIDROXI-5,6-DIMETOXIXANTONA

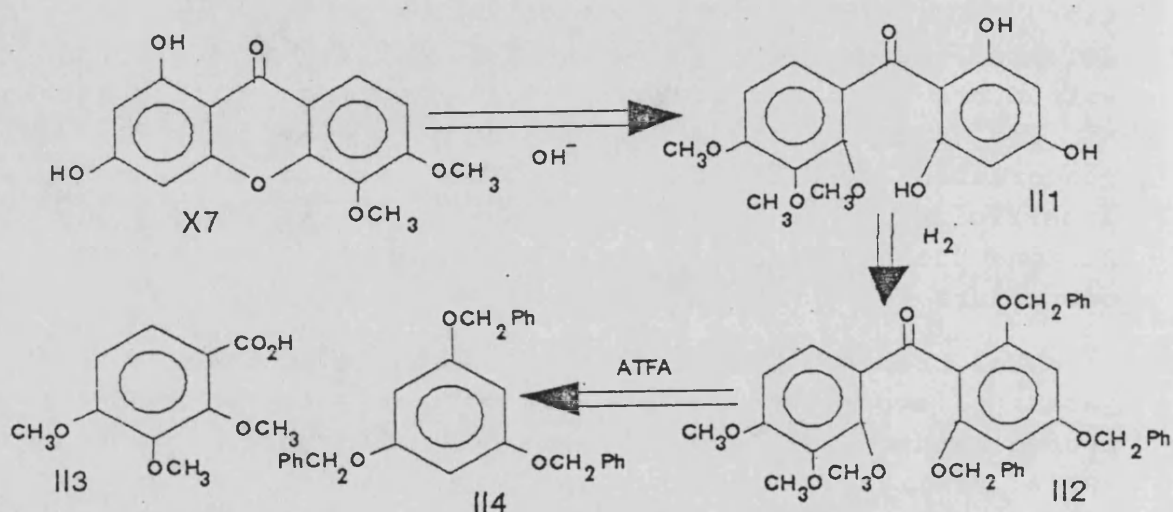
De entre las xantonas aisladas de *Centaurium linarifolium*, la síntesis de 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona (X7) resultaba de especial interés, ya que una publicación posterior (NAGEM, 86) describía el aislamiento de *Haploclatha leiantha* de una nueva xantona a la que se había asignado la estructura de 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona. Sin embargo ni los datos físicos ni espectrales descritos en ella concordaban con los de la xantona aislada de *Centaurium linarifolium*, por lo que resultaba interesante sintetizar la xantona con vistas a una elucidación definitiva de la estructura.

La presencia de varios metoxilos vecinales desaconsejaban el empleo del método de GSS. También se descartó el procedimiento de Ullman ya que el halogenoácido a emplear sería similar al empleado en el esquema I.1, y era así de esperar que presentase una baja reactividad.

Por todo ello se decidió acometer la síntesis a través de una benzofenona intermedia que podría ser obtenida, a partir de los sintones adecuados, por una acilación en ATFA (Esquema II.1) o de Friedel Crafts (Esquema II.2).

La presencia en la xantona a sintetizar de un hidroxilo y un metoxilo en posiciones equivalentes, 3 y 6 respectivamente, aconsejaban, igual que ocurría en el caso de la ericoidina, el empleo del grupo benciloxi como protector de aquellos hidroxilos que habían de quedar libres en la xantona final. Dada la conveniencia del empleo de sustratos lo más simétricamente sustituidos posible, con el fin de evitar productos secundarios y posibles vías que hagan inespecífica la reacción, pareció aconsejable partir del 1,3,5-tribenciloxibenceno.

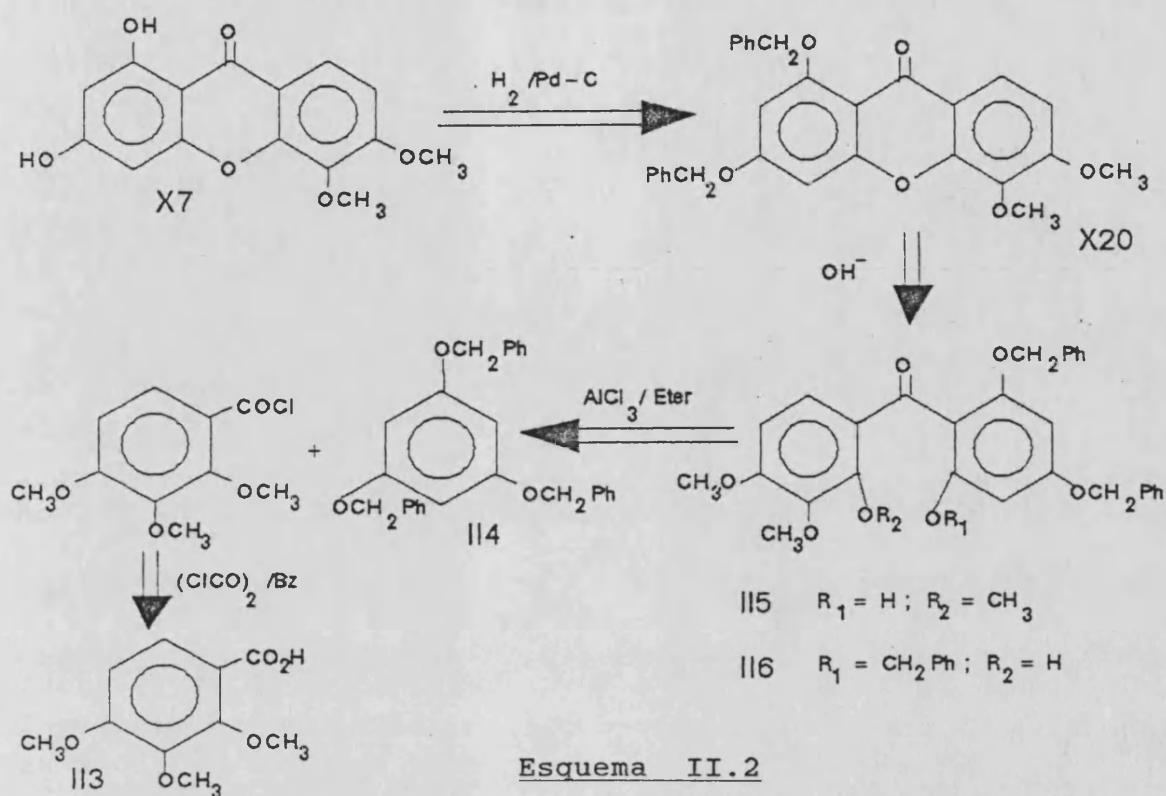
Siguiendo el esquema II.1, la xantona X7 podría ser obtenida por ciclación, con hidróxido de tetrametilamonio, de la 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona (II1), y ésta a su vez por hidrogenólisis de la 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona (II2). Esta última podría ser obtenida por acilación en ATFA del ácido 2,3,4-trimetoxibenzóico (II3) y el 1,3,5-tribenciloxibenceno (II4). La elección de estos sintones presenta la ventaja de que la obtención de II4 se encuentra descrita (HARRIS, 76) y II3 es un producto comercial.



Esquema II.1

En el caso de que fallase la acilación en ATFA, se podrían emplear las condiciones de acilación de Friedel y Crafts (Esquema II.2). En este caso la desprotección de los hidroxilos podría realizarse en el último paso, de modo que X7 se obtendría por hidrogenólisis de la 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona (X11). Esta podría obtenerse por ciclación de la benzofenona II5, la cual se obtendría por reacción de II4 con el cloruro del ácido II3, con tricloruro de aluminio en éter.

En la acilación propuesta cabe la posibilidad de obtener dos benzofenonas, II5 por desalquilación del grupoenciloxi o II6 por desmetilación del metoxilo. Basandonos en la experiencia adquirida en el desarrollo del esquema I.5, era de esperar que se obtuviese la primera, ya que en las condiciones de acilación, el grupoenciloxi se rompe con mayor facilidad.



### DESCRIPCION DEL ESQUEMA II.1

De los dos esquemas propuestos, se intentó el II.1 en primer lugar, ya que en las condiciones de acilación de Friedel y Crafts era de esperar que se produjesen desmetilaciones no deseadas. A esto cabía añadir la incertidumbre con respecto a la benzofenona que se obtendría, con el riesgo de que se obtuviesen mezclas. Además, en el caso de que se obtuviese la benzofenona II6 podría ocurrir que una benzofenona de éste tipo no sufriese la ciclación intramolecular en medio básico que nos condujese a la xantona.

Como la acilación en ATFA no podía emplearse en todos los sustratos, como ya comprobamos en los esquemas I.4 y I.5, realizamos una prueba previa en la que comprobamos que el ácido 2,4,6-trimetoxibenzoico reacciona satisfactoriamente en ATFA, con el 1,3,5-trimetoxibenceno para dar la 2,2',4,4',6,6'-hexametoxibenzofenona con un 92% de rendimiento. De ello inferimos que cabía esperar que los derivados de la floroglucina, como II4, reaccionasen adecuadamente en ATFA.

### OBTENCION DE LOS SINTONES.

Para la obtención del 1,3,5-tribenciloxibenceno no podía emplearse el método general de bencilación con bromuro de bencilo en acetona anhidra. En estas condiciones el producto obtenido sufría una alquilación debida al bromuro de bencilo conduciendo a mezclas del 1,3,5-tribenciloxibenceno con los productos resultantes de la introducción de uno, dos e incluso tres grupos bencilo en el anillo aromático, como demuestra la complejidad de su espectro de R.M.N. y la aparición de iones moleculares, en su espectro de masas, a m/e 666, 576, 486, además del correspondiente a II4 a m/e 396.

Finalmente se obtuvo el 1,3,5-tribenciloxibenceno, con un 67% de rendimiento, por reacción de la floroglucina con cloruro de bencilo en HMPA a 80°C (HARRIS, 76).

Aunque el ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico es un producto comercial, nosotros lo obtuvimos por oxidación con  $\text{KMnO}_4$  del 2,3,4-trimetoxibenzaldehído, obtenido a su vez tal como se describe en el esquema I.5.

### ACILACION EN ATFA.

La 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona fue obtenida por reacción del ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico con 1,3,5-tribenciloxibenceno disueltos en diclorometano y en presencia de anhídrido trifluoroacético. El producto, tras cristalización de hexano-eter, se obtuvo con un 60% de rendimiento.

Se confirmó la estructura del compuesto obtenido, como 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona, por el estudio de sus datos espectroscópicos:

La formación de una benzofenona queda confirmada por la banda a  $1640 \text{ cm}^{-1}$  de su espectro de I.R.. La ausencia de bandas características de hidroxilo en su espectro de I.R., así como la ausencia de señales por encima de 10 ppm en su espectro de R.M.N., confirman la ausencia de grupos hidroxilo, tanto libres como quelados. La presencia de 3 grupos benciloxi queda confirmada por los singletes a 4,97 y 5,02 ppm, con una integración total correspondiente a 6 H,

de su espectro de R.M.N., en el que también se observan 3 singletes a 3,51, 3,78 y 3,90 ppm correspondientes a los 3 grupos metoxilo de la molécula. Finalmente, el espectro de masas de alta resolución confirma la fórmula molecular del compuesto como  $C_{37}H_{34}O_7$ , que corresponde a la estructura propuesta.

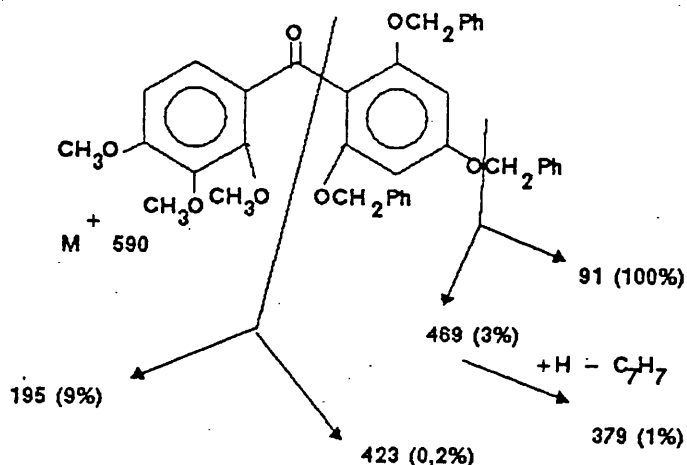


Figura II.1

Continuando con el esquema propuesto, se sometió a hidrogenolisis la 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona, que resultó ser muy insoluble en EtOH y en este disolvente no dio buenos resultados. Empleamos pues, acetato de etilo como disolvente (BACCHI, 67; KNIGHT, 66) y Pd sobre carbón al 5% como catalizador. Se obtuvo así la 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona con un 59% de rendimiento.

En su espectro de I.R. se observa la aparición de bandas características de hidroxilo a  $3240\text{ cm}^{-1}$ , así como una disminución del número de onda de la banda correspondiente a tensión del carbonilo de  $1640$  a  $1620\text{ cm}^{-1}$ , que indica quelación de éste con un hidroxilo en orto. Cabe destacar en su espectro de R.M.N., la desaparición de señales debidas al metileno de grupoenciloxi entre 4,5 y 5,5 ppm, así como que se mantienen las señales correspondientes a los 3 grupos metoxilo. También podemos observar que los hidrógenos en posiciones 3 y 5 se presentan como un multiplete, lo que indica la no equivalencia de ambas posiciones, tal vez debido a una diferencia entre el hidroxilo que se encuentra quelado, con el carbonilo, y el que no; ya que la integración de la señal correspondiente a hidroxilo quelado a 10,7 ppm corresponde a un solo protón.

Su espectro de masas de alta resolución muestra un pico base a  $m/e$   $298,070 \pm 0,003$  correspondiente a la pérdida de 31 unidades de masa respecto al ion molecular, que también aparece a 320, aunque con una abundancia del 1,08%. El cálculo de la masa molecular correspondiente a la fórmula  $C_{16}H_{16}O_7 - OCH_3 = 289,071$ , corresponde a la obtenida por pérdida de un metoxilo por parte del ion molecular. Este comportamiento lo hemos observado también en los espectros de masas correspondientes numerosas 2-hidroxi-2'-metoxibenzofenonas y podría corresponder a una ciclación intramolecular con pérdida de  $OCH_3$  que daría lugar a la correspondiente xantona protonada. La elevada proporción del ion  $M^+ + 1$  en los espectros de masas de xantonas confirma esta posibilidad.

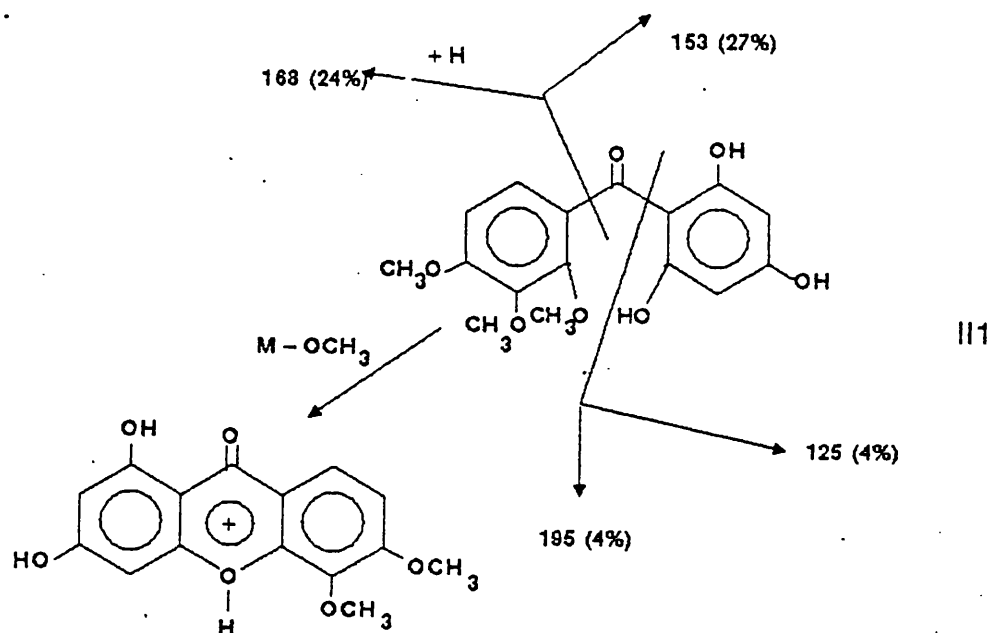


Figura II.2

La ciclación de la 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona por calentamiento a reflujo con hidróxido de metilamonio en mezclas de piridina-agua, rindió 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona con un 38% de rendimiento.

Diferentes intentos de ciclación, no lograron mejorar el rendimiento, obteniéndose en todos los casos abundante producto de descomposición.

Una posible explicación del bajo rendimiento en la reacción de ciclación, contrariamente a los resultados obtenidos en la ciclación de otras 2-hidroxi-2'-metoxibenzofenonas, es que la reacción transcurre por sustitución

nucleofílica intramolecular por un ión fenóxido situado necesariamente en 2 ó en 6 (APSIMON, 73), y en la 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona la ionización del hidroxilo en 4, posiblemente más ácido, competirá con la formación del fenóxido en 2 ó 6. Esta ionización indeseada puede conducir a la formación de multitud de subproductos y, en consecuencia, a una disminución del rendimiento.

Por otra parte el compuesto presenta una gran tendencia a la oxidación, como se comprobó por medio de varios experimentos posteriores, en los que se sometió la 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona a una reacción de ciclación en medio neutro por calentamiento a reflujo en acetona con cantidades catalíticas de agua, que condujo a 2,6-dimetoxi-p-benzoquinona tras 7 horas a reflujo, sin que fuera posible detectar el producto derivado de la oxidación del otro anillo de la benzofenona, lo que indica la facilidad de oxidación de ésta.

Esta posibilidad de efectuar ciclaciones por eliminación de metanol en medio neutro, la habíamos observado ya en el esquema III.5, donde el tratamiento con acetona a reflujo de la 2,6,2'-trihidroxi-4',5',6'-trimetoxibenzofenona rindió la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona.

La 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona obtenida mostró un p.f. variable dependiendo del disolvente de cristalización. Finalmente recristalizado de acetona anhidra, mostró un p.f. 275-277°C.

La muestra auténtica de la xantona aislada de *Centaurium linarifolium*, fue recristalizada de acetona anhidra presentando un p.f.=273-276°C. Su punto de fusión mixto con producto de síntesis, no mostró depresión. Por otro lado, los datos espectroscópicos de esta xantona con los de la obtenida por síntesis resultaron del todo concordantes, lo que confirmó la estructura de la xantona natural como 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona.

La estructura propuesta fue definitivamente confirmada por síntesis de la misma empleando el Esquema II.2 y por metilación con diazometano, que rindió 1-hidroxi-3,5,6-trimetoxixantona (68%), cuyo p.f 179-180°C y datos espectroscópicos fueron del todo concordantes con los descritos para esta misma xantona sintetizada por Quillinan (QUILLINAN, 73).



### DESCRIPCION DEL ESQUEMA II.2.

Aunque el esquema II.1 nos permitió obtener la 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona, decidimos intentar la otra vía de síntesis con el fin de intentar mejorar el rendimiento.

Cabe esperar mejores rendimientos en el esquema II.2 ya que los principales problemas en el esquema anterior surgieron al efectuar la ciclación en medio básico, tras desproteger todos los hidroxilos, en tanto que en este segundo esquema la desprotección total se efectúa en el último paso.

Los sintones empleados coinciden con los del esquema anterior, lo que simplifica su síntesis.

Por otra parte el desarrollo del esquema II.2 nos permitiría comprobar la mayor labilidad de los grupos benciloxi frente a metoxi en las acilaciones de Friedel y Crafts, circunstancia ya observada en la síntesis de la Ericoidina (Esquema I.5).

### ACILACION DE FRIEDEL Y CRAFTS.

Se procedió en primer lugar a transformar el ácido 2,3,4-trimetoxibenzóico, obtenido como se describe en el esquema II.1, en su cloruro de ácido por la acción del cloruro de oxalilo en benceno.

Tras eliminación del disolvente y del exceso de reactivo, el residuo se trató *in situ* con éter anhidro, tricloruro de aluminio y 1,3,5-tribenciloxibenceno, sintetizado tal como se describe en el esquema II.1. Tras 2,5 horas a temperatura ambiente se obtuvo un aceite (41%) que mostraba una sola mancha en cromatografía de capa fina. Su I.R. correspondía con el de una benzofenona con una banda de carbonilo entre 1600 y 1625  $\text{cm}^{-1}$ . La desacostrumbrada amplitud de esta banda, hacía pensar en la presencia de, al menos, dos benzofenonas diferentes. Su espectro de R.M.N. confirmó este punto, permitiendo además, por aplicación de las reglas de Nathan (NATHAN, 70), determinar que el aceite estaba compuesto por un 70% de 4,6-dibenciloxi-2-hidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona (II5) y un 30% de 2',4',6'-tribenciloxi-2-hidroxi-3',4'-dimetoxibenzofenona (II6).

Así, la benzofenona II5 presenta 3 señales debidas a metoxilo a  $\delta$  3,57, 3,67 y 3,80 ppm, distinguibles por su mayor integración relativa, mientras que la benzofenona II6 presenta 2 señales de metoxilo a  $\delta$  3,60 y 3,65. El total de la integración de las señales entre 3,57 y 3,67 ppm es de 51 mm, mientras que la integración correspondiente a la señal a  $\delta$  3,80 es de 18 mm. Esta última señal está lo suficientemente alejada de las otras para considerar que el valor de la integración es atribuible a esa única señal, por lo cual, si llamamos B5 y B6 al valor de la integración correspondiente a un solo protón de las benzofenonas II5 y II6 respectivamente, podemos aplicar el siguiente sistema:

$$18 = 3 B5 \quad \text{y} \quad 51 = 6 B5 + 6 B6.$$

De donde se deduce que  $B5 = 6$  y  $B6 = 2,5$ , y en consecuencia la razón molar debe ser  $X_5 = 0,71$  y  $X_6 = 0,29$ .

La integración, correspondiente al resto de señales del espectro es concordante con esta relación molar. En concreto la señal a 6,23 se presenta como un doblete con J 2,2Hz, correspondiente a un acoplamiento entre dos protones en posición meta, que debe corresponder a la benzofenona II5, ya que la II6 al tener ese anillo simétricamente sustituido debe presentar un solo singlete para los protones en 3 y 5, como en realidad ocurre, a 6,03. Esta señal se solapa con la correspondiente al H 5 de II5. Aplicando los mismos cálculos que anteriormente, se obtiene:

$$5,5 = B5 \quad \text{y} \quad 11 = B5 + 2 B6$$

De donde  $X_5 = 0,67$  y  $X_6 = 0,33$ . Estos valores teniendo en cuenta el margen de error, coinciden con los obtenidos anteriormente y pueden redondearse a 0,7 y 0,3 respectivamente.

Vemos que en este caso, la desalquilación producida por el  $AlCl_3$  afecta principalmente al grupo benciloxi, aunque el metoxilo en posición 2 también resulta afectado. Esto se debe posiblemente a que está situado en posición orto a otro grupo metoxilo, con lo que estará doblemente quelado a aluminio y, en consecuencia resultará más fácilmente atacado. Como vimos en el esquema I.5, la acilación del cloruro del ácido 2,5-dibenciloxibenzóico con el 1,2,3,4-tetrametoxibenceno da lugar casi exclusivamente a la 5-

benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona, resultado de la desalquilación del grupo benciloxi en posición 2.

Ambos casos conducen a pensar que el grupo benciloxi resulta más lábil en las condiciones de acilación de Friedel y Crafts que un grupo metoxilo en orto a un carbonilo y a otro metoxilo. En el caso del esquema I.5 esta desalquilación preferente de los grupos benciloxi se combina con el hecho de que los anillos con estructura derivada de la hidroquinona son los que sufren preferentemente la desalquilación (QUILLINANN, 73), con lo que solo se observa el producto de pérdida de grupo benciloxi.

Una vez determinada la composición del aceite obtenido y puesto que no fue posible su purificación, se decidió realizar una prueba preliminar para comprobar si la ciclación en medio básico era aplicable a 2'-benciloxi-2-hidroxi-benzofenonas, ya que no encontramos antecedentes bibliográficos al respecto. Para ello, se sometió una muestra de la mezcla de II5 y II6 obtenida a la reacción de ciclación. De producirse la reacción, ambas benzofenonas debían conducir a una única xantona.

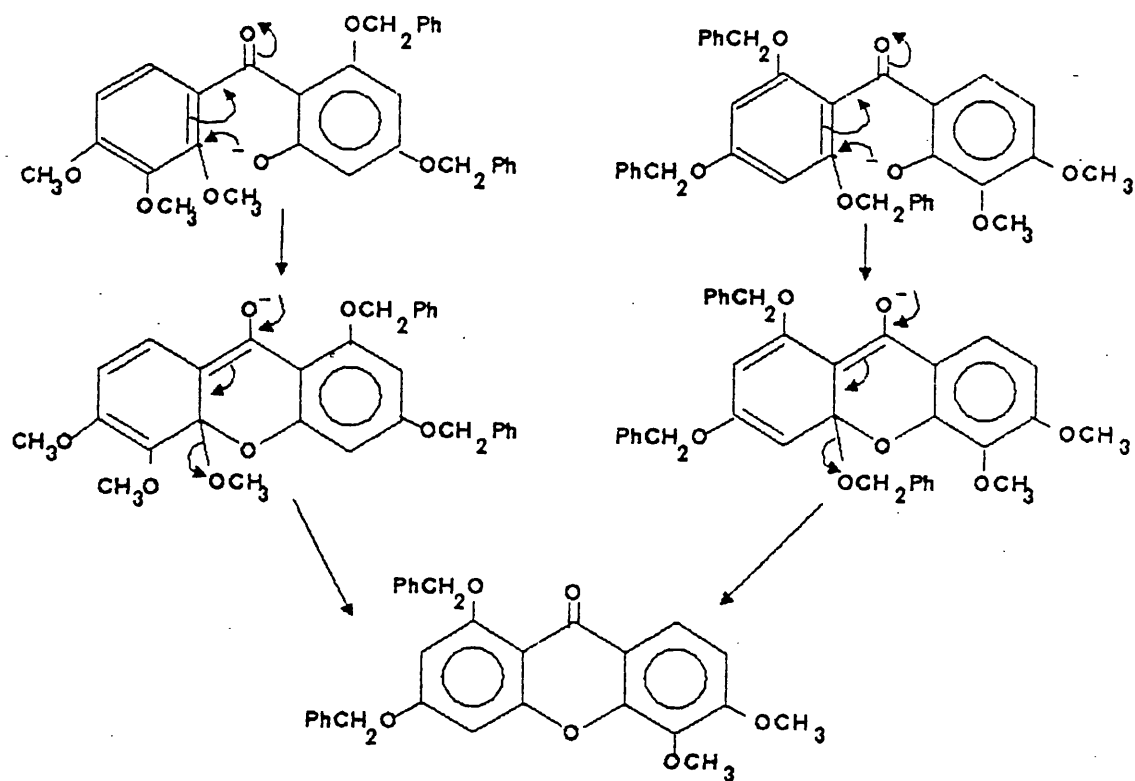


Figura II.3

Efectivamente, tratamiento de la mezcla de benzofenonas con hidróxido de tetrametilamonio en piridina-agua, rindió un solo producto, que fue identificado como 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona (X11), no encontrándose restos de productos de partida, con ello confirmamos la posibilidad de la obtención de xantonas a partir de 2'-benciloxi-2-hidroxibenzofenonas por calentamiento en medio básico.

Esta ciclación, efectuada con dos de los hidroxilos protegidos, tuvo un rendimiento del orden del 85%, acorde con los obtenidos en la ciclación de otros sustratos. Este dato confirma que el bajo rendimiento de la etapa de ciclación en el esquema II.1 no se debe a la sustitución del sustrato en sí, sino a la presencia varios hidroxilos libres en dicha etapa.

La 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona mostró un p.f. de 182-183°C. Su espectro de I.R. mostró las bandas típicas de xantonas a 1665, 1625 y 1605  $\text{cm}^{-1}$  y ausencia de bandas correspondientes a hidroxilo. Esta observación unida a la ausencia de señales por encima de 10 ppm en el espectro de R.M.N., descarta la presencia de hidroxilos, tanto libres, como quelados con el carbonilo. Aparecen así mismo bandas de monosustitución aromática a 740 y 700  $\text{cm}^{-1}$ , que indican la presencia de grupos benciloxi.

En su espectro de R.M.N., se observan las señales debidas a dos metoxilos a  $\delta$  3,97 y 4,00, así como las debidas a los metilenos de los grupos benciloxi a  $\delta$  5,12 y 5,22. La presencia de dos dobletes a  $\delta$  6,48 y 6,68 ppm con J 1,9Hz, confirman la sustitución 1,3 de uno de los anillos de la xantona, mientras que los protones situados en el otro anillo, se presentan como dobletes, con constante de acoplamiento típica de acoplamiento orto. Esto confirma la sustitución 5,6 del otro anillo, ya que no hay otra posibilidad teniendo en cuenta los sustratos empleados y las reacciones a las que se han sometido.

Su espectro de U.V, registrado en EtOH, muestra 3 bandas, típicas de compuestos xantónicos, a 210, 246 y 406 nm. La no modificación de este espectro al añadirle metóxido sódico, confirma la ausencia de hidroxilos libres.

Su espectro de masas muestra un ión molecular a  $468,153 \pm 0,005$ , acorde con la fórmula molecular propuesta de  $C_{29}H_{24}O_6$  (468,1566).

La hidrogenolisis de X11 en etanol a  $60^\circ\text{C}$ , rindió principalmente (54%) la 1-hidroxi-3-benciloxi-5,6-dimetoxixantona, como demuestra la ausencia de tensión de OH en su espectro de I.R. y las señales a  $\delta$  5,16 y 13,04 ppm, de su espectro de R.M.N., atribuibles a un metileno de grupo benciloxi y a un hidroxilo, quelado a carbonilo, respectivamente. La presencia de un solo grupo benciloxi en la molécula queda definitivamente establecida por su espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ . En éste se aprecia una sola señal a  $\delta$  70,7 correspondiente a un carbono secundario, como se deduce del espectro registrado mediante la técnica DEPT.

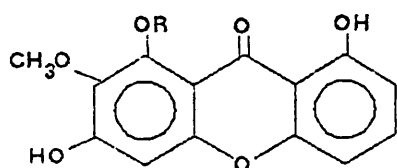
La hidrogenolisis de X11 en etanol tan solo rindió un 20% de X7, debido tal vez a que X11 resulta insoluble en ese disolvente. Por esta razón se realizó la hidrogenolisis en acetato de etilo, en el que X11 resulta soluble. De este modo se obtuvo la 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona con un rendimiento del 85%. Mostró unas propiedades físicas y espectrales del todo concordantes con las del producto obtenido según el esquema II.1.

Este segundo esquema permitió mejorar el rendimiento respecto al primero, pasando de un rendimiento global del 12% en el primer caso a un 33% en el segundo.

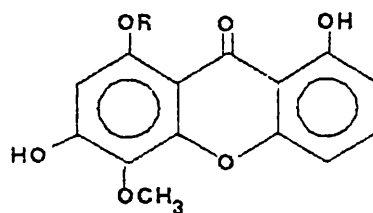
Por otra parte, la obtención del mismo producto por ambas vías, aleja toda posible duda acerca de la estructura de la xantona obtenida. Por tanto al no coincidir sus propiedades con las del producto obtenido de *Hapoclatha leiantha* resulta obligado reconsiderar la estructura propuesta para este último.

SINTESIS DE XANTONAS 1,2,3,8- Y 1,3,4,8-  
TETRAOXIGENADAS

De *Centaurium linarifolium* se aislaron dos nuevas xantonas a las que se asignó las estructuras alternativas de 1,3,8-trihidroxi-2-metoxi (X18) ó 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona (X8) y 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxi (X23) ó 1,6-dihidroxi-5,8-dimetoxixantona (X34) respectivamente. Se aisló una cantidad muy pequeña de ambas, lo que impidió la obtención de derivados que permitiesen una elucidación total de la estructura.



X18 R = H  
X23 R = CH<sub>3</sub>



X8 R = H  
X34 R = CH<sub>3</sub>

Para dilucidar la estructura de ambas se requería la síntesis de las 4 estructuras posibles. Observamos que dos de las estructuras poseen sustitución 1,2,3,8 (tipo A) y las otras dos 1,3,4,8 (tipo B). El estudio de la síntesis de todas estas estructuras, íntimamente relacionadas, se realizó de modo conjunto y ha sido incluido en el presente esquema III.

El requisito sintético era la obtención de modo inequívoco de xantonas con la sustitución 1,2,3,8 y 1,3,4,8, puesto que resulta muy difícil distinguir estas estructuras por métodos espectroscópicos.

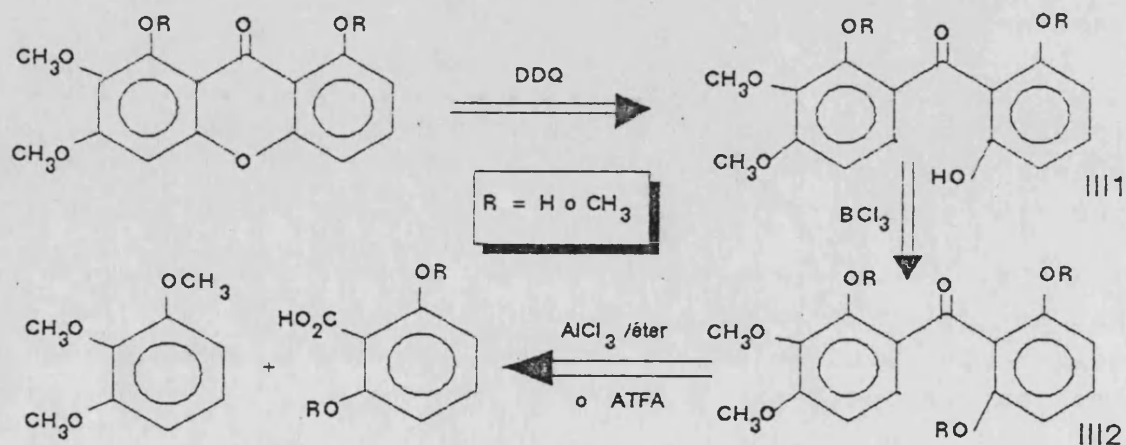
De los diferentes métodos de síntesis se rechazó el método de G.S.S que tiene como inconvenientes principales: generalmente rinde bajos rendimientos, como ya indicamos en los antecedentes bibliográficos; son frecuentes las desmetilaciones. Se producen pues mezclas de xantonas como productos de la reacción. Por otro lado, la aplicación de este

método a las xantonas que pretendemos obtener resulta especialmente desaconsejable como demuestra la reacción de G.S.S entre el ácido 2,6-dihidroxi benzoico y el 2,6-dimetoxi-1,4-dihidroxi benceno (MARKHAM,65), que rindió dos productos, identificados como 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona (X9) y 1,4,8-trihidroxi-3-metoxixantona, con rendimientos que no superaron el 4%. Además, cabe destacar que se obtienen dos xantonas pertenecientes a las dos estructuras mencionadas, por lo que este método no permite diferenciar de forma inequívoca entre ambas estructuras.

El método de Ullman quedó descartado al requerir elevadas temperaturas de reacción y tiempos largos. Por otra parte, experiencias anteriores (Esquema I.1) desaconsejaban este método para sustratos muy metoxilados.

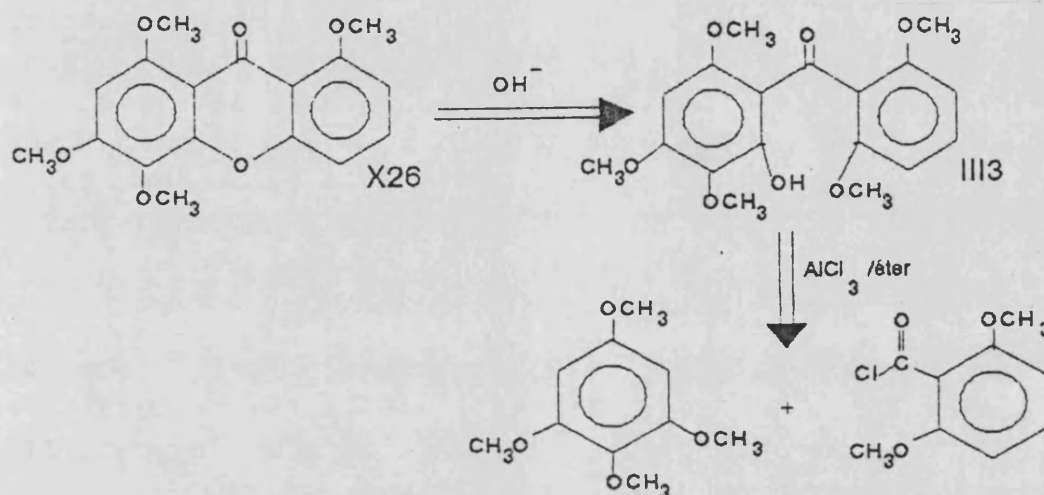
Una vez descartados estos dos métodos, resta entre los ampliamente usados, la síntesis a través de benzofenonas. Estas podrían obtenerse bien mediante acilación de Friedel y Crafts o bien en anhídrido trifluoroacético.

La obtención de las xantonas tipo A podría efectuarse por metilaciones y desmetilaciones selectivas de la 1-hidroxi-2,3,8-tetrametoxixantona (X12) o de la 1-hidroxi-6,7,8-tetrametoxixantona (X13). La presencia en estas xantonas de un metoxilo en posición 2, permite su obtención mediante acoplamiento oxidativo de 2-hidroxi-3'-metoxibenzofenonas (III1). Estas podrían ser obtenidas mediante acilación de ácidos benzoicos 2,6-disustituídos sobre el 1,2,3-trimetoxibenceno y posterior tratamiento, de la benzofenona obtenida (III2), con tricloruro de boro con el fin de asegurar la presencia de los dos hidroxilos en posiciones 2 y 2'.



Esquema III.1

Una posibilidad para la obtención de X8 y X34, consistía en la realización de desmetilaciones selectivas de la 1,3,4,8-tetrametoxixantona (X26). Esta podría obtenerse por ciclación en medio básico de la 2-hidroxi-2',3,4,6,6'-pentametoxibenzofenona (III3). La obtención de III3 podría realizarse por acilación de Friedel Crafts del cloruro del ácido 2,6-dimetoxibenzóico sobre el 2,3,4,5-tetrametoxibenceno, tal como se describe en el esquema III.2:

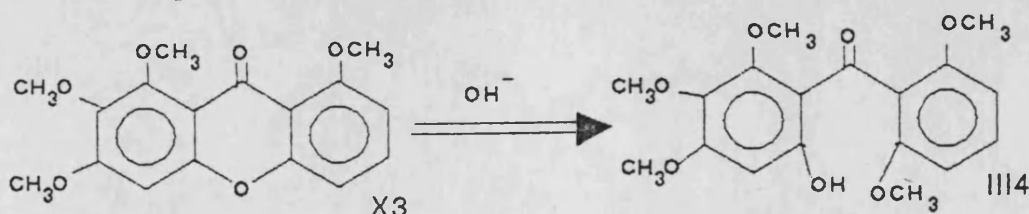


Esquema III.2

Ambos esquemas presentan la ventaja de partir de sustratos comerciales, o ya obtenidos mediante otros esquemas; y permitirían la obtención de xantonas de ambos tipos.

También caben otras posibilidades para la síntesis de xantonas tipo A y B.

La xantona X18 podría obtenerse, tal como se detalla en el desarrollo del esquema III.3, por desmetilaciones selectivas de la 1,2,3,8-trimetoxixantona (X3). La xantona X3 podría ser obtenida por ciclación de la 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona (III4).



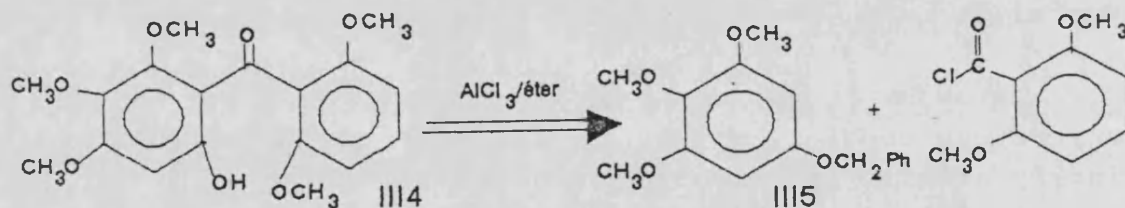
Esquema III.3

Para la obtención de III4 cabía la posibilidad de dos esquemas alternativos, el III.3.1 y el III.3.2.



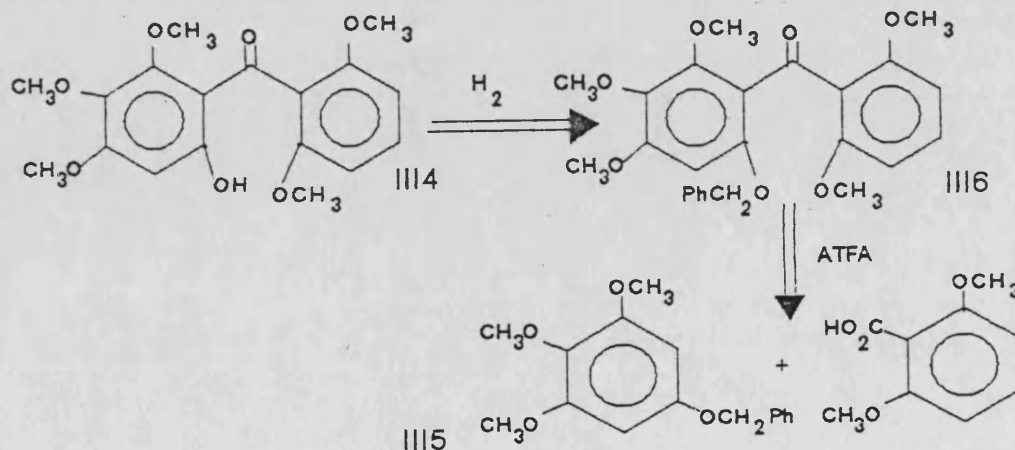
Aunque III4 podría ser obtenida por acilación de Friedel Crafts del cloruro del ácido 2,6-dimetoxibenzoico sobre el 3,4,5-trimetoxifenol, por un procedimiento similar al empleado por Ghosal y col. (GHOSAL, 74), el rendimiento sería posiblemente muy bajo. Por ello nosotros preferimos emplear este sustrato con el hidroxilo protegido en forma de grupo benciloxi. La elección de este grupo protector se basa en que resulta más fácilmente desalquilado en las condiciones de Friedel y Crafts, como ya observamos en el desarrollo del esquema I.5 y II.2. Por otra parte la presencia o ausencia del grupo benciloxi puede quedar confirmada fácilmente por R.M.N., ya que los protones del metileno de grupo benciloxi, presentan un singlete entre 5 y 5.5 ppm, una zona en la que las metoxibenzofenonas no presentan ninguna señal. De este modo la posición del grupo hidroxilo que se produce queda claramente fijada.

Era así de esperar que la acilación del ácido 2,6-dimetoxibenzoico sobre el 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno (III5), rindiere principalmente la benzofenona buscada III4, tal como se indica en el esquema III.3.1



Esquema III.3.1

III4 también podría ser obtenida por hidrogenólisis de III6, obtenida a su vez por acilación del ácido 2,6-dimetoxibenzoico y III5, en anhídrido trifluoroacético.



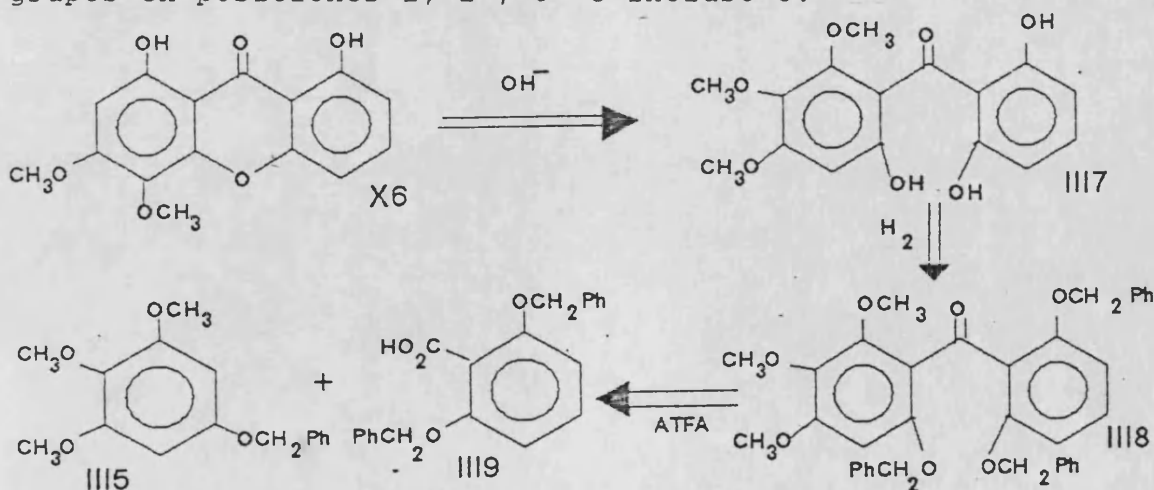
Esquema III.3.2

La secuencia sintética reflejada en el esquema III.2 para la síntesis de xantonas tipo B, presentaba el inconveniente de que la acilación propuesta podía conducir a una benzofenona distinta de la esperada, por lo que se pensó en una vía totalmente inequívoca. En ésta las xantonas 1,3,4,8-tetrasustituídas podrían ser obtenidas (Ver esquemas III.4.1 y III.4.2) por metilaciones y desmetilaciones selectivas de la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6). La preparación de X6 podría efectuarse por ciclación en medio básico de la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona (III7). A su vez III7 debería obtenerse por hidrogenólisis de la benzofenona correspondiente con los hidroxilos en las posiciones 2,2' y 6' protegidos como grupos benciloxi, es decir la 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona (III8)

La benzofenona III7 también podría resultar a partir de III4 por desmetilación selectiva de grupos metoxilo en orto a carbonilo, pero se desechó esta posibilidad ya que el metoxilo en posición 6 también resultaría desmetilado.

Para la obtención de III8 podría emplearse la acilación del ácido 2,6-dibenciloxibenzoico (III9) sobre III5, en ATFA.

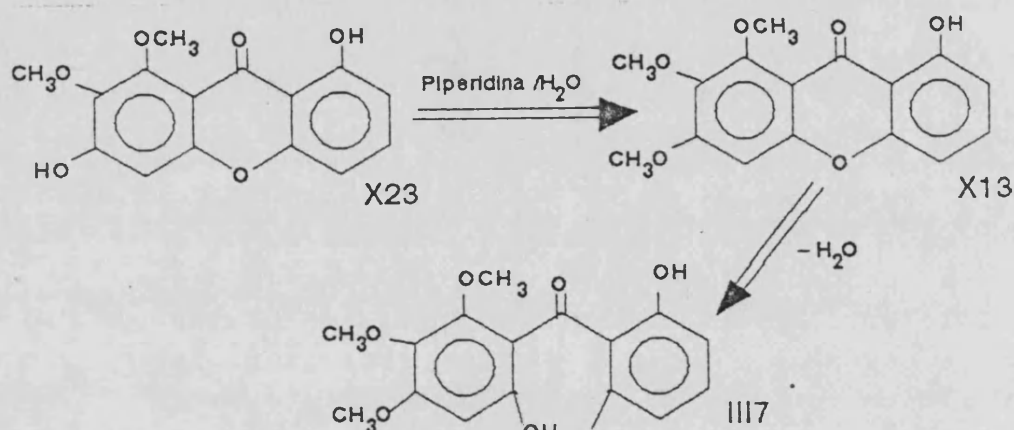
Se descartó el empleo de la acilación de Friedel Crafts, ya que podría conducir a mezclas de las diferentes benzofenonas como resultado de la desmetilación de los grupos en posiciones 2, 2', 6' e incluso 6.



Esquema III.4

Finalmente cabe destacar que la benzofenona III7 obtenida en el esquema anterior también permite la obtención, de forma inequívoca de xantonas con sustitución

1,2,3,8. Así, la deshidratación de III7 conduciría a la 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona (X13), según se detalla en el esquema III.5. Este esquema presenta la ventaja de conducir a una xantona con un hidroxilo en el anillo menos sustituido, tal como se requiere para la síntesis de X23. Esta xantona podría ser obtenida a partir de X13 por desmetilación selectiva de la posición para la carbonilo mediante calentamiento a reflujo en mezcla de piperidina-agua.



Los pasos finales de todos los esquemas están basados en la desmetilación selectiva que sufren los grupos metoxilo en posición para al carbonilo de la xantona, cuando ésta es tratada a reflujo con disolución acuosa de piperidina (QUILLINANN, 73) (JACKSON, 68), así como en la desmetilación selectiva de los metoxilo situados en orto al carbonilo con tricloruro de boro en diclorometano (DEAN, 66) (QUILLINANN, 73).

La desmetilación de aquellos metoxilos situados en posición 3 del anillo de xantona está basada en la menor basicidad del fenóxido producido tras el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la piperidina sobre el grupo metilo.

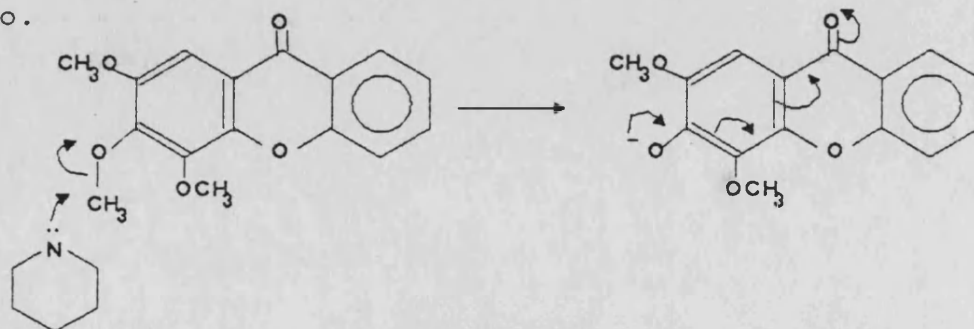


Figura III.1

La mayor acidez de los hidroxilos situados en posición 3 se pone de manifiesto en el desplazamiento batocrómico que se produce, en el espectro de U.V. de 3-hidroxixantonas, tras la adición de acetato sódico.

La desmetilación provocada por el tricloruro de boro se basa en los quelatos que forma éste con el grupo carbonilo y los átomos de oxígeno de los metoxilos situados en otro a aquel. Estos quelatos facilitan el ataque por parte de un nucleófilo del medio al grupo metilo, con la consiguiente rotura del enlace carbono oxígeno.

Con el fin de no complicar esta introducción al esquema III, las desmetilaciones selectivas conducentes a las estructuras propuestas, se explican con detalle en el desarrollo de los diferentes esquemas.

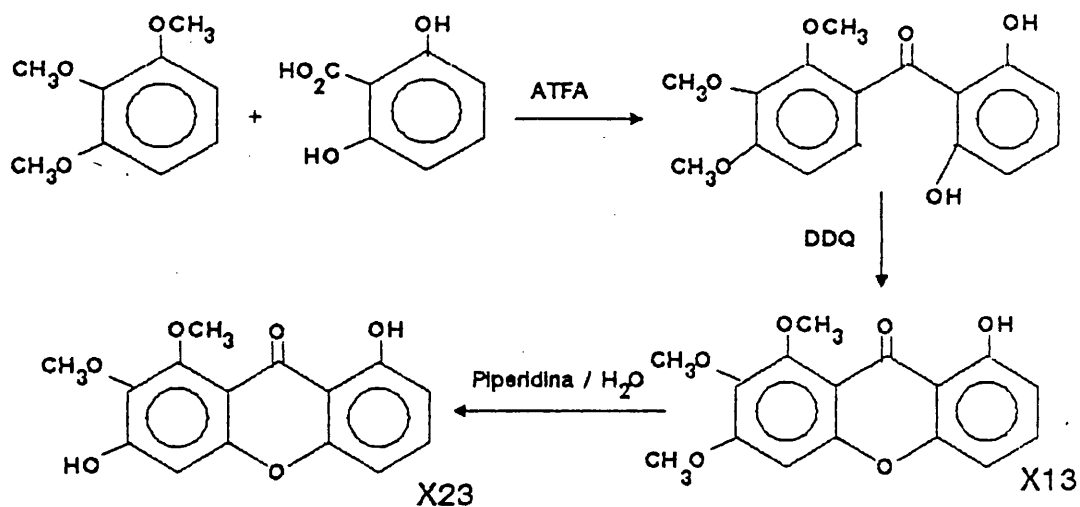
#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.1

De entre los diversos esquemas retrosintéticos propuestos, comenzamos desarrollando el esquema III.1, ya que requería pocos pasos a partir de sintones fácilmente asequibles, y por otro lado permitía ensayar la ciclación de 2-hidroxi-3'-metoxibenzofenonas mediante acoplamiento oxidativo provocado por DDQ.

El interés de la ciclación por acoplamiento oxidativo con DDQ es debido a que permite la ciclación de aquellas 2-hidroxibenzofenonas que dispongan de un metoxilo en posición 3' o 5', con lo que se obtienen 2 ó 7 metoxixantonas.

De este modo se obtienen xantonas tetraoxigenadas a partir de benzofenonas pentaoxigenadas. El procedimiento equivalente mediante ciclación en medio básico, requiere benzofenonas hexaoxigenadas, con la consiguiente dificultad de obtención de los sintones de partida y mayor posibilidad de desmetilaciones indeseadas que pueden producirse en la obtención de las correspondientes benzofenonas por acilación de Friedel Crafts.

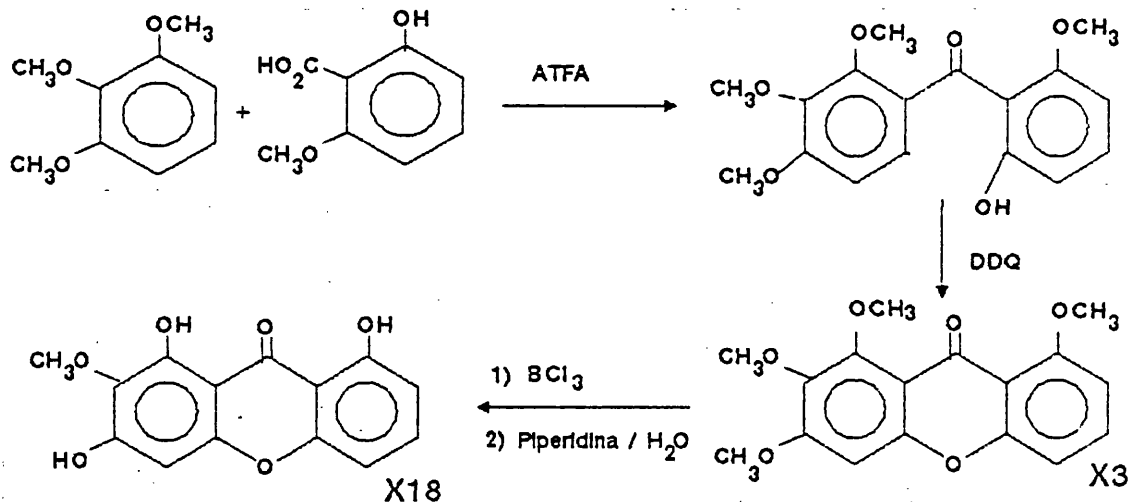
La secuencia propuesta para la síntesis de X23, basándonos en el presente esquema, era el siguiente:



Esquema III.1.1

La acilación del ácido 2,6-dihidroxibenzoico sobre el 1,2,3-trimetoxibenceno rindió un crudo que por cromatografía de capa fina mostraba 2 manchas. Una de ellas fue identificada como 1,2,3-trimetoxibenceno pero la otra no era en absoluto atribuible al ácido de partida. Este producto debía ser el resultado de una esterificación entre el grupo carboxilo de una molécula de ácido 2,6-dihidroxibenzoico y el hidroxilo de otra, ya que por tratamiento básico suave (BARTON, 79) rendía únicamente el ácido de partida.

Aunque otros autores (OLANIYI, 73; STOUT, 69) han empleado compuestos con hidroxilos libres en acilaciones con anhídrido trifluoroacético, en nuestro caso se produce antes la esterificación que la acilación. Se modificó, en consecuencia, el esquema III.1.1 de forma que se emplease el ácido 2-hidroxí-6-metoxibenzoico en lugar del 2,6-dihidroxibenzoico (Esquema III.1.2).

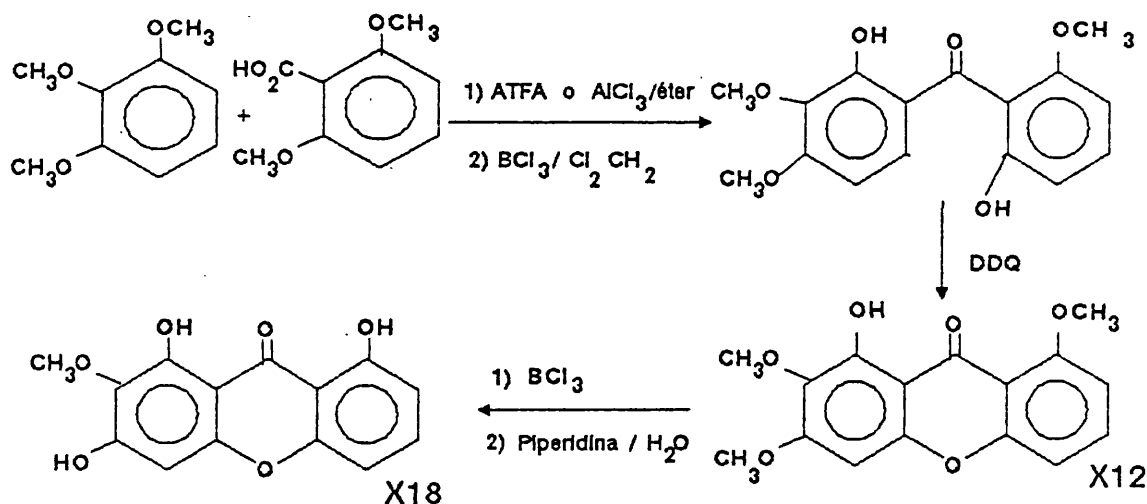


Esquema III.1.2

La síntesis del ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico se efectuó con un 74% de rendimiento por calentamiento a reflujo durante 1 hora del ácido 2,6-dimetoxibenzoico con ácido bromhídrico en ácido acético glacial (QUILLINAN, 73). Los datos del producto obtenido corroboraron la estructura propuesta: su espectro de I.R. mostró entre 3300 y 2500  $\text{cm}^{-1}$  la banda de tensión de O-H de fenol y de ácido solapadas por el enlace de hidrógeno, también se observan las bandas de tensión de carbonilo de ácido aromático a 1680  $\text{cm}^{-1}$  y la de flexión de OH de fenol a 1390  $\text{cm}^{-1}$ . En su espectro de R.M.N. se observa la señal debida a un solo metoxilo a 4,05 ppm, así como las atribuibles al H del fenol y del ácido a 12,20 y 9,80 ppm respectivamente.

Una vez obtenido el ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico, se efectuó su acilación sobre el 1,2,3-trimetoxibenceno mediante el empleo de anhídrido trifluoroacético, recuperándose los reactivos inalterados.

Ante las dificultades encontradas para el empleo de sustratos con hidroxilos libres en las acilaciones con anhídrido trifluoroacético, se diseñó un esquema para la obtención de X18, que partiese de sustratos metoxilados para obtener posteriormente la sustitución adecuada por metilaciones y desmetilaciones selectivas:

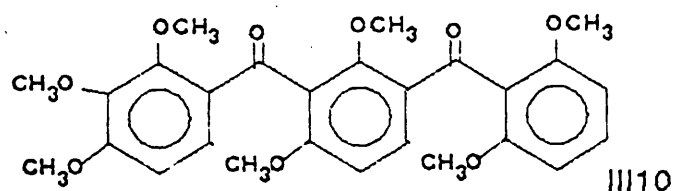


Esquema III.1.3

Tratamiento del ácido 2,6-dimetoxibenzoico con 1,2,3-trimetoxibenceno en anhídrido trifluoroacético permitió obtener dos productos:

El producto de menor polaridad fue identificado como 2,2',3,4,6'-pentametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos: en su espectro de I.R. no se observa banda atribuible a OH; la banda debida a tensión de C=O de benzofenona aparece a  $1675\text{ cm}^{-1}$  como suele aparecer cuando no existe OH en orto. Debe tratarse pues de una benzofenona totalmente metoxilada, como demuestra su espectro de R.M.N., donde pueden apreciarse 4 singletes atribuibles a 5 metoxilos, y ninguna señal atribuible a OH quelado por encima de 10 ppm. Las señales de la zona aromática corresponden a la estructura propuesta.

El producto de mayor polaridad, un sólido cristalino amarillo de p.f.  $159-160^{\circ}\text{C}$ , fue identificado como 3', (2,6-dimetoxibenzoil)-2,2',3,4,6'-pentametoxibenzofenona (III10):



Su espectro de I.R. nos indica su naturaleza de benzofenona totalmente metoxilada por la ausencia de banda de OH y la presencia de bandas de C=O de benzofenona a  $1660$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$ , lo que induce a pensar en una benzofenona dimérica. Su espectro de R.M.N. confirma este punto:

$\delta$ (ppm)	n° H	tipo señal	J (Hz)	Asignación
7,65	1	d	9	H-4'
7,55	1	s	9	H-6
7,25	1	dd	$J_{AB_2} = 7,8$	H-4'' (A del $AB_2$ )
6,65	2	d	9	H-5/H-5'
6,55	2	dd	$J_{AB_2} = 7,8$	H-3''/H-5'' (B de $AB_2$ )
3,87	3	s	-	OCH <sub>3</sub> .....
3,80	3	s	-	OCH <sub>3</sub> en C-3, 4 y 6'
3,75	3	s	-	OCH <sub>3</sub> .....
3,67	6	s	-	2 OCH <sub>3</sub> en C-2'' y 6''
3,60	3	s	-	OCH <sub>3</sub> .....
3,55	3	s	-	OCH <sub>3</sub> en C-2 y 2'

Tabla III.1

La formación de benzofenonas oligoméricas en acilaciones con anhídrido trifluoroacético ha sido también observada en el desarrollo del esquema IV.1.

De los dos productos obtenidos, sólo resultaba útil el primero de ellos, por lo que fue calentado a reflujo de diclorometano con tricloruro de aluminio, obteniendo la 2-hidroxi-2',3,4,6'-tetrametoxibenzofenona, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas para este mismo producto (QUILLINANN, 73).

Este mismo producto se obtuvo con mejor rendimiento (82%) por reacción del cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo con 1,2,3-trimetoxibenceno y tricloruro de aluminio en éter anhidro.

Dado que esta benzofenona no era adecuada para realizar la ciclación a xantona por acoplamiento oxidativo, se decidió someterla a una desmetilación más profunda que generase, al menos, un hidroxilo en 2'. Para ello se trató con tricloruro de boro en diclorometano, reactivo capaz de desmetilar dos o más metoxilos en orto a carbonilo (DEAN, 66). El método fue ensayado previamente sobre la 2,2',4,4',6,6'-hexametoxibenzofenona, con buenos resultados.

De este modo se obtuvo un sólido amarillo que fue purificado por cromatografía de columna, con lo que se recuperó el producto de partida con un 61% de rendimiento. Se obtuvo además 2,2'-dihidroxi-3,4,6'-trimetoxibenzofenona (28%) y 2,2',6'-trihidroxi-3,4-dimetoxibenzofenona (7%).

Ambos compuestos fueron identificados por el estudio de sus datos espectroscópicos:

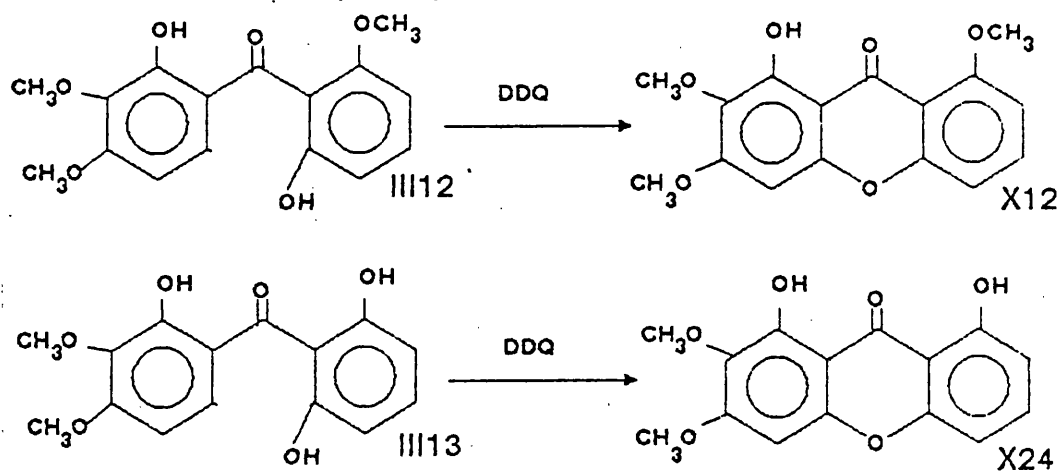
La 2,2'-dihidroxi-3,4,6'-trimetoxibenzofenona muestra en su espectro de I.R. banda de tensión de OH fenólico entre 3500 y 3300  $\text{cm}^{-1}$ , la banda de tensión de C=O de benzofenona aparece a 1620  $\text{cm}^{-1}$ , lo que indica que el grupo carbonilo se encuentra quelado. En su espectro de R.M.N. podemos observar la presencia de 2 singletes a 3,60 y 3,80 ppm atribuibles a 3 grupos metoxilo, con lo que la benzofenona deberá tener 2 grupos hidroxilo; la benzofenona de partida tenía un hidroxilo en posición 2, por lo que uno de los hidroxilos se encontrará en esta posición, el otro hidroxilo estará situado en posición 2' como corresponde a una desmetilación



del metoxilo en orto al carbonilo, habitual al método empleado. Por otro lado, el doblete correspondiente a H-3'+H-5' a 6,77 ppm en la benzofenona de partida, se desdobra en 2 dobletes a 6,50 y 6,40 ppm, indicando que la simetría del otro anillo se rompe.

La 2,2',6'-trihidroxi-3,4-dimetoxibenzofenona muestra en su espectro de I.R. la banda de tensión de OH entre 3500 y 3100  $\text{cm}^{-1}$  y la de C=O a 1630. Su espectro de R.M.N. solo muestra dos singletes correspondientes a dos metoxilos. De ello se deduce que el compuesto tiene 3 hidroxilos, y que por la misma razón de antes, uno de ellos estará situado en la posición 2, mientras que los otros dos deberán estar situados en 2' y 6'.

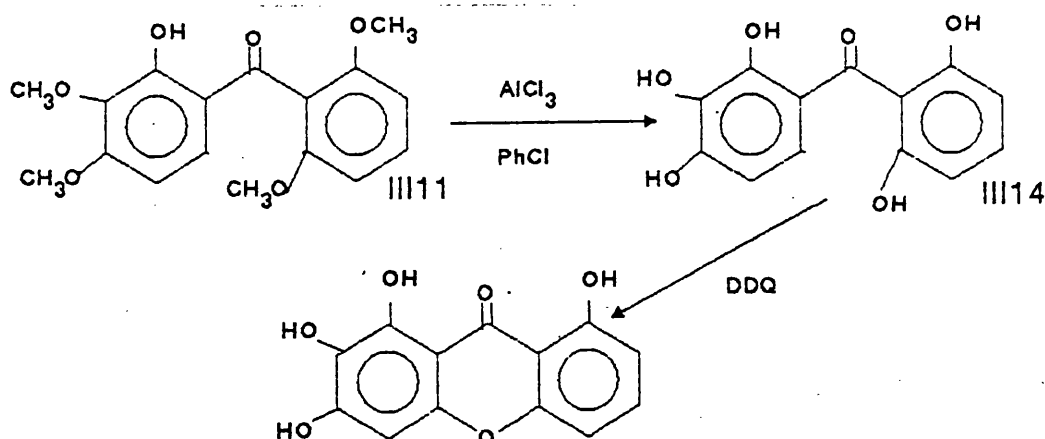
Las dos benzofenonas obtenidas cumplen con la condición de ser 2-hidroxi-3'-metoxibenzofenonas, con lo que pueden dar lugar a la correspondiente xantona por acoplamiento oxidativo con DDQ.



Esquema III.1.4

Sometidas ambas a reacción con DDQ en metanol condujeron en todos los casos a mezclas complejas de reacción, de las que el único producto mayoritario fue el producto de partida y la 2,3-dicloro-5,6-dicianohidroquinona, cuyas propiedades coinciden con las indicadas en la bibliografía (LOCKSLEY, 70).

Al no poder aplicar este acoplamiento oxidativo a benzofenonas metoxiladas, pensamos obtener la benzofenona totalmente hidroxilada y someter ésta al acoplamiento oxidativo, que en el caso de 2,3'-dihidroxibenzofenonas ha sido más ampliamente estudiado.



Esquema III.1.5

Para la obtención de la 2,2',3,4,6'-pentahidroxibenzo-fenona se sometió la 2-hidroxí-2',3,4,6'-tetrametoxibenzo-fenona, obtenida anteriormente, a reflujo con tricloruro de aluminio en clorobenceno. (ATKINSON, 69). Tras 1 hora de reacción se obtuvo un crudo que mostraba por cromatografía de capa fina dos productos principales. Diversos intentos de separación de éstos, resultaron infructuosos. Por cromatografía de capa fina sobre celulosa eluida con ácido acético-agua (2:8), se logró aislar puro el producto menos polar, que fue identificado como 1,5,6-trihidroxixantona. El otro producto no pudo ser obtenido totalmente puro, pero una vez identificada la impureza que lo acompañaba como la 1,5,6-trihidroxixantona, pudo determinarse su estructura como 2,2',3,4,6'-pentahidroxibenzo-fenona.

Al parecer el prolongado tiempo de reflujo provoca la deshidratación de la benzofenona obtenida y conduce a la xantona. Para evitar esta ciclación se ensayaron menores tiempos de reacción, pero en estos casos el crudo aun resultaba más complejo, ya que los dos productos descritos se encontraban acompañados de otras benzofenonas resultado de una desmetilación parcial. Con todo, esta reducción de tiempo de reacción daba una menor proporción de xantona; lo que induce a pensar que ésta se forma efectivamente por deshidratación de la pentahidroxibenzo-fenona.

La identificación de la 1,5,6-trihidroxixantona pudo hacerse por el estudio de sus datos espectroscópicos: Su espectro de I.R. muestra banda de tensión de OH entre 3500 y 3200  $\text{cm}^{-1}$ , así como vibración de tensión de C=O de xantona a 1650  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de R.M.N. en acetona- $\text{d}_6$  muestra un singlete ancho a 12,93 ppm atribuible al OH en 1, también se

observa un doblete a 6,74 ppm y dos multipletes a 7,65 y 7,00 ppm. Por experimentos de doble resonancia pudimos demostrar que el multiplete a 7,00 estaba constituido por la superposición de las señales correspondientes a H-2 (doblete) y H-4 (doblete), mientras que el multiplete a 7,65 lo constituían las señales atribuibles a H-3 (triplete) y H-8 (doblete).

Por otro lado, el punto de fusión de la xantona obtenida, 273-275°C con descomposición, fue totalmente concordante con el descrito en la bibliografía (LOCKSLEY, 66).

La estructura fue definitivamente confirmada por la metilación de la 1,5,6-trihidroxixantona con disolución de diazometano en éter, que condujo a la 1-hidroxi-5,6-dimetoxixantona, cuyos datos concordaron plenamente con los descritos (LOCKSLEY, 66) (JACKSON, 68).

Aunque no se pudo obtener la 2,2',3,4,6'-pentahidroxibenzofenona totalmente pura, ya que aparecía siempre impurificada por al menos una pequeña cantidad de 1,5,6-trihidroxixantona, si pudimos determinar su estructura basándonos en los datos obtenidos de una muestra casi pura:

Su espectro de I.R. muestra bandas de tensión de OH a 3620-3510 y 3500-3100  $\text{cm}^{-1}$ , también cabe destacar la banda de tensión de C=O de 2-hidroxibenzofenona a 1615  $\text{cm}^{-1}$ . En su espectro de R.M.N. aparecen señales asignables a los hidroxilos, a 12,95 (multiplete) y 8,45 (singlete ancho). Los protones aromáticos H-5 y H-6 aparecen como sendos dobletes ( $J=8,8\text{Hz}$ ) a 6,40 y 6,94 ppm. Así mismo se observa un doblete a 6,50 ppm atribuible a H-3'+H-5' y un triplete a 7,12 ppm atribuible a H-4'. La observación de ambos espectros confirma que se trata de la 2,2',3,4,6'-pentahidroxibenzofenona.

Sobre esta última intentamos el acoplamiento oxidativo con DDQ (LOCKSLEY, 70), que debía conducirnos a la 1,2,3,8-tetrahidroxixantona. De esta reacción se obtuvieron 3 productos, y por purificación del crudo se separó la 1,5,6-trihidroxixantona, pero no fue posible separar los otros dos productos. Tampoco se consiguió purificar la mezcla tras metilación del crudo con diazometano.

Por todo ello dejó de estudiarse el acoplamiento oxidativo, ya que conlleva un elevado número de reacciones secundarias y dificultades de purificación de los sustratos polihidroxilados, por lo que no resulta adecuado para la síntesis de las xantonas polimetoxiladas que pretendemos obtener.

### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.2

Sometimos a estudio a continuación el esquema III.2 con el fin de obtener la 1,3,4,8-tetrametoxixantona.

Este esquema presenta la ventaja de que requiere sintones ya obtenidos en el esquema IV.1.2. Además la acilación del cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo sobre el 1,2,3,5-trimetoxibenceno, debe conducir en un solo paso a la benzofenona II2. Esto es debido a que la desmetilación provocada por el tricloruro de aluminio se producirá preferentemente sobre la posición 1, ya que este metoxilo se encontrará doblemente quelado al aluminio y será, en consecuencia, más fácilmente sustituible.

Comenzamos sintetizando el 1,2,3,5-trimetoxibenceno tal como se describe en el esquema IV.1.2. A continuación obtuvimos el cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo por tratamiento del ácido correspondiente con cloruro de oxalilo en benceno. El producto obtenido fue tratado in situ con éter y 1,2,3,5-trimetoxibenceno en presencia de tricloruro de aluminio.

Tras diferentes ensayos comprobamos que esta acilación conducía, en todos los casos, a una mezcla de benzofenonas resultado de las desmetilaciones posibles en 2, 6 ó 2'.

Esto provocó el abandono de este esquema, ya que no resultó sencillo aislar e identificar las diferentes benzofenonas. Por otro lado la ciclación de la mezcla no era aconsejable ya que conduciría a la obtención de al menos 2 xantonas, cuyas estructuras deberían corresponder a 1,2,3,8-tetrametoxixantona y 1,3,4,8-tetrametoxixantona, con lo que esta síntesis no permitía distinguir entre las dos estructuras alternativas.

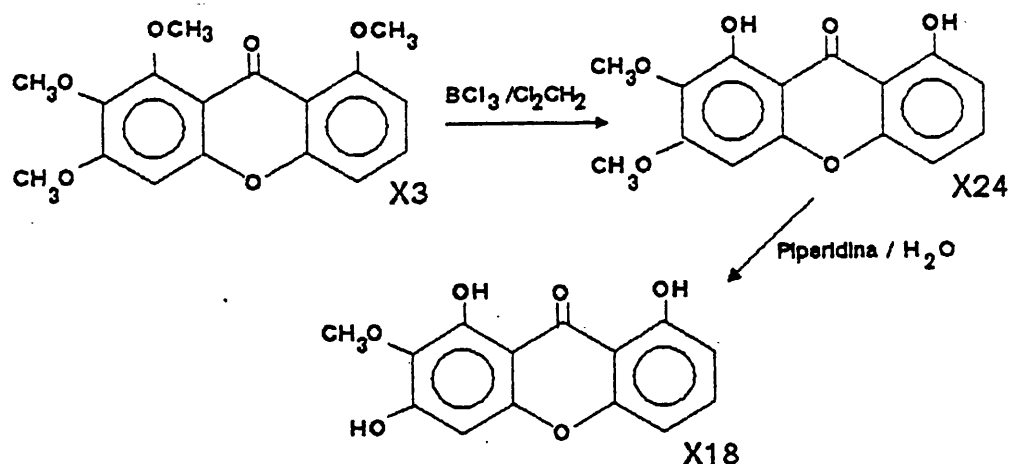


### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.3

Ya que los esquemas III.1 y III.2 fallaron, decidimos desarrollar el esquema III.3, con el fin de sintetizar X18. La síntesis de X23 resultaba más complicada, ya que implicaba la introducción de un grupo hidroxilo y un grupo metoxilo en posiciones 1 y 8, equivalentes en el núcleo de xantona. Esto hacía difícil la obtención de X23 por desmetilación selectiva de X3, por lo que se decidió efectuar la síntesis de X23 mediante el esquema III.5 que parecía más adecuado.

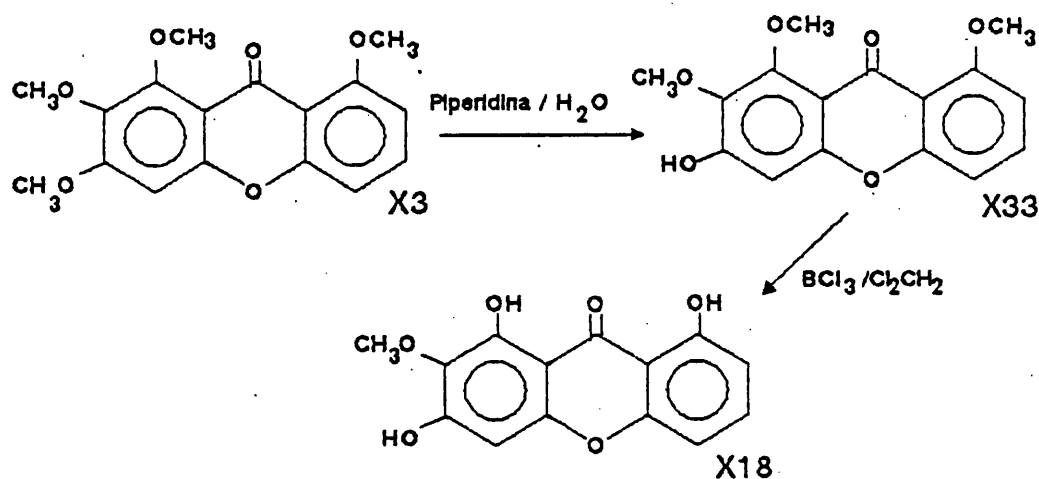
Para la obtención de la 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona (X18) a partir de la 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3) cabían dos posibilidades:

La primera consistía en efectuar en primer lugar la desmetilación con tricloruro de boro, para obtener la 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona (X24) y desmetilar a continuación, la posición 3 de esta última y conducir así a X18.



Esquema III.3.3

La otra posibilidad, esquema III.3.4, consistía en la desmetilación de la posición 3 con piperidina-agua que conduciría a la 3-hidroxi-1,2,8-trimetoxixantona (X33) y posterior desmetilación de las posiciones 1 y 8 con tricloruro de boro en diclorometano, que rendiría finalmente X18.



Esquema III.3.4

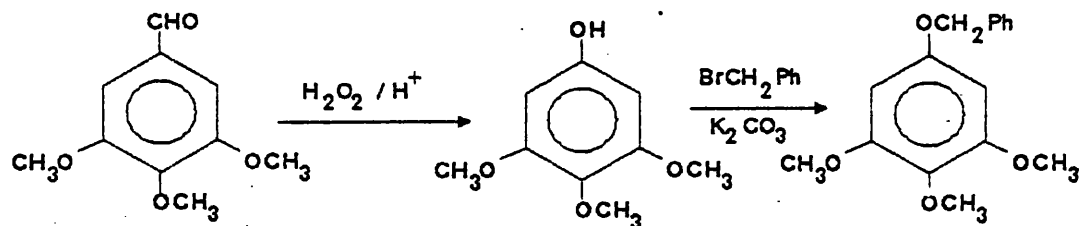
En ambos casos, se requiere la obtención de la 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3).

Tal como se indica en el esquema III.3, para la obtención de X3, se requiere la obtención de la 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona (III4). Esta por tratamiento con hidróxido de tetrametilamonio en piridina, conduciría de forma inequívoca a la 1,2,3,8-tetrametoxixantona.

De los dos esquemas posibles para la obtención de III4, se comenzó estudiando el III.3.1, ya que requería menor cantidad de pasos.

#### OBTENCIÓN DE LOS SINTONES (ESQUEMA III.3.5).

El primer paso de los esquemas III.3.1 y III.3.2 consistía en la obtención del 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno, que se efectuó por oxidación de Baeller Villiger del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, que condujo al 3,4,5-trimetoxifenol que por bencilación con bromuro de bencilo en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dió III5.



Esquema III.3.5

De hecho, el 3,4,5-trimetoxifenol se obtuvo, con un rendimiento del 28%, a partir del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído por oxidación con  $H_2O_2$  (33% en volumen) en metanol (WILLIAMS, 84).

Debido a este bajo rendimiento se intentó el empleo de otros oxidantes, como el ácido peracético y ácido perclórico. Sin embargo no logramos reproducir las condiciones anhidras requeridas en la bibliografía (JUVIER, 70), con lo que obtuvimos rendimientos que no superaron el 14%. El empleo de ácido m-cloroperbenzónico en  $CH_2Cl_2$  (SARGENT, 74) no permitió obtener el fenol con rendimientos superiores al 11%.

Se obtuvieron de esta forma unos cristales cuyas características físicas y espectroscópicas coinciden con las que aparecen en la bibliografía (JUVIER, 70).

El 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno se obtuvo del fenol anterior, por tratamiento con bromuro de bencilo y  $K_2CO_3$  en acetona anhidra a reflujo (FITZPATRICK, 80), con un rendimiento del 96%.

Las características físicas y espectroscópicas de este compuesto fueron idénticas a las descritas en la bibliografía para éste. La ausencia de banda de OH en su espectro de I.R., así como un singlete correspondiente al metileno del grupo benciloxi a  $\delta$  5,01 de su espectro de R.M.N de  $H^1$ , nos confirmaron la protección del grupo hidroxilo.

#### ACILACION DE FRIEDEL Y CRAFT (ESQUEMA III.3.1)

Se comenzó con la preparación del cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo por tratamiento del ácido 2,6-dimetoxibenzoico con cloruro de oxalilo. El producto obtenido fue tratado in situ con éter, 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno y tricloruro de aluminio. Se obtuvo como producto mayoritario (45%) la 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona (III4).

Sus datos espectroscópicos fueron concordantes con la estructura propuesta. Mostró banda de carbonilo a  $1620\text{ cm}^{-1}$  característica de 2-hidroxibenzofenona. Su espectro de R.M.N de  $H^1$  mostró las señales atribuibles a los cinco metoxilos como cinco singletes entre 3,3 y 3,9 ppm. Por otra parte no aparece señal correspondiente a metileno de grupos



benciloxi, ni tampoco se observan las señales de protones aromáticos atribuibles a éste. Estos datos unidos a la aparición de una señal a 13,33 ppm (característica de OH quelado a carbonilo) confirman que el grupo benciloxi se ha transformado en hidroxilo.

El procedimiento empleado presenta el inconveniente de que la separación de los diferentes productos de la reacción resulta muy laboriosa y el rendimiento no es excesivamente bueno, por lo que, aunque requiere un paso más de síntesis, se decidió ensayar el siguiente esquema.

#### ACILACION EN ATFA (ESQUEMA III.3.2)

La acilación en anhídrido trifluoroacético (OLANITI, 73) (SUNDHOLM, 76) del ácido 2,6-dimetoxibenzoico con 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno condujo a la 2-benciloxi-2',3,4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona con un 96% de rendimiento. La estructura de este compuesto se vió confirmada por la banda a  $1680\text{ cm}^{-1}$  de su espectro de I.R, característica de benzofenonas sin hidroxilos en orto, y por la ausencia de banda de tensión de OH. Su espectro de R.M.N de  $\text{H}^1$  confirmó la presencia de cinco metoxilos como sendos singletes entre 3,5 y 3,9 ppm. También se observa la señal correspondiente a metileno de grupo benciloxi a 4,89 ppm y la ausencia de señales de OH quelado. Todo ello confirma que se ha producido la acilación sin que se altere ninguno de los sustituyentes.

La hidrogenólisis de 2-benciloxi-2',3,4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona empleando un catalizador de Pd-C 5% y etanol como disolvente (QUILLINANN, 72) rindió la 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona con un rendimiento del 99%. El producto mostró total identidad con el obtenido por el esquema anterior.

El rendimiento global de esta segunda vía de síntesis es del 69%. Además la purificación de los productos obtenidos resulta muy simple con lo que mejora notablemente los resultados obtenidos por el esquema III.3.1.

OBTENCION DE LA 1,2,3,8-TETRAMETOXIXANTONA (X3)

Una vez obtenida la 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxi-benzofenona, se procedió a su ciclación a xantona mediante el empleo de disolución acuosa de hidróxido de tetrametilamonio en piridina (QUILLINANN, 73), con lo que se obtuvo con un 85% de rendimiento la 1,2,3,4-tetrametoxixantona (X3).

Su estructura fue confirmada por sus datos espectroscópicos: en el espectro de I.R podemos destacar las tres bandas características de xantona a 1660, 1615, 1600  $\text{cm}^{-1}$  (vibraciones de tensión de carbonilo y dobles enlaces aromáticos). Podemos observar la ausencia de banda de OH, situación que nos confirma el espectro de U.V puesto que no sufre ninguna modificación al añadir NaOMe. En el espectro de R.M.N de  $\text{H}^1$  destacamos cuatro singletes entre 3,9 y 4 ppm, correspondientes a los cuatro metoxilos, confirmados a su vez por el espectro de R.M.N de  $\text{C}^{13}$ , en el que aparecen cuatro señales entre 56 y 61,9 ppm.

Su espectro de masas de alta resolución, dió un valor para m/e de  $316,095 \pm 0,003$ , lo que confirmó su fórmula molecular como  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$ . El resto de los iones corresponden a fragmentaciones típicas de xantona con metoxilos en posiciones 1, 2 y 3.

OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 1,2,3,8-TRIMETOXIXANTONA (X3)  
POR DESMETILACION SELECTIVA

Continuando con el esquema retrosintético propuesto, X3 debía ser sometida a desmetilaciones selectivas con el fin de obtener X18.

DESARROLLO DEL ESQUEMA III.3.3

Una vez obtenido X3. ensayamos en primer lugar la desmetilación de los metoxilos situados en posiciones 1 y 8 mediante el empleo de  $\text{BCl}_3$  (DEAN, 66; QUILLINANN, 73), y a continuación ensayamos diferentes condiciones de desmetilación selectiva de la posición 3 mediante piperidina en agua (QUILLINANN, 73; JACSON, 68).

La utilización del  $\text{BCl}_3$  disuelto en diclorometano como agente desmetilante condujo a la obtención a partir de la

1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3), de una mezcla de la 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona (X12) y 1,2,8,-trihidroxi-3-metoxixantona (X9) con rendimientos del 26% al 76% para la primera y del 40% al 64% para la segunda, dependiendo de las condiciones de reacción.

La 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona se caracterizó teniendo en cuenta sus datos espectroscópicos. Su espectro de I.R no mostró banda de OH, lo que indica que éste no existe o que se encuentra quelado al carbonilo. El espectro de U.V presentó las bandas características de xantona. Estas sufrieron un desplazamiento batocrómico al añadir NaOMe, hecho que demuestra la existencia de un hidroxilo, y también un desplazamiento con tricloruro de aluminio, indicativo de que este hidroxilo está quelado con el carbonilo. Todo esto se confirma por el singlete a 13,12 ppm del espectro de R.M.N de  $H^1$ ; en este espectro cabe destacar tres singletes entre 3,8 y 4 ppm correspondientes a los tres metoxilos, así como las señales típicas de los protones aromáticos de esta familia de xantonas. El espectro de R.M.N de  $C^{13}$  también mostró las tres señales de los metoxilos entre 56 y 60 ppm.

Si tenemos en cuenta todos estos datos espectroscópicos, la única duda con respecto a la estructura de X12, es la posición del hidroxilo en 1 u 8. Para resolver esta duda sometimos X12 a una acetilación con anhídrido acético en piridina anhidra. Observando el espectro de R.M.N de  $H^1$  de 1-acetoxi-2,3,8-trimetoxixantona se aprecia un singlete a 2,5 ppm correspondiente a  $CH_3-COO$ , en posición 1 u 8, así como la desaparición del singlete a 13,12 ppm correspondiente al OH. Las señales aromáticas correspondientes al H-5, H-6, H-7, sufren pequeñas variaciones (H-5 pasa de 6,95 a 6,94 ppm; H-6 de 7,51 a 7,55 ppm; H-7 de 6,76 a 6,74 ppm), sin embargo la del H-4 pasa de 6,37 a 6,74 ppm, lo que confirma (RIVAILLE, 69) (NASSICOT, 63) que el OH está en la posición 1.

Finalmente, el hecho de que no coinciden los datos de esta xantona con los de la 1-hidroxi-6,7,8-tetrametoxixantona obtenida de forma inequívoca (esquema III.5), permite asignar definitivamente la estructura de X12 como 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona.

Los datos espectroscópicos de la 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona confirmaron su estructura:

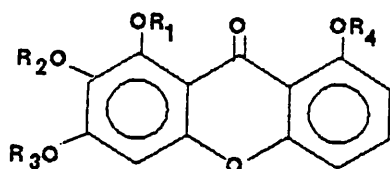
Su espectro de I.R. mostró banda de OH, así como las típicas de xantona. El espectro de U.V. mostró las bandas características de xantona, y se desplazó tras la adición de NaOMe lo que indica la existencia de grupos hidroxilos. La modificación del espectro registrado en MeOH tras la adición de NaOAc, y el hecho de que no se regenera el espectro original al añadir  $\text{BO}_3\text{H}_3$  indica la existencia de agrupaciones orto hidroxilicas. Del mismo modo la adición de  $\text{AlCl}_3$  modificó el espectro de MeOH, indicando también agrupaciones orto hidroxilicas. Sin embargo, el hecho de que la adición de HCl tan solo produzca una ligera variación en este espectro nos indica que además de la agrupación orto hidroxilica, existen hidroxilos en orto al carbonilo.

El espectro de R.M.N. de  $\text{H}^1$  mostró una señal a 3,94 ppm de un único metoxilo, las señales típicas aromáticas de esta familia de xantonas y tres singletes anchos a 8,79 ppm (OH no quelado), 11,42 y 11,89 (dos OH quelados). El espectro de R.M.N. de  $\text{C}^{13}$  confirma la existencia de un único metoxilo a 56,2 ppm.

La estructura de X9 fue definitivamente confirmada como 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona por la coincidencia de sus datos físicos y espectroscópicos con lo descritos para esta misma estructura obtenida por síntesis de G.S.S. entre el 2,6-dihidroxibenzoico y el 2,6-dimetoxi-1,4-dihidroxibenceno. Esta síntesis (MARKHAM, 65) rindió 2 productos principales que fueron identificados como 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona (X9) y 1,4,8-trihidroxi-3-metoxixantona, en base al estudio de sus datos espectroscópicos. La coincidencia de los datos de uno de los productos con los de la xantona sintetizada por nosotros, permite asignar sin género de dudas su estructura como 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona, al tiempo que confirma la de la otra xantona sintetizada por G.S.S.

TABLA DE DESMETILACIONES DE X3 CON BCL<sub>3</sub>

mmoles X3	ml BCl <sub>3</sub>	ml Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	X12	X9	X24	t. reac.
A 0,47	1	30	26%	64%	0%	90 m.
B 0,41	0,5	30	41%	40%	9%	90 m.
C 0,09	0,25	4	53%	39%	0%	60 m.
D 0,47	1	30	76%	?	0%	30 m.



X3	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = CH <sub>3</sub>
X9	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = H; R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub>
X12	R <sub>1</sub> = H; R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = CH <sub>3</sub>
X24	R <sub>1</sub> = R <sub>4</sub> = H; R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub>

Tabla III.3.1

Los datos de la tabla anterior se obtuvieron al modificar en la forma indicada la proporción de reactivos así como los tiempos de reacción, de un ensayo standard propuesto en la bibliografía (DEAN, 66; QUILLINANN, 73), empleando como sustrato la 1,2,3,8 tetrametoxixantona, con el deseo de obtener X24 (desmetilación en 1 y 8) a partir de X3. Las cantidades de cada producto vienen indicadas por su rendimiento en tanto por cien.

De los datos obtenidos, deducimos:

Para una cantidad fija de BCl<sub>3</sub>, el aumento del tiempo de reacción disminuye la cantidad de X12 (desmetilación en 1), que se convierte en X9 (desmetilación en 1,2 y 8) o X24 (desmetilación en 1 y 8) según la proporción relativa de BCl<sub>3</sub>.

Para un mismo tiempo al duplicar la proporción de tricloruro de boro, se observa un aumento de la cantidad de X9 (desmetilación en 1,2 y 8) y una disminución de X12 (desmetilación en 1).

De las experiencias realizadas deducimos que es difícil conseguir que se produzca la desmetilación de las posiciones 1 y 8 sin provocar también la desmetilación de la posición 2. Tan solo el empleo de bajas concentraciones de tricloruro de boro permite obtener X24 (desmetilación en 1 y 8), pero siempre en pequeña proporción. Este método, por tanto, no es aconsejable para desmetilar en posición 1 y 8 (X24), en cambio si es el apropiado para desmetilar en 1,2 y 8 (X9), dando una xantona que sería difícil de obtener por otros procedimientos (MAREHAM, 65).

La formación de X9 en esta reacción está en concordancia con lo expuesto en anteriores esquemas, según lo cual los ácidos de Lewis se complejarían, no sólo con los oxígenos de agrupaciones orto metoxi-carbonílicas, sino también con los de aquellos metoxilos situados en posición orto respecto a otro metoxilo. En el caso de X3, el metoxilo situado en 2 quedaría de este modo doblemente quelado y sería en consecuencia fácilmente atacado por un nucleófilo del medio, provocando su desmetilación.

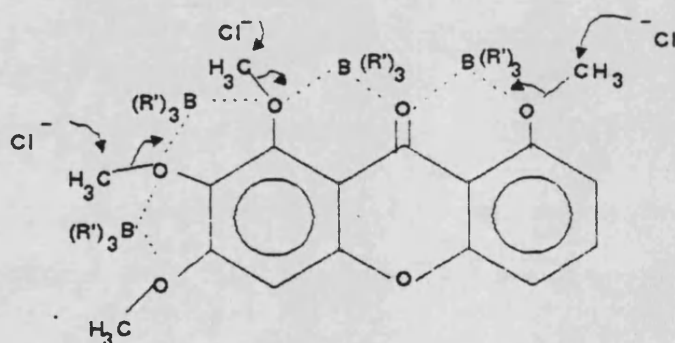


Figura III.3.1

Al no poder obtener la 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxi-xantona (X24) mediante este esquema, decidimos desarrollar el esquema III.3.4, de forma que se produjese en primer lugar la desmetilación en posición 3 mediante el empleo de piperidina acuosa y posteriormente, la desmetilación de las posiciones 1 y 8 mediante el empleo de  $\text{BCl}_3$ .

DESARROLLO DEL ESQUEMA III.3.4.

En la bibliografía se encuentra descrita la desmetilación selectiva de metoxilos situados en la posición 3 de una xantona, empleando piperidina-agua como agente desmetilante (QUILLINANN, 73; JACFSON, 68).

Cuando se ensayó dicha reacción sobre el sustrato X3 se obtuvieron mezclas de diversas xantonas, por lo que estudiamos a fondo las condiciones de reacción para poder controlar la obtención de la xantona deseada X33 (desmetilación en 3). Se observaron proporciones distintas en la composición de la mezcla de productos, dependiendo de la relación piperidina-agua y del tiempo de reacción utilizado.

En todos los casos la mezcla esta formada por las siguientes xantonas:

1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona (X12); 3-hidroxi-1,2,8-trimetoxixantona (X33); 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona (X10) y 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona (X24).

En nuestro caso hemos intentado encontrar las condiciones de reacción mas apropiadas para obtener X33 como producto mayoritario, ya que las tres restantes se obtienen por otros esquemas con mejores rendimientos.

Los datos espectroscópicos de la 3-hidroxi-1,2,8-trimetoxixantona (X33) confirman su estructura.

El espectro de I.R. mostró banda de OH, así como las bandas típicas de xantona. Su espectro de U.V. presentó las bandas características de xantona, y se desplazó al añadir NaOMe lo que confirma la presencia de OH. Este desplazamiento es además idéntico al provocado por la adición de NaOAc: la posición del OH es por tanto la posición 3. Al añadir tricloruro de aluminio el espectro no varió, como era de esperar, al no existir OH quelado al carbonilo.

Su espectro de R.M.N. de  $H^1$  mostró dos singletes a  $\delta$  3,98 y 4 correspondientes a tres metoxilos, así como un singlete a  $\delta$  6,46 de un OH no quelado. Las señales aromáticas son las típicas para esta familia de xantonas. Su espectro de R.M.N. de  $C^{13}$  presenta las señales correspondientes a tres metoxilos entre 56,3 y 61,7 ppm.

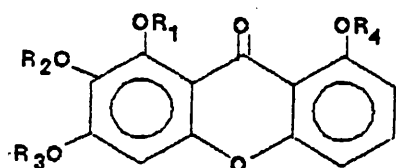
TABLA DE DESMETILACIONES DE X<sub>3</sub> CON PIPERIDINA-AGUA.

	mmoles X <sub>3</sub>	piperidina/agua	X <sub>24</sub>	X <sub>12</sub>	X <sub>10</sub>	X <sub>33</sub>	polar
A *	0,41	1 : 1	4%	42%	0%	14%	resid.
B **	0,060	2 : 1	1%	60%	0%	8%	"
C *	0,315	2 : 1	4%	47%	0%	5%	"
D *	0,120	2 : 1	12%	40%	0%	8%	"
E *	0,473	4 : 1	10%	38%	21%	11%	"
F ***	0,473	4 : 1	12%	33%	14%	12%	"
G *	0,473	6 : 1	10%	38%	0%	5%	"

\* 24 horas a reflujo (110-120°)

\*\* 10 horas a reflujo (110-120°)

\*\*\* 48 horas a reflujo (110-120°)



X <sub>3</sub>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub>
X <sub>10</sub>	R <sub>4</sub> = R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = H
X <sub>12</sub>	R <sub>4</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>1</sub> = H
X <sub>18</sub>	R <sub>1</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>3</sub> = H; R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>
X <sub>24</sub>	R <sub>1</sub> = R <sub>4</sub> = H; R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = CH <sub>3</sub>
X <sub>33</sub>	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>3</sub> = H

Tabla III.3.2

Las condiciones de reacción ensayadas, y la proporción relativa de productos obtenidos se encuentran en la tabla anterior, y se obtuvieron al someter la cantidad especificada, en mmoles, de 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X<sub>3</sub>) en mezclas de piperidina-agua a reflujo con la relación molar que se indica, durante tiempos de reacción comprendidos entre 10 y 48 horas. Los productos obtenidos fueron separados por cromatografía de columna sobre sílica gel, empleando como eluyente mezclas de hexano-éter para la obtención de X<sub>24</sub>, X<sub>12</sub> y X<sub>10</sub>. Los porcentajes indican los rendimientos netos de la reacción, en cada uno de los productos. La obtención de X<sub>33</sub> sólo fue posible por elución de la columna con mezclas de acetato de etilo y metanol, y posterior cristalización de diclorometano, quedando en las aguas madres cantidades variables de productos de naturaleza



alifática, que resultan difíciles de cuantificar e identificar, ya que quedan retenidos en la columna y resultan apreciablemente solubles en agua. Puede estimarse que constituyen aproximadamente entre un 10 y un 30% de producto de reacción. La falta de interés, para nosotros, de estos subproductos ha determinado que se dejaran sin caracterizar, englobándolos bajo el nombre de "polares".

De los datos obtenidos, deducimos:

El producto de desmetilación en la posición 3, que en la bibliografía se da como producto mayoritario al emplear relaciones de piperidina-agua de 2:1 y 48 horas de reflujo (QUILLINANN, 73), en nuestro caso se obtiene con rendimientos variables comprendidos entre el 10-15% lo que indica que es un producto minoritario, resultando X12 en todos los casos como producto mayoritario.

Las condiciones óptimas para la obtención de 1,2,8-trimetoxi-3-hidroxixantona (X33) son una proporción de piperidina-agua (1:1) con tiempos de reacción de 24 horas ya que, si bien relaciones (4:1) (JACKSON, 68) conducen a rendimientos apreciables de X33, la formación de X10 (desmetilación en 1 y 3) resulta competitiva.

En todos los casos, los productos resultantes se obtienen por desmetilación de aquellos metoxilos situados en las posiciones más ácidas del anillo de xantona, es decir, las posiciones 1, 3 y 8.

Como ya hemos dicho anteriormente, se obtiene preferentemente el producto de desmetilación en la posición 1, es decir, la 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona, con rendimientos que oscilan entre el 38-60%. Si se efectúa la reacción con una relación piperidina agua (2:1) y tiempos de reacción inferior a 24 horas, el rendimiento es superior al 50%. Al incrementar el tiempo de reacción y la proporción de piperidina, se observa una disminución del producto de desmetilación en 1 (X12) y un aumento de la desmetilación en 1 y 8 (X24), por lo que podemos suponer que la desmetilación en 1 y 8 (X24) se genera a partir del producto de desmetilación en 1 (X12).

X24 se obtiene en todos los casos, con rendimientos que oscilan entre el 1-12%, siendo las condiciones óptimas una relación piperidina-agua (4:1) y 48 horas a reflujo.

La desmetilación en las posiciones 1 y 3 (X10) puede generarse tanto a partir del producto de desmetilación en 1 (X12) como del producto de desmetilación en 3 (X33), a pesar de lo cual su obtención es bastante difícil, ya que requiere relaciones de piperidina-agua superiores a 2:1, pero inferiores a 6:1.

En experiencias anteriores, que se describen en el esquema III.3.6, habíamos ensayado la desmetilación de X12 con mezclas de piperidina-agua a reflujo obteniendo los siguientes resultados, que confirman la generación de X10 a partir de X12:

TABLA DE DESMETILACIONES DE X12 CON PIPERIDINA-AGUA

	<u>mmoles X12</u>	<u>piperidina/agua</u>	<u>X24</u>	<u>X12</u>	<u>X10</u>	<u>X18</u>	<u>t. reac</u>
I	0,16	2 : 1	8%	80%	0%	0%	24 h.
J	0,11	3 : 1	0%	0%	56%	38%	110 h.

Tabla III.3.3

Como se puede observar, en la experiencia I, no se obtiene una cantidad apreciable del producto de desmetilación en posición 1 y 3 (X10) aunque sí se observa la generación del producto de desmetilación en 1 y 8 (X24). La gran estabilidad aparente de X12 frente a estas condiciones de reacción se aprecia en que éste permanece prácticamente inalterado tras 24 horas de reacción, lo cual nos indujo a incrementar el tiempo de reacción en la experiencia J, con el fin de observar la posible generación de X18, producto de desmetilación de X24

Así mismo en la experiencia J, al tiempo que se aumentaba el tiempo de reacción, se aumentó la relación piperidina-agua observando que un aumento en dicha relación mejora sensiblemente el rendimiento de la desmetilación en 1 y 3 (X10).

Además se observa la aparición de X18, xantona posiblemente derivada de X24, en la que se ha producido la



desmetilación en las posiciones más ácidas, es decir, 1, 3 y 8.

Finalmente, y a la vista de los resultados de todas las experiencias realizadas, podemos concluir que:

Un aumento en la relación piperidina-agua por encima de 5:1 provoca la degradación del sustrato.

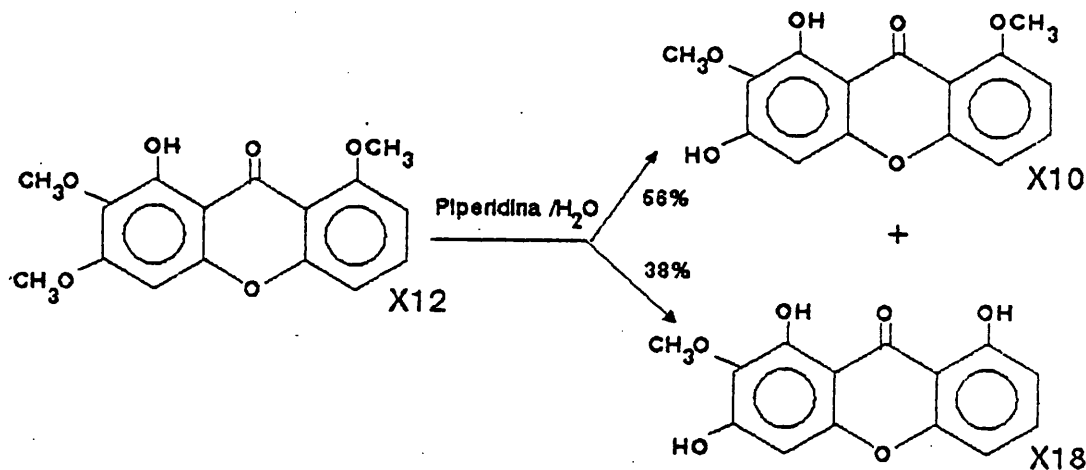
La prolongación del tiempo de reacción por encima de las 24 horas no provoca una mejora sensible en los rendimientos de X33 y aparecen mayor número de subproductos.

La desmetilación en la posición 3 (X33) solo se produce en proporciones interesantes empleando relación de piperidina-agua (1:1) y tiempos de reacción de 24 horas.

Como ha podido observarse, la obtención de X18 pudo realizarse finalmente por desmetilación de X3 con tricloruro de boro para dar X12, y posterior desmetilación de ésta con piperidina acuosa, tal como se detalla a continuación.

DESMETILACIONES SELECTIVAS DE 1-HIDROXI-2,3,8-TRIMETOXIXANTONA (X12) (ESQUEMA III.3.6)

La 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona (X12) se sometió a una desmetilación selectiva con una disolución de piperidina-agua (QUILLIMAN, 73) (JACKSON, 68), obteniéndose una mezcla de productos formada por 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona (X18) y 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona (X10), con rendimientos del 38 y 56% respectivamente.



Esquema III.3.6

La estructura de la 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona (X10) fue confirmada por sus datos espectroscópicos: su espectro de I.R. mostró banda de OH, así como las típicas de xantona. El espectro de R.M.N. de  $H^1$  presentó dos singletes a 3,72 y 3,86 ppm de dos metoxilos, a 6,52 ppm un singlete ancho de OH no quelado y a 13,47 ppm una señal típica de OH quelado al carbonilo. El R.M.N. de  $C^{13}$  confirmó la existencia de dos metoxilos a 56,2 y 59,9 ppm.

El espectro de U.V. presentó absorciones características de xantona, y se desplazó al añadir NaOMe característico de hidroxixantonas. El espectro registrado tras la adición de NaOAc tuvo un desplazamiento similar al espectro obtenido con NaOMe pero no idéntico, lo que indica una 1,3-dihidroxi-xantona (MESQUITA, 68). La adición de  $BO_3H_3$  a la disolución anterior regenera el espectro original en MeOH, lo que descarta asociaciones orto hidroxilicas.

La adición de tricloruro de aluminio provocó un desplazamiento, lo que indica un OH en posición 1 ó 8 que se confirma por la estabilidad del complejo formado tras la adición de HCl. La metilación de X10 con diazometano rindió exclusivamente X12, lo que confirma la presencia de un hidroxilo en posición 1; por otro lado descarta la posibilidad de que se trate de una 1,8-dihidroxi-xantona, ya que la metilación hubiera conducido a mezclas de X12 y X13.

La fórmula molecular quedó confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que dió un valor de  $288,062 \pm 0,003$  g/mol, siendo el calculado para  $C_{15}H_{12}O_6$  de 288,063 g/mol.

La estructura de 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona (X18) también quedó confirmada por sus datos espectroscópicos. Su espectro de I.R. mostró banda de OH, así como las bandas características de xantona. El espectro de R.M.N. de  $H^1$  presentó un singlete a  $\delta$  4,02 correspondiente a un solo metoxilo, a  $\delta$  6,86 un singlete ancho de OH no quelado y dos señales a  $\delta$  11,85 y 12,18 correspondientes a dos hidroxilos quelados al carbonilo. El espectro de R.M.N. de  $C^{13}$  nos confirmó la existencia de un único metoxilo a 59,98 ppm.

El espectro de U.V. mostró las bandas características de xantona. La adición de NaOMe provocó un desplazamiento batocrómico en espectro de MeOH, característico de hidroxí-

xantonas. El espectro registrado tras la adición de NaOAc tuvo un desplazamiento similar, pero no idéntico, al espectro obtenido con NaOMe, lo que indica una 1,3-dihidroxixantona. La adición de  $\text{BO}_3\text{H}_3$  a la disolución anterior regenera el espectro original en MeOH, lo que descarta asociaciones orto hidroxilicas.

La adición de  $\text{AlCl}_3$  a la disolución de MeOH provocó un desplazamiento, lo que indica un OH en posición 1 u 8 que se confirma por la estabilidad del complejo formado tras la adición de HCl.

Ni el punto de fusión del producto obtenido, ni sus datos espectroscópicos coincidieron con los obtenidos a partir de la xantona natural, por lo que su estructura no coincide con la de la 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona. En consecuencia desarrollamos el esquema III.4, con el fin de comprobar la estructura alternativa X8.

### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.4

Para el desarrollo del esquema retrosintético III.4, se requiere en primer lugar la obtención de la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona.

#### OBTENCION DE LOS SINTONES.

La obtención del ácido 2,6-dibenciloxibenzóico se llevó a cabo mediante reacción del ácido 2,6-dihidroxibenzóico con bromuro de bencilo y  $K_2CO_3$  (OLANIYI, 73), con lo que se obtuvo el 2,6-dibenciloxibenzoato de bencilo con un 76% de rendimiento. La esterificación y la protección de ambos hidroxilos fue confirmada por sus datos espectroscópicos.

Su espectro de I.R no mostró banda de OH ni de COOH, y su espectro de R.M.N de  $H^1$  mostró las señales correspondientes a los tres metilenos de los grupos benciloxi, entre 5 y 5,4 ppm, así como las correspondientes a los quince protones aromáticos de éstos entre 7 y 7,4 ppm.

La saponificación del éster se realizó utilizando una disolución de KOH en etanol al 10% con un rendimiento del 85%. Sus datos espectroscópicos confirmaron la saponificación del éster. El espectro de I.R mostró bandas características de COOH, y el espectro de R.M.N de  $H^1$  presentó a 5,17 ppm un singlete correspondiente a dos metilenos de los grupos benciloxi.

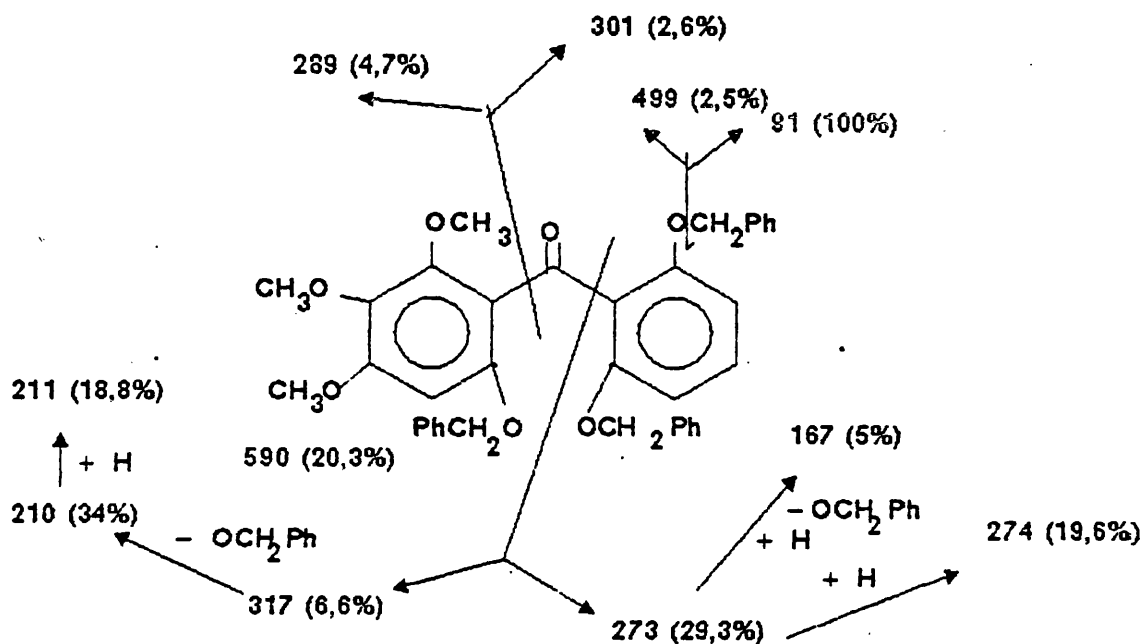
#### ACILACION EN ATFA.

La acilación del ácido 2,6-dibenciloxibenzóico con 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno se realizó con anhídrido trifluoroacético en diclorometano (SUNDHOLM, 76). Se obtuvo la 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona con un 79% de rendimiento.

La estructura de este compuesto se vió confirmada por la banda a  $1675\text{ cm}^{-1}$  de su espectro de I.R, característica de benzofenonas sin hidroxilos en orto, no observándose banda de tensión de OH. Su espectro de R.M.N de  $H^1$  confirma la presencia de tres metoxilos como sendos singletes entre

3,6 y 4 ppm. También se observa la señal correspondiente a los metilenos de los grupos benciloxi a  $\delta$  4,85 y 5,05 y la ausencia de señales de OH quelado, por encima de  $\delta$  10.

En último lugar su fórmula molecular quedó confirmada mediante su espectro de masas de alta resolución, que dió un valor de  $590,229 \pm 0,009$  g/mol, siendo el calculado para  $C_{37}H_{34}O_7$   $590,230$  g/mol. Entre los fragmentos podemos destacar los siguientes:

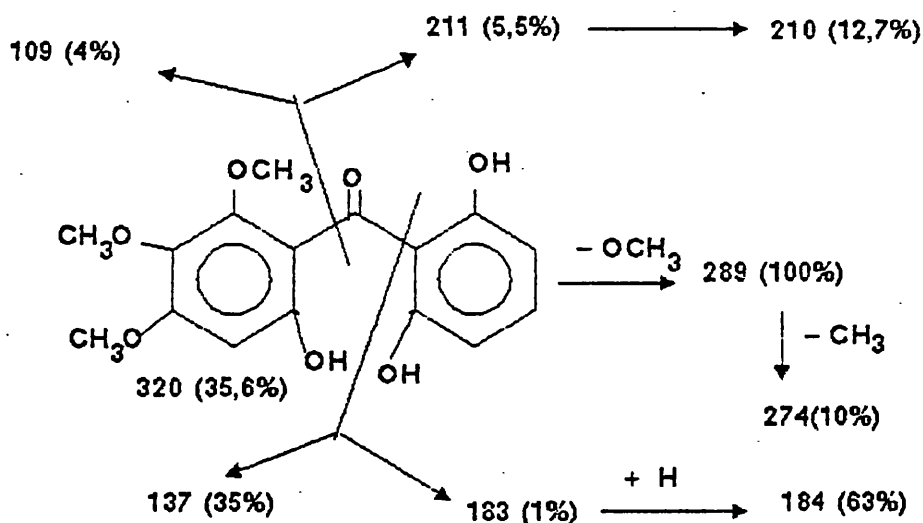


La hidrogenólisis posterior de 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona en acetato de etilo, y con Pd-C 5% como catalizador (KNIGHT, 66) rindió la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona con un rendimiento del 99%, estructura que se confirmó teniendo en cuenta sus datos espectroscópicos.

El espectro de I.R. mostró banda de carbonilo a  $1615$   $cm^{-1}$  característica de 2-hidroxibenzofenonas, así como banda de OH. Su espectro de R.M.N de  $H^1$  mostró entre 3,6 y 3,9 ppm tres singletes correspondientes a los metoxilos. Por otra parte no aparecen señales correspondientes a metilenos de grupos benciloxi ni tampoco se observan las señales de los protones aromáticos de éstos, así como a 7,48 ppm un singlete ancho de dos OH (no quelados) y a 10,73 ppm un singlete de OH (quelado).

En último lugar, su espectro de masas de alta resolución dió un valor de  $320,087 \pm 0,004$  g/mol, siendo el calcu-

lado para  $C_{16}H_{18}O_7$  320,089 g /mol. Entre los fragmentos podemos destacar los siguientes:



La 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6) se obtuvo al calentar a reflujo la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona en acetona-agua, con un rendimiento del 97%.

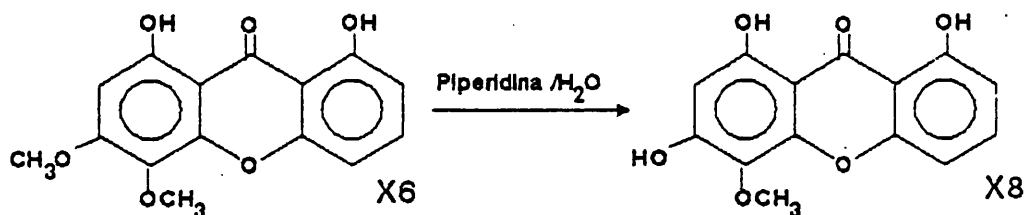
La estructura de esta xantona se confirmó mediante sus datos espectroscópicos. Su espectro de I.R. mostró las bandas típicas de xantona, así como la ausencia de banda de OH. El espectro de U.V. presentó las absorciones características de xantona, y sufrió un desplazamiento batocrómico al añadir NaOMe al igual que con AlCl<sub>3</sub>, lo que demostró la existencia de OH y que éstos estaban quelados al carbonilo. Su espectro de R.M.N. de H<sup>1</sup> presentó dos señales a 3,9 y 3,95 ppm correspondientes a los dos metoxilos, un singlete a 6,38 ppm (H-2), un doblete a 6,76 ppm (H-7) y otro a 6,96 ppm (H-5), ambos característicos de acoplamiento orto (J=8,4 Hz), un triplete a 7,56 ppm (H-6) debido a un acoplamiento orto (J=8,4 Hz) con dos protones. Por último tenemos dos singletes a 11,88 y 11,90 ppm correspondientes a dos OH quelados al carbonilo. El espectro de R.M.N. de C<sup>13</sup> confirmó la existencia de dos metoxilos a 56,3 y 61,6 ppm.

#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.4.1

Una vez obtenida la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6) se procedió a su conversión en la 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona (X8) mediante una desmetilación selectiva,



utilizando como agente desmetilante una disolución de piperidina-agua.



Esquema III.4.1

La desmetilación de la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6) rindió 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona (X8) con un rendimiento del 61%. Mayores tiempos de reacción condujeron a una mayor pérdida de producto.

En su espectro de I.R. se observó la banda de OH y las típicas de xantona. El espectro de U.V. presentó las absorciones características de xantona, espectro que sufrió un desplazamiento batocrómico al añadir NaOMe típico de hidroxixantonas. El espectro registrado tras la adición de NaOAc mostró un desplazamiento similar al registrado en NaOMe, lo que indica una 3-hidroxixantona. Sin embargo éste no coincide totalmente con el anterior, lo que es característico de xantonas con hidroxilos en posición 1 y 3. La adición de  $BO_3H_3$  a la disolución anterior regenera el espectro original en MeOH, lo que descarta asociaciones orto hidroxílicas.

La adición de  $AlCl_3$  provocó un desplazamiento, lo que indica un OH en posición 1 u 8, confirmado por la estabilidad del complejo formado al añadir HCl.

Su espectro de R.M.N. de  $H^1$  mostró una señal a 4,01 ppm de un único metoxilo, las señales típicas de los protones aromáticos de esta familia de xantonas y dos señales a 11,81 y 11,91 ppm correspondientes a dos OH quelados. El espectro de R.M.N. de  $C^{13}$  presentó una única señal en la zona de los metoxilos a 60,71 ppm.

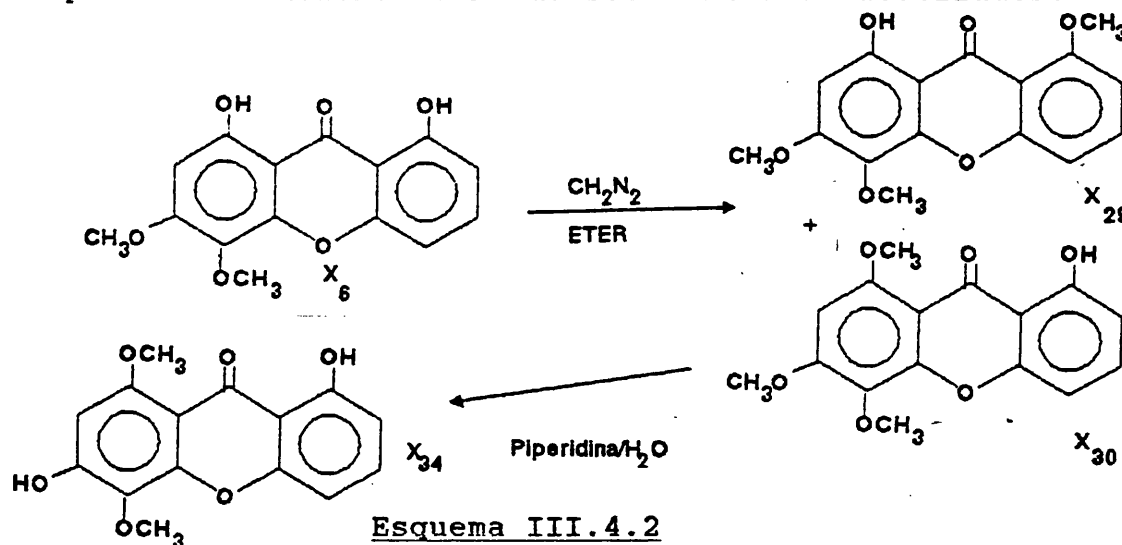
Con la síntesis de X8 y X18 quedan cubiertas las dos posibles estructuras alternativas, para la nueva xantona trihidroxi-monometoxi sustituida aislada de *Centaurium linarifolium*. La comparación de los datos espectroscópicos obtenidos de ambas estructuras con los de la xantona natural, no permitieron asignar a ésta ninguna de ambas estructuras. Tampoco los puntos de fusión presentan una

similitud suficiente. Todo ello obligará a una revisión de la estructura propuesta para la xantona natural.

#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.4.2.

La obtención de la 1,6-dihidroxi-5,8-dimetoxixantona (X34) podría efectuarse a partir de la 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X29) por calentamiento a reflujo con mezcla de piperidina-agua.

Debido a que la obtención de X29 por acilación de los sustratos adecuados no parecía factible, se decidió obtener esta xantona mediante metilación de la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6). Esta metilación debía conducir a una mezcla de xantonas trimetoxiladas que, podría ser identificada por el estudio de sus espectros de R.M.N. de  $C^{13}$  y de los espectros de R.M.N. de  $H^1$  de sus derivados acetilados.



Al someter X6 a una metilación selectiva con una disolución etérea de diazometano, se obtuvo una mezcla de la 1-hidroxi-3,4,8-trimetoxixantona (X30) y de la 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X29), con rendimientos del 37% para la primera y del 33% para la segunda con respecto al producto de partida.

La 1-hidroxi-3,4,8-trimetoxixantona (X30) presentó en su espectro de I.R las bandas típicas de xantona, así como la ausencia de bandas de OH, que junto con el desplazamiento del espectro de U.V en MeOH al añadir NaOMe y  $AlCl_3$ , demostró la existencia de un OH quelado al carbonilo. Su espectro de R.M.N de  $H^1$  presentó tres singletes entre 3,8 y

4,1 ppm correspondientes a tres metoxilos, las señales típicas de los protones aromáticos de esta familia de xantonas, y una señal a 13,11 ppm característica de OH quelado. El espectro de R.M.N de  $C^{13}$  confirmó la existencia de tres metoxilos entre 56 y 61,5 ppm.

La 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X29) presentó en su espectro de I.R las bandas típicas de xantona, así como la ausencia de OH. Su espectro de U.V presentó absorciones características de xantonas. Se desplazó al añadir NaOMe y tricloruro de aluminio, lo que demostró la existencia de un OH quelado. El espectro de R.M.N de  $H^1$  presentó tres señales entre 3,8 y 4 ppm, correspondientes a tres metoxilos, los picos típicos de los protones aromáticos de esta familia de xantonas y una señal a 13,05 ppm característica de OH quelado. El espectro de R.M.N de  $C^{13}$  confirmó la existencia de tres metoxilos entre 56 y 61,5 ppm.

Si tenemos en cuenta estos datos espectroscópicos, no podemos saber en cada una de las xantonas anteriores cual es la posición del hidroxilo, pudiendo estar en cada una de ellas en las posiciones 1 u 8.

Para resolver este problema se sometieron por separado a una acetilación con anhídrido acético en piridina.

Por acetilación de la 1-hidroxi-3,4,8-trimetoxixantona (X30) se obtuvo la 1-acetoxi-3,4,8-trimetoxixantona, cuya estructura se confirmó mediante sus datos espectroscópicos:

Podemos destacar del espectro de R.M.N de  $H^1$  las señales a 2,46 ppm, correspondientes al acetoxilo en posición 1 u 8, así como la desaparición del singlete a  $\delta$  13,11 correspondiente al OH.

Al comparar los espectros de R.M.N de  $H^1$  de X30 y del producto acetilado, podemos observar los desplazamientos de las señales aromáticas:

Los H-5, H-6, H-7 sufren pequeñas variaciones (H-5 pasa de 7,08 a 7,07 ppm; H-6 de 7,58 a 7,54 ppm; H-7 de 6,77 a 6,75 ppm), sin embargo el H-2 pasa de 6,34 a 6,56 ppm, que está en consonancia con lo esperado para un hidrógeno en posición orto al acetoxilo (RIVAILLE, 69) (MASSICOT, 63).

La acetilación de 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X29) dió la 1-acetoxi-5,6,8-trimetoxixantona, que se caracterizó por sus datos espectroscópicos.

El espectro de R.M.N de  $H^1$  mostró a 2,46 ppm un singlete correspondiente al acetoxilo en posición 1 u 8, así como la desaparición del singlete a 13,05 ppm del OH.

Si comparamos los espectros de R.M.N de  $H^1$  de X29 y de la 1-acetoxi-5,6,8-trimetoxixantona podemos observar lo siguiente:

El H-2 pasa de 6,70 a 6,91 ppm, que está en consonancia con lo esperado para un hidrógeno en posición orto al acetoxilo, el H-3 pasa de 7,47 a 7,59 ppm y el H-4 de 6,88 a 7,38 ppm, lo esperado para un hidrógeno en posición meta y otro en posición para al acetoxilo (RIVAILLE, 69) (MASSICOT, 63). El H-2 pasa de 6,70 a 6,91 ppm, que está en consonancia con lo esperado para un hidrógeno en posición orto al acetoxilo, el H-3 pasa de 7,47 a 7,59 ppm y el H-4 de 6,88 a 7,38 ppm, lo esperado para un hidrógeno en posición meta y otro en posición para al acetoxilo (RIVAILLE, 69) (MASSICOT, 63). Por otra parte el H-7 sufre una pequeña variación de 6,35 a 6,36 ppm.

Como podemos observar, los valores obtenidos se ajustan muy bien a los calculados de modo teórico teniendo en cuenta los incrementos teóricos calculados por Rivaille y Massicot (RIVAILLE, 69) (MASSICOT, 63). Ello permite asignar las posiciones de los hidroxilos en X29 y X30.

Otra técnica espectroscópica que permite la asignación de posiciones para hidroxilos y metoxilos, es el estudio de los espectros de R.M.N. de  $C^{13}$  (CHAUDHURI, 77 y 79). Para ello efectuamos un estudio de los espectros de R.M.N. de  $C^{13}$  de las diferentes xantonas tetraoxigenadas sintetizadas.

Del estudio realizado dedujimos que los valores calculados por Chaudhuri (CHAUDHURI, 77 y 79), no eran aplicables al anillo más sustituido de nuestras xantonas, pero si se ajustaban a los obtenidos para los carbonos correspondientes al anillo menos sustituido. La aplicación de estos cálculos permitió confirmar la posición del hidroxilo en el anillo menos sustituido para el caso de X29.

Ambos métodos espectroscópicos confirmaron totalmente las estructuras de X30 y X29 como 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona y 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona respectivamente.

La desmetilación de la 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X29) con disolución de piperidina-agua condujo a la 1,6-dihidroxi-5,8 dimetoxixantona (X34) con un rendimiento del 51%.

La estructura de esta xantona se confirmó mediante la concordancia con sus datos espectroscópicos:

El espectro de I.R. mostró banda de OH, así como las bandas típicas de xantona. Su espectro de R.M.N. de  $H^1$  presentó una señal a 3,8 ppm correspondiente a dos metoxilos, las típicas señales aromáticas de esta familia de xantonas y a 13,37 ppm una señal característica de OH quelado al carbonilo. El espectro de R.M.N. de  $C^{13}$  mostró dos señales a 55,9 y 60,8 ppm de los dos metoxilos.

Su espectro de U.V. presentó absorciones típicas de xantona y se produjo un desplazamiento batocrómico al añadir NaOMe, espectro similar al que se obtuvo con NaOAc, lo que es típico de 3-hidroxixantonas. La adición de tricloruro de aluminio provocó un desplazamiento, lo que indica un OH en posición 1 u 8, que se confirma por la estabilidad del complejo formado tras la adición de HCl.

La falta de coincidencia de los datos obtenidos para X34 con los de la nueva xantona natural dihidroxi-dimetoxi sustituida, obligó a sintetizar la estructura alternativa X23.

### DESCRIPCION DEL ESQUEMA III.5

Para el desarrollo del esquema III.5, el primer paso consistia en una deshidratación de la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona (III7) para dar 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona (X13).

La deshidratación térmica, en tubo sellado a 190° (FINNEGAN, 72), de la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona condujo exclusivamente a la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona. El mismo resultado se obtuvo al calentar la benzofenona con acetona acuosa a reflujo, que dió la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona con un 81% de rendimiento.

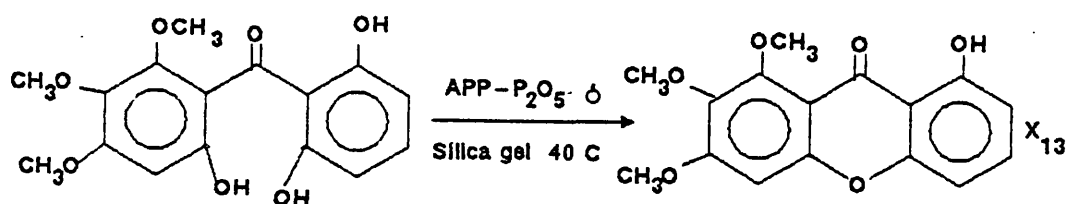
Tampoco se consiguió la deshidratación por mediante el calentamiento a reflujo en clorobenceno (Esquema III.1), ni mediante el empleo de DCC (VOWINKEL, 62).

Finalmente, se ensayaron dos métodos que permitieron obtener la 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona.

El método A consistió en la utilización del ácido polifosfórico y pentóxido de fósforo a 40°C (JACKSON, 68), como agente deshidratante y dió la xantona X13 con un 41% de rendimiento. La 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6), fue obtenida como subproducto (13%). Mayores tiempos de reacción condujeron a pérdida de producto, mientras que un aumento de la temperatura aumentaba la proporción de 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona.

En el método B (KEINAN, 78) el agente deshidratante empleado fue silica gel de columna a 50°C, y dió la xantona deseada con un rendimiento del 46%.

El segundo método tuvo una serie de ventajas con respecto al primero. Es una reacción mas sencilla de realizar, y así como en el primero se obtuvo un 13% de 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6) y un 17% de producto de partida. Esto significa que un 24% del producto de partida se descompuso. En el segundo método por contra se obtuvo un 11% de (X6) y un 40% de producto de partida recuperado, luego el rendimiento con respecto al producto de partida recuperado es mucho mayor.



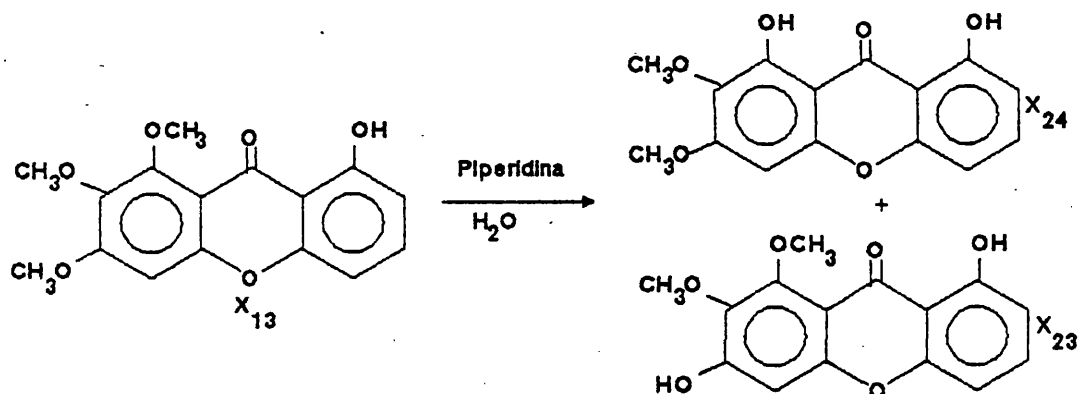
La estructura de (X13) como 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona se confirmó en base a sus datos espectroscópicos:

Su espectro de I.R no mostró banda de OH, lo que indica que éste no existe o que se encuentra quelado al carbonilo. La variación de las absorciones típicas en el espectro de U.V en MeOH al añadir NaOMe confirma la existencia de un hidroxilo, y el posterior desplazamiento con  $\text{AlCl}_3$ , indica un OH en posición 1 u 8, que se confirma por la estabilidad del complejo formado tras la adición de HCl.

En el espectro de R.M.N de  $\text{H}^1$  cabe destacar tres singletes entre 3,8 y 4,1 ppm, correspondientes a tres metoxilos, las señales típicas aromáticas de esta familia de xantonas, y a 13,12 ppm un singlete de un OH quelado al carbonilo. Su espectro de R.M.N de  $\text{C}^{13}$  mostró las tres señales de los tres metoxilos entre 56,3 y 62 ppm.

#### OBTENCION DE DERIVADOS DE LA 1-HIDROXI-6,7,8-TRIMETOXI-XANTONA (X13) POR DESMETILACION SELECTIVA

Una vez obtenida la 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona, se procedió a su demetilación con piperidina acuosa a reflujo, con lo que se obtuvo una mezcla de dos productos, 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona (X24) (57%) y 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxixantona (X23) (31%).



La estructura de la 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona se confirmó mediante sus datos espectroscópicos.

Su espectro de I.R no mostró banda de OH, pero sí las típicas de xantona. El espectro de U.V mostró las absorciones características de las xantonas, el espectro se desplazó al añadir NaOMe y fue muy distinto al obtenido con NaOAc, lo que indica la existencia de OH y que no es una 3-hidroxixantona. La adición de  $\text{AlCl}_3$  provocó un desplazamiento, lo que indica un OH en posición 1 u 8, que se confirma por la estabilidad del complejo formado tras la adición de HCl.

El espectro de R.M.N de  $\text{H}^1$  mostró dos singletes a 3,9 y 3,96 ppm, correspondientes a dos metoxilos, las típicas señales aromáticas, y a 11,86 ppm un singlete ancho correspondiente a dos OH quelados al carbonilo. El espectro de R.M.N de  $\text{C}^{13}$  confirmó la existencia de dos metoxilos mediante dos señales a 56,4 y 61,0 ppm.

Los datos espectroscópicos de la 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxixantona fueron:

Su espectro de I.R mostró banda de OH, así como las típicas de xantona. El espectro de U.V mostró las bandas típicas de xantona, y su desplazamiento al añadir NaOMe indicó una hidroxixantona. El desplazamiento registrado tras la adición de NaOAc fue muy similar al obtenido con NaOMe, lo que indica una 3-hidroxixantona. La adición de  $\text{AlCl}_3$  a la disolución de MeOH provocó un desplazamiento batocrómico, indicativo de un OH en posición 1 u 8, confirmado por la estabilidad del complejo formado tras la adición de HCl.

El espectro de R.M.N. de  $\text{H}^1$  presenta dos singletes a  $\delta$  3,99 y 4,02 asignables a dos metoxilos; un multiplete entre 6,71 y 6,82 ppm, que corresponde a dos protones aromáticos más un OH no quelado, y a  $\delta$  13,09 un singlete característico de un OH quelado al carbonilo. El espectro de R.M.N de  $\text{C}^{13}$  confirmó la existencia de dos metoxilos a 60,79 y 61,61 ppm.

La mayor proporción del producto de desmetilación en posición 1 (57%) frente al obtenido por demetilación de la posición 3 (31%), confirma la elevada tendencia de las xantonas tipo A (sustitución 1,2,3,8) a experimentar desmetilación en posición 1 cuando son sometidas a mezclas de piperidina-agua a reflujo, lo que representa un comportamiento particular frente al resto de xantonas que, en las mismas condiciones, conducen preferentemente al producto de desmetilación en 3.



Las características físicas y espectroscópicas de X23 tampoco mostraron identidad con los correspondientes a la xantona natural, por lo que también la estructura de la nueva xantona natural dihidroxi-dimetoxi sustituida, deberá ser reconsiderada.

Cabe destacar que los únicos autores que también asignaron a una xantona natural una estructura de 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona, dan para ella unos datos físicos y espectroscópicos que no coinciden con los de la estructura sintetizada por nosotros (X10). Tampoco mostraron coincidencia los datos de las xantonas obtenidas por metilación parcial y total de la xantona natural y cuya estructura debería coincidir con X12 y X3 respectivamente.

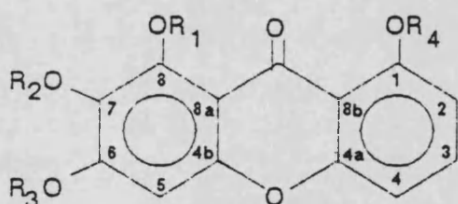
ESTUDIO DE ESPECTROS DE R.M.N. DE  $C^{13}$  DE XANTONAS  
1,2,3,8-(TIPO A) y 1,3,4,8-TETRASUSTITUIDAS (TIPO B)

El principal objetivo del estudio de los espectros de R.M.N. de  $C^{13}$  de estas xantonas consistía en poder establecer, mediante esta técnica, las posiciones ocupadas por hidroxilos y metoxilos en xantonas polioxygenadas.

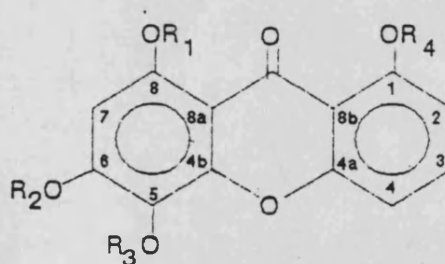
En la bibliografía (CHAUDHURI, 77 y 79) se establece esta posibilidad para xantonas que tienen uno o dos sustituyentes como máximo en cada uno de sus anillos aromáticos.

Las xantonas estudiadas en este trabajo, dan todas ellas doce señales aromáticas, correspondientes a los carbonos de los anillos A, B y C de xantona. También se observa la señal típica del carbonilo, y las señales correspondientes a los distintos metoxilos presentes en cada una de ellas.

La numeración utilizada es la siguiente:



(Tipo A)



(Tipo B)

Esta numeración de las dos familias de xantonas es arbitraria, y obedece a la necesidad de asignar el mismo número a cada uno de los carbonos de las diferentes xantonas, para poder compararlos posteriormente.

Para asignar cada una de las señales con sus correspondientes carbonos, nos hemos basado en las siguientes técnicas espectroscópicas:

-R.M.N de  $C^{13}$  con desacoplamiento de banda ancha.

-R.M.N de  $C^{13}$  acoplado con  $H^1$ .

-Técnica de desacoplamiento selectivo, por irradiación de cada uno de los hidrógenos de los anillos aromáticos.

Las señales correspondientes a los metoxilos, aparecen entre 50 y 65 ppm, en una región, perfectamente diferenciada de la correspondiente a las señales debidas a carbonos aromáticos. El estudio de estas señales no permitió llegar a ninguna conclusión, por lo que no se han tenido en consideración.

El carbonilo también es fácil de diferenciar, pues aparece entre 170 y 185 ppm. En cambio las señales debidas a los doce carbonos aromáticos, son difíciles de asignar, y requieren el estudio simultáneo de distintas técnicas espectroscópicas, como hemos señalado anteriormente.

La espectroscopia de R.M.N de  $C^{13}$  acoplado con el  $H^1$ , nos permitió diferenciar claramente aquellos carbonos que estaban unidos a hidrógeno: C-2, C-3, C-4 y C-5, en las xantonas tipo A y C-2, C-3, C-4 y C-7 en las del tipo B. Estas señales presentan valores de 160 Hz en su constante de acoplamiento C-H (ipso), de 1 a 4 Hz para el acoplamiento con hidrógenos en orto (acoplamiento que por su pequeño tamaño no hemos logrado observar en los espectros), y de 7 a 10 Hz para el acoplamiento meta.

Si tenemos en cuenta las xantonas tipo A, tanto C-2 como C-4 darán un dd ( $J_1=160$  Hz,  $J_2=7-10$  Hz) debido a un acoplamiento C-H (ipso), y C, H a través de tres enlaces (acoplamiento meta). Lo mismo podemos decir para el C-2 y C-4 para las xantonas tipo B, que darán ambos un dd. Por otra parte los C-5 y C-3 para las xantonas tipo A, y C-7, C-3 para las xantonas tipo B dieron un d ( $J=160$  Hz), por un acoplamiento C-H (ipso), el acoplamiento orto no lo pudimos observar en este caso. De esta forma pudimos diferenciar estas dos parejas de carbonos aromáticos del resto.

La asignación definitiva de estos carbonos, se efectuó mediante la técnica espectroscópica de desacoplamiento selectivo, por irradiación de cada uno de los hidrógenos unidos a los cuatro carbonos aromáticos anteriores. Se pueden asignar y diferenciar los C-2, C-3, C-4 y C-5 para las xantonas tipo A, y C-2, C-3, C-4 y C-7 para las xantonas tipo B, pues de esta forma se puede saber que carbonos están unidos a cada uno de los respectivos hidrógenos. Estos hidrógenos que se asignaron anteriormente por sus señales típicas en el espectro de R.M.N de  $H^1$ .

El resto de carbonos aromáticos se asignaron teniendo en cuenta los valores teóricos, obtenidos para cada uno de ellos, al aplicar los cálculos propuestos por (CHAUDHURI, 77; 79), para los carbonos de xantona de los anillos A, B y C, así como el espectro de R.M.N de  $C^{13}$  acoplado con el  $H^1$ . De la conjunción de ambos resultados, se ha efectuado la asignación final, de manera que el valor asignado a cada carbono, fuera consecuente con los obtenidos para los carbonos de otras moléculas, obtenidas a partir de ellas por transformaciones posteriores.

También hemos constatado, que en algunos espectros de R.M.N de  $C^{13}$  desacoplado aparecen solamente once señales entre 90 y 165 ppm, correspondientes a los carbonos aromáticos, debido a la superposición de dos señales. Una de las señales superpuesta suele ser la de un carbono unido a un hidrógeno, por lo que mediante el espectro de R.M.N de  $C^{13}$  acoplado con  $H^1$ , se observa el desdoblamiento de una de ellas, pudiendo de esta forma ver la otra.

En las dos tablas siguientes podemos ver el valor en ppm de los respectivos carbonos, para cada una de las xantonas estudiadas.

Tabla -1- XANTONAS 1, 2, 3, 8-TETRAOXIGENADAS (TIPO A)

	X3	X12	X13	X33(*)	X24	X10(*)	X9(*)	X18(*)	X23(*)	MEDIA	TEORICO.
C1	160,40	160,56	162,07	159,91	161,24	160,02	159,96	160,13	161,15	160,60	160,37
C2	105,52	105,56	106,20	106,41	106,88	106,30	106,52	106,99	106,20	106,30	105,56
C3	133,62	135,15	135,72	134,41	136,75	135,76	136,50	137,07	136,12	135,67	133,62
C4	109,08	109,68	110,57	109,14	110,82	109,14	109,71	110,35	109,99	109,81	109,44
C4a	157,04	157,87	155,42	156,61	156,12	157,08	155,38	155,47	154,82	156,20	157,14
C4b	153,40	154,64	154,54	153,27	153,69	154,46	149,65	153,44	153,78	153,43	151,84
C5	95,29	89,76	95,92	98,93	90,88	93,19	90,96	94,46	99,28	94,29	91,84
C6	157,90	159,44	159,56	157,09	160,68	158,08	156,33	159,77	158,75	158,70	152,02
C7	139,49	131,82	139,65	138,80	132,12	130,55	129,47	130,96	138,86	134,60	126,66
C8	153,11	152,34	153,40	152,66	153,46	151,39	146,63	152,54	153,22	152,08	140,77
C8a	111,91	104,68	108,65	110,34	106,88	102,79	102,06	101,32	107,54	106,08	109,47
C8b	113,00	109,68	109,25	112,43	107,43	109,58	106,52	106,54	107,93	109,15	112,87
C=O	175,01	181,52	181,29	173,51	184,89	180,44	183,67	183,73	180,40		

\* DMSO-d6

C1 m; C2 dd ipso-meta; C3 d ipso; C4 dd ipso-meta;

C4a d meta; C4b d orto; C5 d ipso; C6 d orto; C7 d meta;

C8 s; C8a d meta; C8b t ó dd meta-meta.

Tabla -2- XANTONAS 1, 3, 4, 8-TETRAOXIGENADAS (TIPO B)

	X6	X8(*)	X30	X34(*)	X29	X26	MEDIA	TEORICO
C1	161,27	160,28	160,47	161,31	162,01	160,14	160,74	160,37
C2	107,20	107,08	105,62	106,29	106,30	105,69	106,38	105,56
C3	136,91	137,01	135,31	135,96	135,78	133,47	135,74	133,62
C4	110,91	110,49	109,88	110,29	110,75	109,09	110,24	109,44
C4a	156,05	155,35	157,76	154,58	155,15	156,45	155,89	157,14
C4b	149,12	149,24	148,29	151,52	151,60	150,43	150,03	147,74
C5	128,77	127,74	127,89	128,35	130,05	129,48	128,71	121,54
C6	160,51	160,24	159,25	157,94	158,31	156,85	158,68	143,52
C7	94,89	98,62	94,59	95,94	91,20	91,65	94,48	93,96
C8	158,59	157,12	159,11	156,97	157,55	156,63	157,82	152,97
C8a	102,00	100,62	103,55	103,54	105,46	108,26	103,90	110,17
C8b	107,51	106,53	110,48	107,99	108,69	113,10	109,00	112,87
C=O	184,76	1883,32	181,36	180,41	181,69	175,15	181,11	

\* DMSO-d6

C1 m; C2 dd ipso-meta; C3 d ipso; C4 dd ipso-meta;

C4a d meta; C4b d orto; C5 d ipso; C6 d orto; C7 d meta;

C8 s; C8a d meta; C8b t ó dd meta-meta.

RESULTADOS Y DISCUSION

Comenzamos estudiados las diferencias fundamentales entre ambos tipos de xantonas. Para ello hemos emparejado en una tabla, aquellas xantonas de las familias (A) y (B) que son equivalentes, en cuanto que poseen el mismo número de metoxilos e hidroxilos en los anillos A y B, con lo que se simplifica el estudio, al no tener que considerar la alteración que produce la sustitución de un metoxilo por hidroxilo.

COMPARACION DE LOS ESPECTROS DE C<sup>13</sup> DE XANTONAS TIPO A Y B.

Con el fin de poder emparejar X3 se requirió la síntesis de la correspondiente xantona 1,3,4,8-tetrametoxilada (X26), que se obtuvo por metilación total de la 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6).

TABLA COMPARATIVA XANTONAS TIPO A Y B

	(X3)	(X26)	(X12)	(X30)	(X13)	(X29)	(X24)	(X6)	(X18)	(X8)	(X23)	(X34)
C1	160,40	160,14	160,56	160,47	162,07	162,01	161,24	161,27	160,13	160,24	161,15	161,31
C2	105,52	105,69	105,56	105,62	106,20	106,30	106,88	107,20	106,99	107,08	106,20	106,29
C3	133,62	133,47	135,15	135,31	135,72	135,78	136,75	136,91	137,07	137,01	136,12	135,96
C4	109,08	109,09	109,68	109,88	110,57	110,75	110,82	110,91	110,35	110,49	109,99	110,29
C4a	157,04	156,45	157,87	157,76	155,42	155,15	156,17	156,05	155,47	155,35	154,82	154,58
C4b	153,40	150,43	154,64	148,29	154,54	151,60	153,69	149,12	153,44	149,24	153,78	151,52
C5	95,29	129,48	89,76	127,89	95,92	130,05	90,88	128,77	94,96	127,74	99,28	128,35
C6	157,90	156,85	159,44	159,25	159,56	158,31	160,68	160,51	159,77	160,24	158,75	157,94
C7	139,49	91,65	131,82	94,59	134,67	91,20	132,12	94,89	130,96	98,62	138,12	95,94
C8	153,11	156,63	152,34	159,11	153,40	157,55	153,46	158,59	152,54	157,12	153,22	156,97
C8a	111,91	108,26	104,68	103,55	108,65	105,46	106,88	102,00	101,32	100,62	107,54	103,54
C8b	113,00	113,10	109,68	110,48	109,25	108,69	107,43	107,20	106,54	106,53	107,93	107,99
C=O	175,01	175,15	181,52	181,36	181,29	181,69	184,89	184,76	183,73	183,32	180,40	180,41

Tabla -3-

De esta tabla podemos destacar varios puntos:

La diferencia en valor del desplazamiento químico ( $\delta$ ), de cada xantona con su pareja, e incluso con las restantes, para los C-1, C-2, C-3 y C-4 es muy pequeña, no superando en ningún caso los 0,7 ppm. Esto está de acuerdo con su estructura, pues estos carbonos pertenecen al anillo A, que está idénticamente sustituido en ambas familias.

La señal del carbonilo, también presenta valores de  $\delta$  muy similares, con una diferencia máxima entre las xantonas emparejadas de 0,5 ppm.

Si comparamos los valores para los carbonos  $C_{4b}$  y  $C_{4a}$  de cada pareja, podemos observar que para  $C_{4a}$  estas diferencias son pequeñas (máximo de 0,4 ppm), mientras que para  $C_{4b}$  son mayores (máximo de 6 ppm). Este hecho es perfectamente explicable, si tenemos en cuenta que  $C_{4a}$  forma parte del anillo, que no sufre variación en la sustitución, mientras que  $C_{4b}$ , forma parte del anillo en el que se ha cambiado la posición del metoxilo. Lo mismo podemos decir para los carbonos  $C_{8a}$  y  $C_{8b}$ , mientras que los valores para  $C_{8b}$  no sufren grandes variaciones (máximo de 1 ppm), las diferencias para  $C_{8a}$  son mucho mayores, pudiendo llegar a 4 ppm.

A partir de las estructuras propuestas, las mayores diferencias deberían observarse en los carbonos C-5, C-6, C-7 y C-8; en la tabla puede apreciarse que el carbono C-6 sufre variaciones que no superan 1 ppm, este hecho está de acuerdo con las estructuras de ambas familias de xantonas, ya que C-6 sustenta en ambos un metoxilo, que a su vez presenta en posición orto otro metoxilo, en C-7 (familia A) o en C-5 (familia B). El carbono C-8 sufre una mayor variación, con una diferencia máxima de 6 ppm, que está de acuerdo con un carbono que pasa de tener un metoxilo en orto, a tenerlo en posición para.

Los dos carbonos en los que se observa una gran diferencia son, los carbonos C-5 y C-7. El carbono C-5 pasa de no tener unido a él ningún metoxilo en las xantonas tipo A, a tenerlo en las del tipo B, lo contrario le ocurre a C-7, que pasa de tener un metoxilo a no tenerlo. La diferencia en estos casos es grande, con una diferencia máxima de 39 ppm. Siendo el mayor valor de  $\delta$  para el carbono unido al metoxilo, es decir C-7 para las xantonas tipo A, y C-5 para las xantonas tipo B.

Todas estas observaciones nos condujeron a ver la diferencia entre los espectros de las xantonas tipo A y B.

Los espectros de estas xantonas son similares, y los podemos resumir de la siguiente manera:

Tenemos una primera zona entre 88 y 108 ppm, en donde están las cinco señales correspondientes a los carbonos C-5,  $C_{8a}$ ,  $C_{8b}$ , C-2 y C-4 para las xantonas tipo A, y C-7,  $C_{8a}$ ,  $C_{8b}$ , C-2 y C-4 para las xantonas tipo B. Esta zona no muestra diferencias significativas entre las dos familias de xantonas.

Tenemos una segunda zona, en donde aparecen dos señales correspondientes a los carbonos C-7 y C-3, para las xantonas tipo A, y C-5 y C-3 para las xantonas tipo B. Estas dos señales son fáciles de diferenciar, mediante el espectro de  $C^{13}$  acoplado a  $H^1$ , pues C-3 dará un d con J 160 Hz, por estar unido a un hidrógeno. En esta zona mientras C-7 para las xantonas tipo A sale entre 129 y 140 ppm, C-5 en las xantonas tipo B está entre 127 y 131 ppm, siendo éste siempre menor en cada pareja de xantonas, al observado para C-7 en las xantonas tipo A.

Tenemos una tercera zona, en donde aparecen cinco señales correspondientes a los carbonos C-6, C-8,  $C_{4a}$ ,  $C_{4b}$ , y C-1 para las xantonas tipo A y B. En las xantonas tipo A, estas cinco señales salen en una zona proxima, entre 151 y 163 ppm, mientras que para las xantonas tipo B, la señal correspondiente al  $C_{4b}$  sale a  $\delta$  menores. Diferenciándose con bastante claridad de las cuatro señales restantes, es decir  $C_{4b}$  al pasar de las xantonas tipo A a las xantonas tipo B, sufre una disminución en el valor de  $\delta$  entre 3 y 5 ppm.

Como podemos ver, si tenemos los espectros de R.M.N de  $C^{13}$  de cada una de las parejas de xantonas, es fácil diferenciarlas teniendo en cuenta las observaciones anteriores. Es decir que por comparación de los dos espectros, aquel en el que la señal a menor  $\delta$  de la segunda zona, C-7 o C-5 (segun la familia considerada) se observe a menor  $\delta$ , corresponde a las xantonas tipo B, mientras que el espectro con la señal a un mayor  $\delta$ , corresponde a la xantona tipo A.

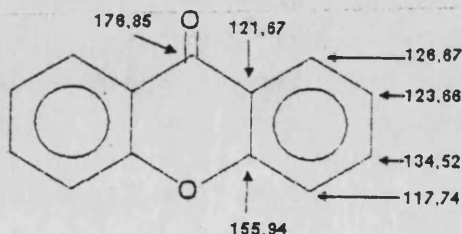


También podemos destacar que en las xantonas tipo B, la diferencia entre la señal a menor  $\delta$  de la tercera zona,  $C_{4b}$  y la siguiente  $C_{4a}$ , suele ser mayor que entre las señales a menor  $\delta$  de las xantonas tipo A, C-8 y  $C_{4b}$ , (de 3 a 10 ppm para las xantonas tipo B, y de 0 a 3,1 ppm para las xantonas tipo A). Esta diferencia que podría servir para poder saber, simplemente por el espectro R.M.N de  $C^{13}$  de una xantona, a que familia pertenece, aunque es bastante general no se cumple en el caso de X9 y X18, en donde esta diferencia es de 3,07 y 3,02 ppm, similar a la existente para X34 (3,06 ppm). Por esta razón si partimos únicamente del espectro de R.M.N de  $C^{13}$  de una xantona, saber si pertenece a las xantonas tipo A o B, puede ser muy complicado, sin embargo se puede inducir, que en aquellas xantonas, cuya diferencia entre las dos bandas a menor  $\delta$  de la tercera zona, sea mayor que 4 ppm, debe corresponderse con familia (B). Pero si esta diferencia es menor de 4 ppm, no se puede asegurar que corresponda a las xantonas tipo A.

#### ASIGNACION TEORICA DE LOS DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS DE XANTONAS 1,2,3,8- Y 1,3,4,8-TETRAOXIGENADAS.

Una vez hemos visto la diferencia entre los espectros de R.M.N de  $C^{13}$  de las dos familias de xantonas, hemos intentado dar una serie de relaciones numéricas, que nos permitan calcular de forma teórica, los desplazamientos químicos, para los carbonos aromáticos de estas dos familias de xantonas.

Como valor base para estos carbonos hemos elegido los existentes en la bibliografía (CHAUDHURI, 77 y 79), obtenidos para la xantona, en cloroformo deuterado.



En primer lugar, hemos estudiado el incremento del desplazamiento químico, debido a los sustituyentes metoxilos, y posteriormente tendremos en cuenta el cambio de estos por hidroxilos.

La influencia de los grupos metoxilo, en el valor del desplazamiento químico de los carbonos aromáticos, en una xantona, están descritos en la bibliografía (CHAUDHURI, 77), pudiendo de esta forma calcularse teóricamente.

posición sustituyente	C-1	C-2	C-3	C-4	C <sub>4a</sub>	C <sub>8b</sub>
	C-8	C-7	C-6	C-5	C <sub>4b</sub>	C <sub>8a</sub>
8	+33,7	-18,1	-0,9	- 8,3	+1,2	-8,8
7	-20,1	+32,1	-11,6	+ 0,4	-6,5	+1,6
6	+ 1,5	-11	+30,0	-18,0	+1,2	-5,0
5	- 8,9	- 0,6	-20,1	+30,1	-10,6	+2,3

Tabla -4-

Teniendo en cuenta los datos de la tabla anterior, hemos calculado el valor del desplazamiento químico para los doce carbonos aromáticos, de la 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3), y 1,3,4,8-tetrametoxixantona (X26) (tabla 1 y 2), que son las dos xantonas de las xantonas tipo A y B en donde todos los sustituyentes son metoxilos.

Si comparamos los valores de los desplazamientos químicos, para la xantona X3 de las xantonas tipo A, con los valores calculados de forma teórica, podemos ver, como para los C-1, C-2, C-3, C-4, C<sub>4a</sub> y C<sub>8b</sub>, estos se ajustan a los valores experimentales, con errores no superiores a  $\pm 1$  ppm. Lo mismo ocurre para las xantonas de las xantonas tipo B, en donde al comparar los valores teóricos con los experimentales, los errores no son tampoco superiores a  $\pm 1$  ppm.

En cambio, en el caso de los C-5, C-6, C-7, C-8, C<sub>4b</sub> y C<sub>8a</sub>, estos valores teóricos difieren bastante de los experimentales, llegando incluso a diferencias de 13 ppm. Las diferencias son mayores para los carbonos 8 y 7 en las xantonas tipo A, y los carbonos 5,6 y 8 para las del tipo B.

En principio al ver dicha diferencia para las xantonas de las xantonas tipo A, supusimos que esta era debida a la compresión estérica, existente en el anillo C, con tres metoxilos en posiciones contiguas (C-6, C-7, C-8). Sin embargo, al ver que esta diferencia se mantenía en las xantonas de las xantonas tipo B, en donde en el anillo C,

esta compresión estérica no es tan importante; nos indujo a suponer que esta diferencia no era debida a la compresión estérica, sino al número de sustituyentes existentes en dicho anillo.

De esta forma, los valores teóricos calculados a partir de la tabla anterior, serán válidos para aquellas xantonas en las cuales el número de sustituyentes en un anillo no sea superior a dos. Si tenemos en cuenta esta observación para nuestras xantonas, estos cálculos teóricos son válidos para el anillo A, es decir para el C-1, C-2, C-3, C-4, C<sub>4a</sub> y C<sub>8b</sub>. Para el resto de carbonos (C-5, C-6, C-7, C-8, C<sub>4b</sub> y C<sub>8a</sub>), hemos confeccionado la tabla 5, para que los valores teóricos de la 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3), y de la 1,3,4,8-tetrametoxixantona (X26), se ajusten a los experimentales.

posición sustituyente

	<u>C-8</u>	<u>C-7</u>	<u>C-6</u>	<u>C-5</u>	<u>C<sub>4b</sub></u>	<u>C<sub>8a</sub></u>
8	+41,2	-14,3	- 0,8	-7,4	+1,4	-7,4
7	-15,7	+38,8	-10	+0,5	-5,4	+1,9
6	+ 1,8	- 8,7	+34,2	-15,7	+1,4	-4,2
5	-13	- 9	-11,1	+34,8	-8,3	-1,8

Tabla -5-

Esta tabla la hemos confeccionado repartiéndola equitativamente la diferencia entre el valor teórico y el experimental, calculando el valor teórico en base a los datos de la tabla 4. La tabla confeccionada de esta forma es arbitraria, pues al tener únicamente dos xantonas en las que en el anillo C, tengamos tres metoxilos (X3 y X26), no hemos podido calcular de forma exacta, la influencia de cada uno de los metoxilos en posición 5,6,7 y 8, en los  $\delta$  de los carbonos de dicho anillo.

De esta forma podemos tomar la 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3), y la 1,3,4,8-tetrametoxixantona (X26), como xantonas patrones, en las que veremos cual es la influencia en el valor de  $\delta$ , al cambiar los sustituyentes metoxilos por hidroxilos.

INFLUENCIA DE LOS HIDROXILOS

Si tenemos en cuenta los datos experimentales, podemos observar de forma inmediata, que la influencia de los cambios de sustituyentes, metoxilos por hidroxilos es complicada. Influyendo en los valores de  $\delta$ , no solamente de los carbonos del anillo en el que está como sustituyente, sino también en los carbonos del otro.

Para estudiar las variaciones en el desplazamiento químico, debidos a los cambios de sustituyente, hemos estudiado por separado la influencia de estos cambios en cada uno de los anillos A (menos sustituido) y C (más sustituido).

INFLUENCIA SOBRE CARBONOS DEL ANILLO MAS SUSTITUIDO (C).

Para el anillo A, es decir para los C-1, C-2, C-3 y C-4, la influencia del cambio de sustituyente en posición 1, es distinta según los sustituyentes del anillo C, tanto para las xantonas tipo A como B. Esta influencia la podemos resumir de la siguiente forma:

El cambio de un sustituyente metoxilo por hidroxilo en el carbono 1, provoca en los C-1, C-2, C-3 y C-4, aumentos pequeños en el valor de  $\delta$ , entre 0 y 4 ppm, siendo máximo para el C-3 (posición meta al OH), en donde este incremento está entre 2 y 4 ppm, dependiendo de los sustituyentes del anillo más sustituido (C).

De forma general podemos decir, que en el anillo menos sustituido (A), se producen los siguientes incrementos en el valor de  $\delta$ .

-OH-ipso,	incrementos	entre 0 y 2 ppm.
-OH-orto,	"	0 y 2 ppm.
-OH-meta,	"	2 y 4 ppm.
-OH-para,	"	0 y 2 ppm.

Podemos comentar, que un comportamiento algo anormal presenta la 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona (X9), observándose para el C-1 una disminución de  $\delta$  de 0,4 ppm.

INFLUENCIA SOBRE CARBONOS DEL ANILLO MAS SUSTITUIDO (C).

En segundo lugar, estudiaremos las influencias en el valor de  $\delta$ , debidos a los cambios de sustituyentes en el anillo más sustituido (C), que estudiaremos por separado para las xantonas tipo A y B.

Influencia en xantonas tipo A.

La influencia en el cambio de sustituyente para las xantonas tipo A, la podemos resumir de la siguiente manera:

Podemos observar, que la existencia de un sustituyente metoxilo o hidroxilo en posición 1, influye bastante en el anillo C, por esta razón hemos dividido a estas xantonas en dos grupos, aquellas con un hidroxilo en posición 1, en las que tomaremos como valores de  $\delta$  base, los de la 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona (X13), y aquellas con un metoxilo en dicha posición, en donde tomaremos como valores de  $\delta$  base los de la 1,2,3,8-tetrametoxixantona (X3).

C-8.

En xantonas con un OH en posición 1, X24, X13, X18, X23 y X9, se observan los siguientes incrementos promedio:

-OH-ipso,		incrementos de +0,1 ppm.
-OH-orto,	"	-6,8 ppm.
-OH-meta,	"	-0,2 ppm.

En las xantonas con un OCH<sub>3</sub> en posición 1, es decir X3, X33, X12 y X10, se observan los siguientes incrementos promedio:

-OH-ipso,		incrementos de -1 ppm.
-OH-meta,	"	-0,5 ppm.
-OH-orto,		no hay datos.

C-7

Las xantonas con un OH en posición 1, presentan los siguientes incrementos promedio:

-OH-ipso,		incrementos de -2,7 ppm.
-----------	--	--------------------------

-OH-orto, " -7,5 ppm.

-OH-meta, " -0,8 ppm.

Para las xantonas con un  $OCH_3$  en posición 1, los incrementos promedio a aplicar en el calculo teórico son:

-OH-ipso, no hay datos.

-OH-orto junto carbonilo; incrementos de -7,7 ppm.

-OH-orto, incrementos de -0,7 ppm.

#### C-6

Xantonas con un OH en posición 1.

-OH-ipso, incrementos de -1 ppm.

-OH-orto, " -4,2 ppm.

-OH-meta, " +1 ppm.

Xantonas con un  $OCH_3$  en posición 1.

-OH-ipso, incrementos de -1 ppm.

-OH-orto, no hay datos.

-OH-meta, incrementos de +1,5 ppm.

#### C-5

Xantonas con un OH en posición 1.

-OH-orto, incrementos de +3,4 ppm.

-OH-meta, " +0,1 ppm.

-OH-para, " -5 ppm.

Xantonas con un  $OCH_3$  en posición 1.

-OH-orto, incrementos de +3,6 ppm.

-OH-meta, no hay datos.

-OH-para, incrementos de -5,5 ppm.

Como comentario podemos decir, que estos valores se cumplen en todas nuestras xantonas, con errores menores de  $\pm 0,3$  ppm, excepto en la 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona (X18), en donde el error es un poco mayor.

Influencia en xantonas tipo B.

Para las xantonas tipo B, por contar con un menor número de xantonas, hemos tenido que realizar unos cálculos más sencillos, que se pueden resumir de la siguiente manera:

C-8

-OH-meta, se producen incrementos de -1,4 ppm, para aquellas xantonas con idéntica sustitución en el carbono 1.

C-7

-OH-orto junto al carbonilo, incrementos de +3 ppm

-OH-orto, incrementos de +1 ppm.

C-6

-OH-meta, incrementos de +3,5 ppm.

-OH-ipso, " +1 ppm.

C-5

-OH-para, incrementos de -1 ppm.

-OH-orto, " -1 ppm.

Como podemos observar, no hemos tenido en cuenta los carbonos pertenecientes al anillo B ( $C_{4a}$ ,  $C_{4b}$ ,  $C_{8a}$  y  $C_{8b}$ ). Esto es debido a que en estos cuatro carbonos, la variación del desplazamiento químico está producida por todos los sustituyentes de la xantona, incluso aquellos de los que están más alejados, siendo extraordinariamente difícil con los datos que tenemos, obtener una serie de relaciones numéricas de tipo general.

Si tenemos en cuenta todos estos incrementos de  $\delta$  que hemos observado, tanto para las xantonas tipo A como B, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

-El cambio de un sustituyente metoxilo por hidroxilo es difícil de cuantificar, influyendo en el valor del desplazamiento químico de todos los carbonos de una xantona.

-El cambio de sustituyentes metoxilos por hidroxilos, en el anillo A de nuestras xantonas, provoca un incremento del  $\delta$  de los carbonos aromáticos de dicho anillo, siendo

máximo para el carbono en posición meta relativa al hidroxilo.

-En el anillo C el desplazamiento químico sufre variaciones, difíciles de determinar y cuantificar, siendo positivas en unos casos y negativas en otros. Teniendo una gran influencia sobre este anillo, el cambio de sustituyente en el carbono 1.

Es importante señalar la influencia del disolvente. Nosotros hemos utilizado para algunas xantonas DMSO- $d_6$ , y para otras cloroformo deuterado, debido a que las xantonas solubles en un disolvente no lo eran en el otro. El cambio de disolvente en los espectros de R.M.N de  $C^{13}$  provoca, en general, cambios pequeños en el valor del desplazamiento químico, del orden de  $\pm 0,5$  ppm (CHAUDHURI, 77; 79). Pero lo suficientemente importantes como para no despreciarlas, y nos obliga a utilizar los valores teóricos, para aquellos casos en los que se emplee el mismo disolvente, puesto que de lo contrario, el error que se introduce sería en algunos casos comparable al incremento que se produce.

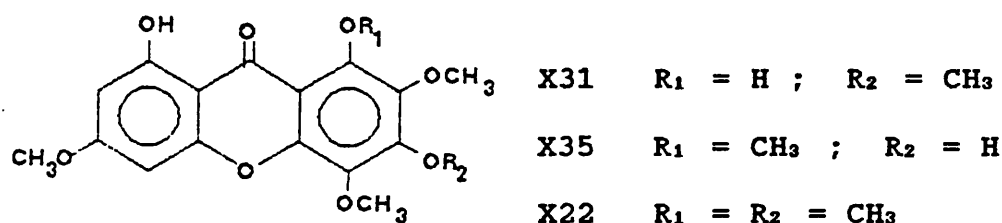




## SINTESIS DE

### 1,8-DIHIIDROXI-2,3,4,6-TETRAMETOXIXANTONA

Un grupo de xantonas aisladas de *Centaurium llinarifolium* lo constituyen dos nuevas xantonas hexaoxigenadas: 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona (X31) y 11,6-dihidroxi-2,3,4,8-tetrametoxixantona (X35), así como la 11-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona (X22), que ya había sido aislada con anterioridad (SULLIVAN, 77).



La síntesis de estas xantonas presenta gran dificultad debido a varias causas:

En primer lugar, el elevado número de metoxilos, especialmente los situados en posición orto a otro metoxilo, pueden conducir a multitud de productos secundarios en condiciones de reacción de G.S.S. o de Friedel Crafts, debido a las desmetilaciones producidas en estas reacciones. Por ello tuvimos que efectuar las acilaciones por medio de anhídrido trifluoroacético o en condiciones de Friedel Crafts no desmetilantes.

En segundo lugar, la obtención de los sintones a partir de sustratos comercialmente asequibles exige la introducción de varios grupos hidroxilo y/o metoxilo en los anillos y, en consecuencia se requieren largas secuencias sintéticas con el consiguiente bajo rendimiento global. Esto nos obligó al estudio de numerosas reacciones con el fin de obtener estos sustratos con un buen rendimiento global.

Finalmente, cabe la posibilidad de que el elevado número de sustituyentes constituya un impedimento estérico

para la introducción de otro grupo, también voluminoso, en la etapa de acilación.

La síntesis de la 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona presenta la dificultad adicional de requerir la introducción de grupos diferentes en posiciones equivalentes en el núcleo de xantona. Así, la posición 1 está ocupada por un hidroxilo mientras que la 8 lo está por un metoxilo. Del mismo modo en la posición 3 se encuentra un metoxilo en tanto que en la 6 hay un hidroxilo. Todo ello complica extraordinariamente la síntesis de esta xantona y aconsejó intentar en primer lugar la síntesis de la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona, en la que ambos hidroxilos están situados en posiciones equivalentes.

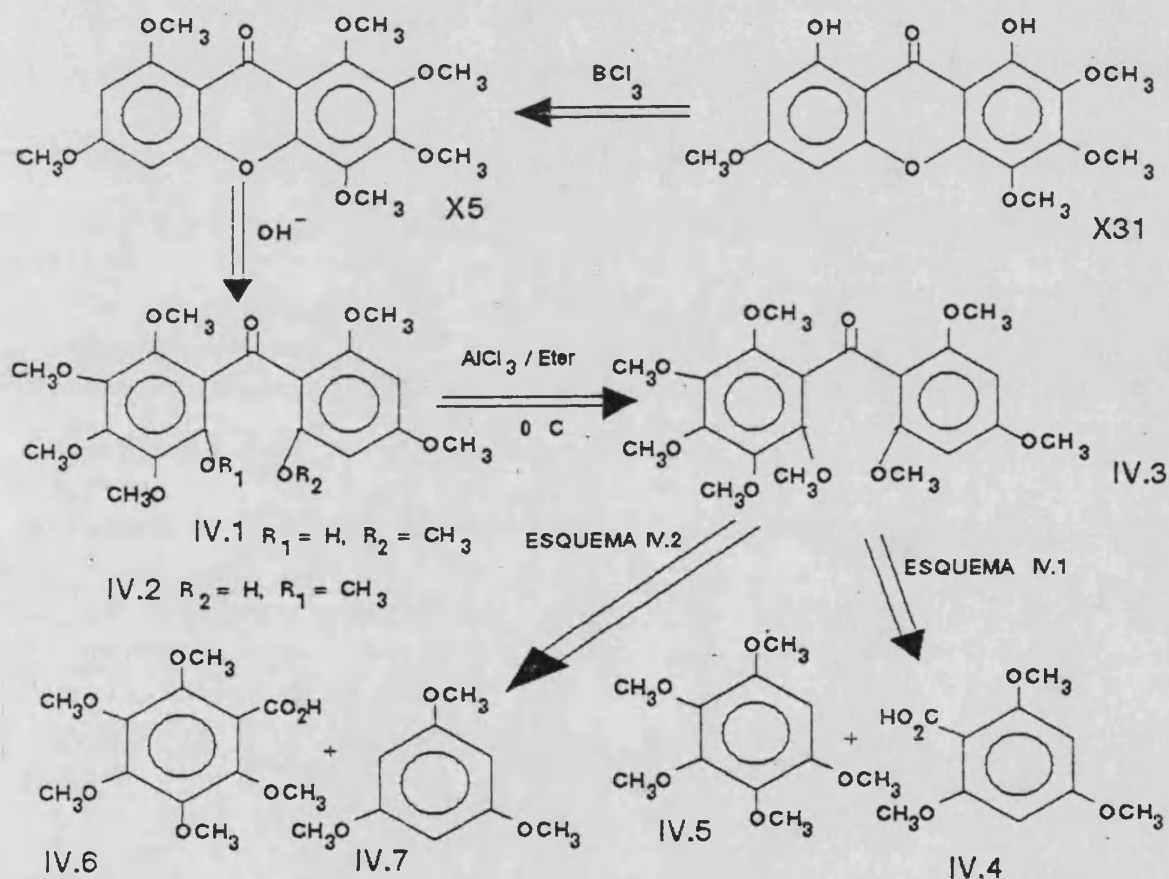
De los diversos métodos de síntesis de xantonas y considerando las razones anteriormente expuestas, se descartó, en principio, el empleo del procedimiento de G.S.S. así como la acilación con tricloruro de aluminio en éter. El elevado número de metoxilos que deben contener los sustratos desaconsejó igualmente efectuar la síntesis a través de una reacción de Ullmann, por las drásticas condiciones que conlleva.

Debido a que en X31 ambos hidroxilos están situados en posición orto al carbonilo de la xantona, pueden ser obtenidos por desmetilación mediante tricloruro de boro (DEAN, 66) (QUILLINANN, 73). De este modo X31 podría obtenerse a partir de la 1,2,3,4,6,8-hexametoxixantona (X5). Al ser una xantona totalmente metoxilada, X5 presenta la ventaja de que para su obtención pueden emplearse sustratos totalmente simétricos. Por otro lado permite la comparación con el derivado permetilado del producto natural y, en consecuencia confirmar la sustitución 1,2,3,4,6,8 de ésta.

La obtención de X5 podría llevarse a cabo por ciclación en medio básico de la benzofenona IV1 ó IV2. IV1 podría resultar de la desmetilación de IV3 en condiciones suaves, que no afectasen al resto de metoxilos. IV2 podría ser obtenida bien por acilación de IV4 sobre IV5, o por acilación de IV6 sobre IV7. Esta acilación podría realizarse por medio de ATFA o, previa conversión de los ácidos IV4 y IV6 en sus respectivos cloruros de ácido, con tricloruro de aluminio en nitrobeneno.

Las benzofenonas IV1 y/o IV2 podrían ser obtenidas directamente por acilación de los sustratos mencionados, con tricloruro de aluminio en éter. Este procedimiento se desestimó ya que el sustrato empleado poseía 5 metoxilos en posiciones contiguas y, teniendo en cuenta que en la realización del esquema I.5.2 el rendimiento alcanzado había sido tan solo del 16%, cabía esperar un rendimiento aún menor al contar el sustrato con un metoxilo adicional.

Propusimos pues, el siguiente esquema retrosintético para la obtención de la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona:



Esquemas IV.1 y IV.2

De las dos vías de síntesis se decidió ensayar en primer lugar el esquema IV.1 ya que el esquema IV.2 presenta la desventaja de que el método para la obtención del ácido pentametoxibenzoico tiene un bajo rendimiento (DALLACKER, 63) y nuestros intentos de obtener este ácido, con mejor rendimiento, a partir del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, fallaron.

Por otro lado la vía de síntesis IV.1 presenta la ventaja de que, aunque la acilación sobre el pentametoxibenceno en anhídrido trifluoroacético no ha sido ensayada, existen antecedentes (STOUT-1, 69) de acilación sobre pentametoxibenceno con cloruros de ácido y tricloruro de aluminio en nitrobenzoceno. Con este método no se producen desmetilaciones, pero el rendimiento oscila en torno al 20%, por lo que se intentó en primer lugar la acilación por medio del anhídrido trifluoroacético.

El primer paso a efectuar con el fin de desarrollar el esquema IV.1, era la obtención de pentametoxibenceno, que fue estudiada con detalle y cuyos resultados se resumen en el siguiente esquema.

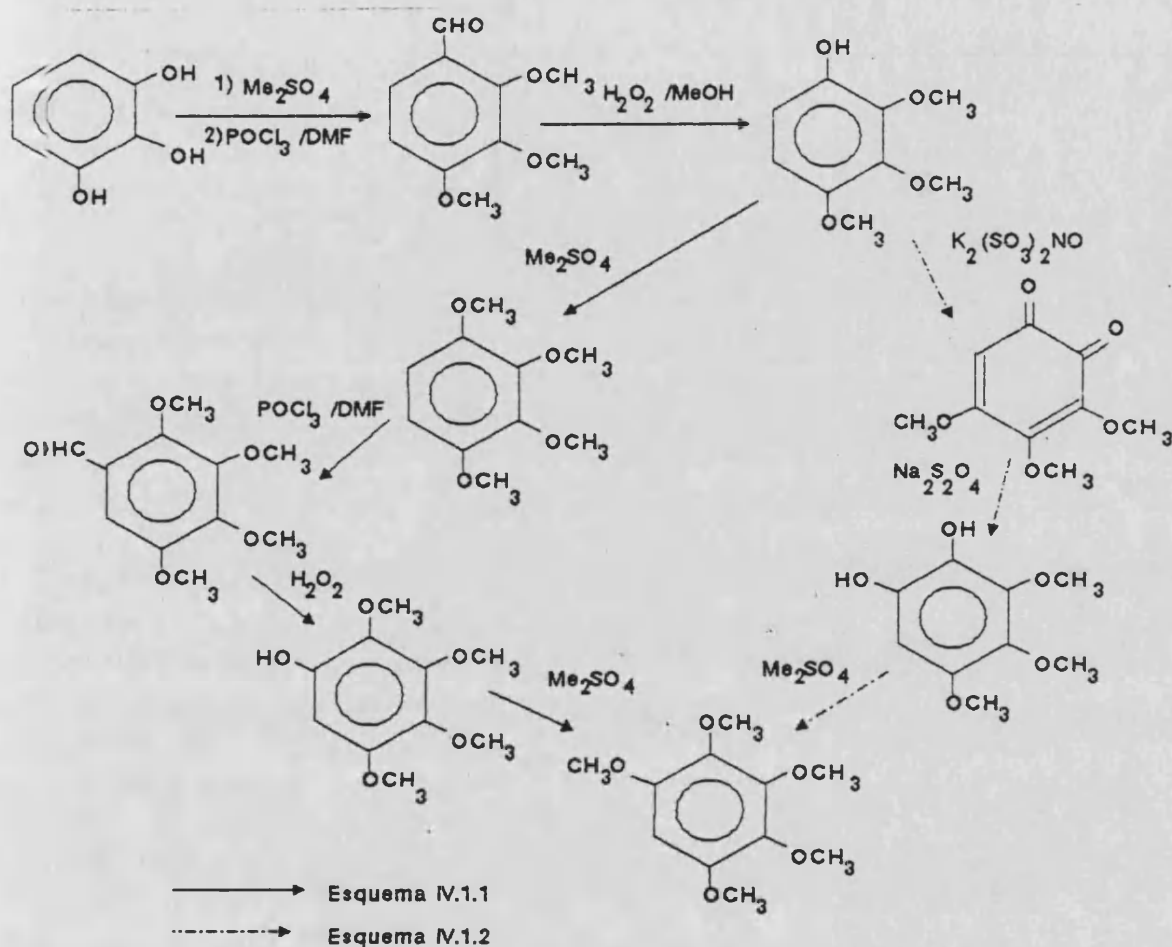
#### OBTENCION DE PENTAMETOXIBENCENO.

La obtención de este compuesto, a partir de productos comercialmente asequibles, requiere la introducción en el anillo aromático, de 2 metoxilos, por lo que se estudiaron diversos métodos para introducir sustituyentes oxigenados en bencenos sustituidos.

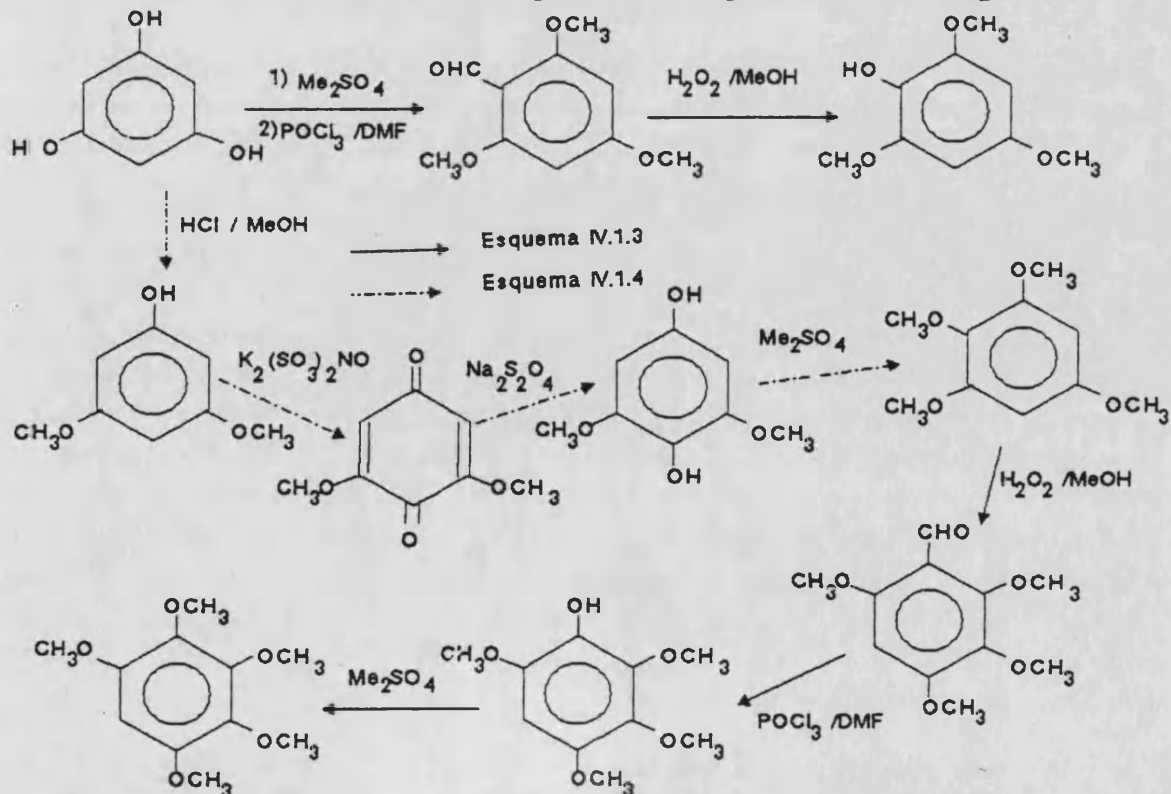
De las diversas posibilidades se rechazó, en principio, el método consistente en nitración, reducción a amina, diazotación y sustitución de la sal de diazonio por hidroxilo ó metoxilo. De los resultados obtenidos en el esquema I.2 inferimos que este método de introducción de grupos metoxilo, en anillos aromáticos, requiere más pasos, es más laborioso y ofrece menor rendimiento global que la oxidación de Baeyer-Villiger de un aldehído para dar un hidroxilo, tras hidrólisis del producto formado.

Se desarrollaron dos esquemas de síntesis basados en este último procedimiento y otros dos basados en la oxidación de fenoles mediante sal de Fremy. Se desestimó el procedimiento de Baker (BAKER, 41), aunque ha sido empleado por varios autores (HOLTON, 79) (BENINGTON, 54), ya que el rendimiento global ronda el 10%.

Los esquemas IV.1.1 y IV.1.2 que parten de 1,2,3-trihidroxibenceno tienen la ventaja de que los primeros pasos ya fueron estudiados en el esquema I.5.



También sería posible la síntesis de IV5, a partir del 1,3,5-trihidroxibenceno, según los esquemas IV.1.3 y IV.1.4.



DESARROLLO DEL ESQUEMA IV.1.1.

Se comenzó desarrollando este esquema en base a que los primeros pasos de la síntesis ya fueron estudiados en el esquema I.5 y el resto de la secuencia se encuentra descrita por Brossi y col. (BROSSI, 83).

La reacción de Vilsmeier sobre el 1,2,3,4-tetrametoxibenceno con una mezcla de 5,4 ml de oxiclورو de fósforo y 3,6 ml de DMF, a temperatura ambiente no se produjo, por lo que tuvo que efectuarse la reacción a 100° durante 5 horas y, posteriormente, a temperatura ambiente durante toda la noche. Aislamiento y purificación rindió un aceite que mostraba una sola mancha por cromatografía de capa fina. Su espectro de IR mostraba banda de carbonilo de aldehído a 1685  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de R.M.N. mostraba 2 señales asignables a H aromáticos a  $\delta$  6,35 y 6,92 ppm con valores de integración de 10 y 21 mm respectivamente. El desplazamiento de la primera de ellas concuerda con el obtenido para el 1,2,3,4-tetrametoxibenceno y el valor de la integración de la segunda concuerda con el de la señal asignable al H unido al carbonilo de aldehído a 10,10 ppm. Como la señal a 6,35 ppm corresponde a 2 H del 1,2,3,4-tetrametoxibenceno, el valor para un solo H será de 5 mm. El cociente entre este valor y el correspondiente a la señal a 6,85 ppm, asignable a un solo H del aldehído, nos indicó que el producto era una mezcla formada por un 20 % de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno y un 80 % de 2,3,4,5-tetrametoxibenzaldehído. El cociente entre los valores de integración de las señales correspondientes a los metoxilos concuerda con la relación molar de 80/20.

Todos los intentos de purificación de la mezcla resultaron infructuosos por lo que se sometió la mezcla a las condiciones de oxidación de Baeyer Villiger disolviéndola en MeOH y tratándola con  $\text{H}_2\text{O}_2$  en medio ácido. Se obtuvo un aceite cuyos datos espectroscópicos fueron concordantes con la estructura de 1,2,3,4-tetrametoxifenol: Su espectro de I.R. muestra la banda de tensión de OH entre 3650 y 3150. En su espectro de R.M.N. se observa un singlete a 6,22 ppm atribuible al único H aromático, en tanto que el H del hidroxilo aparece como un singlete ancho a 5,55 ppm, y los cuatro metoxilos aparecen como sendos singletes a  $\delta$  3,71, 3,74, 3,82 y 3,87.

El crudo obtenido de la reacción anterior fue metilado a continuación con y sulfato de dimetilo en acetona a reflujo y en presencia de  $K_2CO_3$ . Se obtuvo una mezcla que, tras purificación por cromatografía de columna, rindió un 51% (rendimiento global) de pentametoxibenceno, y permitió recuperar un 21% de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno.

El bajo rendimiento que se obtiene en la síntesis del 1,2,3,4-tetrametoxibenceno y las dificultades encontradas en la formulación de éste, aconsejaron el desarrollo de la siguiente vía de síntesis.

#### DESARROLLO DEL ESQUEMA IV.1.2.

En este esquema se estudió la posibilidad de sintetizar el pentametoxibenceno mediante la oxidación de fenoles con sal de Fremy. Esta genera una nueva posición oxigenada a partir de fenoles.

El 2,3,4-trimetoxifenol fue sintetizado por el procedimiento descrito en el esquema I.5 y se disolvió en la mínima cantidad de MeOH y fue tratado con disolución acuosa de sal de Fremy (TEUBER, 53), que a su vez fue sintetizada siguiendo el método descrito por Zimmer (ZIMMER, 70). De este modo se obtuvo la 3,4,5-trimetoxi-1,2-benzoquinona con un 52% de rendimiento. La formación de la benzoquinona se observa en su espectro de I.R. por la presencia de banda a  $1670\text{ cm}^{-1}$ , del mismo modo en su espectro de R.M.N., se observa la presencia de una sola señal correspondiente al H del doble enlace a  $\delta$  5,76, al tiempo que permanecen las señales debidas a los 3 metoxilos a  $\delta$  3,88 y 4,20.

La reducción de la 3,4,5-trimetoxi-1,2-benzoquinona con ditionito sódico en agua hirviendo, rindió 1,2-dihidroxi-3,4,5-trimetoxibenceno, que mostró en su espectro de IR, las bandas correspondientes a OH fenólico entre  $3600$  y  $3050\text{ cm}^{-1}$ . También se observa la desaparición de la banda debida al carbonilo. En su espectro de RMN, la señal debida al H del anillo aparece a 6,34 ppm, como corresponde a un H aromático de anillo muy oxigenado; también se observa la señal debida a los H del OH a 5,19 y las señales debidas a los metoxilos a 3,79, 3,82 y 3,98 ppm.



El crudo fue metilado directamente, con sulfato de dimetilo y  $K_2CO_3$  en acetona a reflujo, rindiendo penta-metoxibenceno con un rendimiento del 48%.

Aunque este esquema requería menos pasos que el anterior, el rendimiento resultó aún menor, por lo que resultaba necesario estudiar el siguiente esquema.

### DESARROLLO DEL ESQUEMA IV.1.3.

Como el esquema es extenso, dividiremos su desarrollo en dos partes. En primer lugar estudiamos la obtención, con el mejor rendimiento posible, del 1,2,3,5-trimetoxibenceno y a continuación la transformación de éste en el pentametoxibenceno.

Comenzamos estudiando la obtención del 1,2,3,5-trimetoxibenceno por medio de la oxidación de Baeyer-Villiger del 2,4,6-trimetoxibenzaldehído, que aunque se trata de un producto comercial, nosotros lo obtuvimos a partir del 1,3,5-trimetoxibenceno por formilación de Vilsmeier-Haack.

Para la conversión del grupo aldehído en hidroxilo, se ensayaron dos procedimientos:

En el primero de ellos, se trató el 2,4,6-trimetoxibenzaldehído con ácido m-cloroperbenzoico y el producto obtenido fue tratado directamente con KOH en MeOH. Cristalización del producto obtenido permitió recuperar un 9% de producto de partida. Las aguas madres fueron concentradas y el residuo fue metilado con  $K_2CO_3$  y sulfato de dimetilo en acetona a reflujo. Se obtuvo un 16% de 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona y un 30% de 1,2,3,5-tetrametoxibenceno.

En el segundo procedimiento se disolvió 2,4,6-trimetoxibenzaldehído en una disolución al 1% de  $H_2SO_4$  en MeOH y se trató con  $H_2O_2$  al 30% con lo que se obtuvo 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona (13%) y 2,4,6-trimetoxifenol con un 85% de rendimiento.

Metilación de éste con sulfato de dimetilo y  $K_2CO_3$  en acetona a reflujo, permitió obtener con un 96% de rendimiento 1,2,3,5-tetrametoxibenceno.

La 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona obtenida anteriormente como subproducto, fue también convertida en 1,2,3,5-

tetrametoxibenceno con un 65% de rendimiento, por reducción con ditionito sódico en agua hirviente y posterior metilación, de la 2,6-dimetoxihidroquinona obtenida.

El rendimiento global, por este segundo procedimiento, fue del 90% con respecto al 2,4,6-trimetoxibenzaldehído.

Al igual que ocurría en la obtención del 1,2,3,4-tetrametoxibenceno, la oxidación de los correspondientes aldehídos con agua oxigenada en medio ácido ha dado mucho mejor rendimiento que el método de oxidación en medio neutro con ácido m-cloroperbenzoico y posterior saponificación del formiato intermedio obtenido.

Una vez obtenido el 1,2,3,5-tetrametoxibenceno, se procedió a su formilación con DMF y  $\text{POCl}_3$  a  $110^\circ\text{C}$  durante 1 hora. El producto obtenido fue cristalizado de hexano, rindiendo 2,3,4,6-tetrametoxibenzaldehído con un 79% de rendimiento. Las bandas a 2820, 2780 y  $1660\text{ cm}^{-1}$  de su espectro de I.R. confirman la presencia del grupo aldehído.

Por oxidación del 2,3,4,6-tetrametoxibenzaldehído con agua oxigenada en metanol se obtuvo con un 90% de rendimiento 2,3,4,6-tetrametoxifenol. Este rendimiento resultó superior al descrito (82%) (GODFREY, 74) para esta misma transformación por medio de la oxidación con ácido m-cloroperbenzoico e hidrólisis del formiato obtenido.

Metilación del 2,3,4,6-tetrametoxifenol con sulfato de dimetilo y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  en acetona a reflujo, rindió penta-metoxibenceno (85%).

#### DESARROLLO DEL ESQUEMA IV.1.4

Finalmente se estudió la posibilidad de obtener el 1,2,3,5-trimetoxibenceno a través de la 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona, obtenida por oxidación con sal de Fremy del 3,5-dimetoxifenol.

A partir del 1,2,3,5-trimetoxibenceno este esquema concuerda con el IV.1.3.

La metilación parcial de 1,3,5-trihidroxibenceno rindió un 77 % de 3,5-dimetoxifenol (INIGO, 85). Este fue oxidado con sal de Fremy (ZIMMER, 70) para dar 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona con un 62 % de rendimiento. La 2,6-dimetoxi-

1,4-benzoquinona fue convertida en 1,2,3,5-tetrametoxibenceno con un 65% de rendimiento, por reducción con ditionito sódico en agua hirviendo y posterior metilación, de la 2,6-dimetoxihidroquinona obtenida.

#### RESUMEN DE LOS ESQUEMAS IV.1.1 A IV.1.4.

Tras la descripción de los esquemas, resulta conveniente resumir los resultados.

El rendimiento global obtenido por el esquema IV.1.3 resultó ser del 68% con respecto al 2,4,6-trimetoxibenzaldehído, rendimiento muy superior al obtenido por esquema IV.1.1 que fue del 51% con respecto al 1,2,3,4-tetrametoxibenceno. Los rendimientos globales fueron del 15 % para el esquema IV.1.1, del 17 % para el IV.1.4 y del 44 % para el IV.1.3.

El esquema IV.1.2 permitió obtener el pentametoxibenceno con un rendimiento global del 25% con respecto al 2,3,4-trimetoxifenol y del 9 % con respecto al 1,2,3-trihidroxibenceno, por lo que, a pesar de ser el procedimiento que requiere menos pasos, su rendimiento resulta ser el menor de los tres procedimientos empleados.

Una vez obtenido el pentametoxibenceno, con un rendimiento aceptable, se procedió a su empleo en las acilaciones indicadas en el esquema IV.1.

#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA IV.1

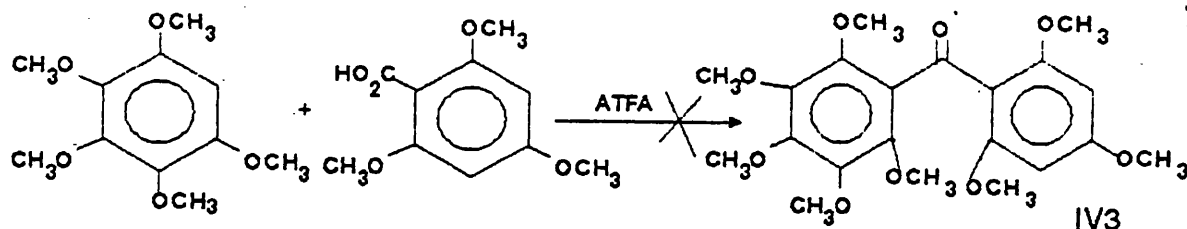
Una vez obtenidos los sintones adecuados para la obtención de la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona, se procedió a su síntesis por medio del esquema IV.1. Se intentó este esquema, en primer lugar, porque el pentametoxibenceno reacciona satisfactoriamente en acilaciones de Friedel Crafts en nitrobenzoceno (STOUT-1, 69). Por otra parte el ácido pentametoxibenzoico, sustrato requerido por el esquema IV.2, resultó difícil de obtener.

El primer paso para el desarrollo de este esquema consistía en la obtención de la 2,2',3,4,4',5,6,6'-octometoxibenzofenona (IV3). Dado el bajo rendimiento (20%) de

La acilación del cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo sobre el pentametoxibenceno, con tricloruro de aluminio en nitrobenceno (STOUT-1, 69), se pensó, en principio, emplear la acilación en anhídrido trifluoroacético, ya que era de suponer que el elevado número de metoxilos en posiciones contiguas conduciría a bajos rendimientos si se empleaban las condiciones de Friedel y Crafts. Además el procedimiento experimental implica la eliminación del nitrobenceno por arrastre de vapor, lo que obliga a someter el producto a temperaturas de casi 100°C.

#### ACILACION EN ATFA

Se desarrolló, pues el siguiente esquema:



Esquema IV.1.5

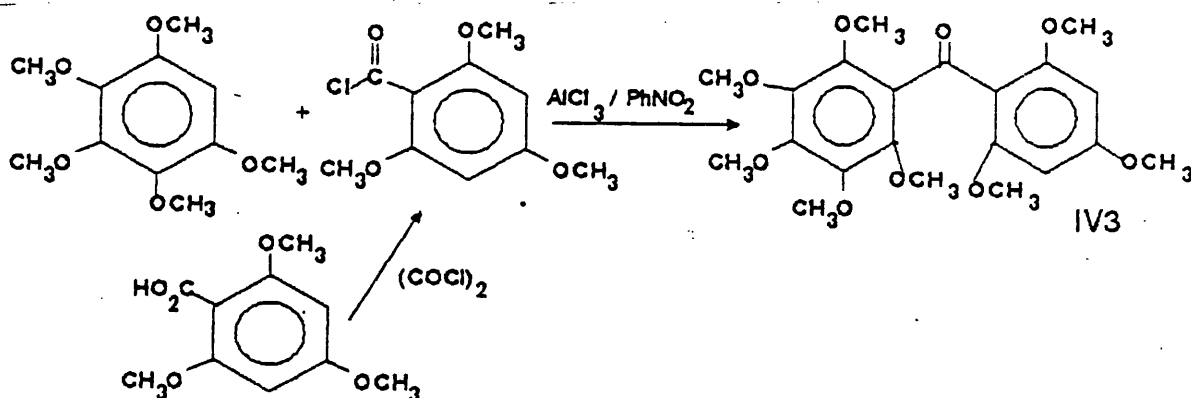
Las acilaciones del ácido 2,4,6-trimetoxibenzoico sobre el pentametoxibenceno en anhídrido trifluoroacético, no permitieron obtener en ningún caso la 2,2',3,4,4',5,6,6'-octometoxibenzofenona sino que, además de recuperar en parte los reactivos, se obtuvo un sólido blanco, insoluble en la mayoría de los solventes, cuyo espectro de I.R. mostraba banda atribuible a benzofenona, al tiempo que la baja resolución de las bandas sugería que se trataba de una mezcla, lo que se vió confirmado por la extrema complejidad de su espectro de R.M.N., que mostraba un elevado número de señales atribuibles a los H de metoxilos. Su espectro de masas sugirió que se trataba de un polímero, ya que solo aparecían señales correspondientes a iones de fragmentación a valores de m/e por encima de 650.

Ya que no se obtuvo el producto deseado por medio de la acilación en anhídrido trifluoroacético, se decidió realizar esta etapa en las condiciones de Friedel y Crafts.

ACILACION DE FRIEDEL Y CRAFTS EN NITROBENCENO.

La acilación con tricloruro de aluminio en nitrobenzenceno permite obtener la benzofenona correspondiente sin que se produzca ninguna desmetilación. Esto obliga a generar un hidroxilo en posición 2, por tratamiento posterior con tricloruro de aluminio en éter, aunque con la ventaja de poder emplear menores tiempos que los empleados en la acilación, con lo que se disminuye el número de desmetilaciones en las otras posiciones.

En base al razonamiento expuesto se diseñó el siguiente esquema para la obtención de IV3:



Esquema IV.1.6

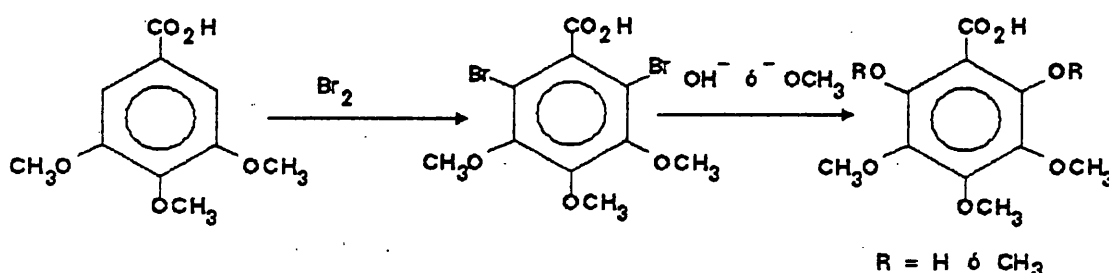
La aplicación de las condiciones de acilación con tricloruro de aluminio en nitrobenzenceno, al cloruro de 2,4,6-trimetoxibenzoilo y pentametoxibenceno, tan solo permitieron obtener 2,2',3,4,4',5,6,6'-octometoxibenzofenona, con un 9% de rendimiento, tras una difícil purificación por cromatografía de columna. El producto principal de la reacción fue de nuevo, un sólido blanco de idénticas propiedades al obtenido en la acilación con anhídrido trifluoroacético.

En vista de que la acilación mediante el empleo de estos sustratos conduce principalmente a compuestos de naturaleza polimérica, se decidió sustituirlos y obtener IV3 mediante la acilación del ácido pentametoxibenzoico sobre el 1,3,5-trimetoxibenceno, tal como se describe en el esquema retrosintético inicial IV.2. El primer paso para el desarrollo de este esquema consistía pues en la obtención del ácido pentametoxibenzoico.

OBTENCION DEL ACIDO PENTAMETOXIBENZOICO

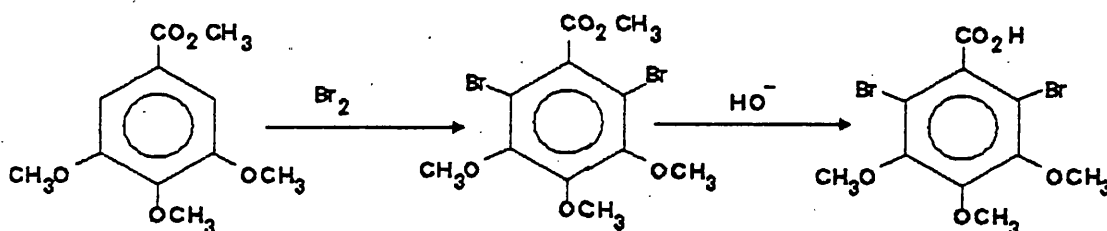
Para el desarrollo del esquema IV.2 era de gran importancia obtener el ácido pentametoxibenzoico, con buen rendimiento, a partir de productos comerciales. Por ello que se estudió su obtención con cierto detalle basándonos en que la sustitución de un bromo, en el ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzoico, por un hidroxilo se producía con bastante buen rendimiento (Esquema I.3). Por ello que pensamos que podríamos extender el método para la obtención del ácido 2,6-dihidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico a partir del ácido 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoico.

También se podría intentar la sustitución de los grupos bromo por metoxilo directamente (SHAW, 76).



La bromación del ácido trimetoxigálico, con bromo en exceso, en cloroformo a reflujo dio lugar a un compuesto, de p.f 75-76°C, cuyo espectro de I.R. no presentaba las bandas características de grupo ácido; del mismo modo su espectro de R.M.N. presentaba solo 3 señales, a 3,80, 3,84 y 3,86  $\delta$  atribuibles a los 3 grupos metoxilo. Su espectro de masas presenta un ión molecular a m/e 404, con una abundancia isotópica correspondiente a la combianción de 3 Br. Todo inducía a pensar que el producto obtenido era el 1,2,3-tribromo-4,5,6-trimetoxibenceno, lo que fue confirmado por la concordancia de su punto de fusión con el descrito en la bibliografía (ALINCHANDANI) para dicho compuesto.

Variaciones en las condiciones de reacción y en la proporción de reactivo, condujeron al derivado monobromado o a la descarboxilación del ácido, por lo que se decidió modificar el esquema de forma que la bromación se realizase sobre el correspondiente éster metílico:



La obtención del 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo se realizó por el método general (PASTO, 74) con MeOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La bromación de éste con bromo en cloroformo a reflujo, permitió obtener con 86% de rendimiento, el 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo, p.f 88-89°C. Cabe destacar la banda de su espectro de I.R. correspondiente a la vibración de tensión de C=O de benzoato a 1740 cm<sup>-1</sup>. En su espectro de R.M.N. no se apreciaba la presencia de señales atribuibles a protones aromáticos, sino tan solo un multiplete a 3,8 ppm debido a los metoxilos. Todo ello indicó la total sustitución del anillo y la permanencia del grupo éster.

La hidrólisis del 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo presentó dificultades debidas al impedimento estérico que ofrecen los grupos bromo. Así, la saponificación con KOH en MeOH (PASTO, 74) no condujeron a cantidad apreciable de ácido, mientras que el empleo de EtOH si permitió la obtención de ácido, pero con muy bajo rendimiento. Mejor resultado se obtuvo en condiciones de hidrólisis ácida con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, que permitió obtener el ácido 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoico con un 69% de rendimiento. Su p.f. 144-145°C fue coincidente con el descrito en la bibliografía (DALLACKER, 53). Las características espectroscópicas también fueron concordantes con esta estructura.

Una vez obtenido el ácido 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoico, pasamos a estudiar la sustitución de los grupos bromo por metoxilos o, en su defecto, hidroxilos.

El tratamiento del 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo con NaOMe en HMPA a temperatura ambiente durante 22 horas (SHAW, 76), dio lugar a una mezcla de 3 productos, que purificamos por cromatografía de columna.

El producto menos polar fue identificado como éster de partida.

El producto más polar resultó ser ácido 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoico.

El producto de polaridad intermedia, aunque mostraba identidad cromatográfica, resultó ser una mezcla, tal como indicaba su gran intervalo de fusión, el elevado número de picos en su espectro de R.M.N. de <sup>13</sup>C y su cromatografía de gases que indicó dos productos de TR muy similar. La metila-

ción de la mezcla, con sulfato de dimetilo y  $K_2CO_3$  en acetona anhidra, regeneró el 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoato, lo que unido a la presencia de bandas típicas de OH y de éster metílico en el IR de la mezcla, nos condujo a pensar que debía tratarse de 2,6-dibromo-3-hidroxi-4,5-trimetoxibenzoato y 2,6-dibromo-4-hidroxi-3,5-trimetoxibenzoato de metilo.

Para confirmarlo, se sometió la mezcla a una nueva cromatografía de columna, de la que se obtuvo en las primeras fracciones, un compuesto puro que presentó un p.f de 100-102°C y que fue identificado como 2,6-dibromo-3-hidroxi-4,5-trimetoxibenzoato de metilo, por las bandas de su espectro de I.R. a 3510, 3500-3200 (vibración de tensión de fenol) y 1745  $cm^{-1}$  (vibración tensión del C=O de éster). Y por su espectro de R.M.N. de  $^1H$ , que presenta señales a  $\delta$  5,95 (1H, singlete ancho) atribuible al proton del fenol y a  $\delta$  3,90; 3,85 y 3,80 atribuibles a 3 metoxilos. Este último dato confirma la suposición de que se trata del producto de desmetilación en la posición 3, ya que el 4-hidroxi-2,6-dibromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo, tiene 2 metoxilos en posiciones equivalentes que deben dar lugar a un solo singlete.

Una vez identificado este primer compuesto, se pueden analizar los espectros de la mezcla descartando las señales correspondientes al primer compuesto, con lo que se obtienen las debidas al segundo. El análisis de estas últimas confirmaron la estructura de 4-hidroxi-2,6-dibromo-3,5-dimetoxibenzoato de metilo para el segundo compuesto.

Así pues el tratamiento del 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo con NaOMe en HMPA produce antes la ruptura de los metoxilos que la sustitución de los grupos bromo. Lonbinoux y col. (LONBINOUX, 80) emplean condiciones similares para la obtención de fenoles a partir de derivados metoxilados en orto o para a un carbonilo.

Una vía alternativa a la sustitución directa de los grupos bromo por metoxilo, es sustituirlos por hidroxilo y metilar éstos a continuación.

Se realizaron numerosas pruebas con diferentes condiciones de reacción:



Cuando la reacción se efectuó sobre el ácido 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoico con  $\text{Cu}_2\text{O}$  según las condiciones de Mayer (MAYER, 58), se recuperaba el producto de partida inalterado si se empleaba disolución de  $\text{NaOH}$  3 M a reflujo durante 22 horas, mientras que si empleaba disolución de  $\text{NaOH}$  4,5 M a reflujo durante 2 días, se obtenían mezclas complejas, que no se llegaron a purificar.

Cuando se empleó  $\text{CuSO}_4$  como catalizador, en las condiciones anteriores, con disolución de  $\text{NaOH}$  3 M a reflujo, se recuperó ácido 2,6-dibromo-3,4,5-trimetoxibenzoico, tanto si se partía de éste como si se empleaba su éster metílico.

Con el fin de forzar las condiciones de reacción, se decidió el empleo de una mezcla de  $\text{CuCl}$  y  $\text{CuSO}_4$  como catalizadores, en disolución de  $\text{NaOH}$  3 M a  $140^\circ\text{C}$  para lo que se empleó un reactor a presión, durante 3 días. Aislamiento y purificación del crudo de reacción, permitió identificar el producto mayoritario de la reacción como ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzoico, ya que sus propiedades físicas y espectroscópicas fueron del todo concordantes con las del producto obtenido en el esquema I.3 y con las descritas por Mayer (MAYER, 58) para este mismo ácido.

Si se repiten las condiciones anteriores empleando tan solo  $\text{CuSO}_4$  como catalizador, se obtiene producto de partida y una mezcla compleja, pero si la reacción se efectúa a  $160^\circ\text{C}$  se obtiene un producto mayoritario que se identificó como 1,2,3-trihidroxibenceno por comparación con patrón.

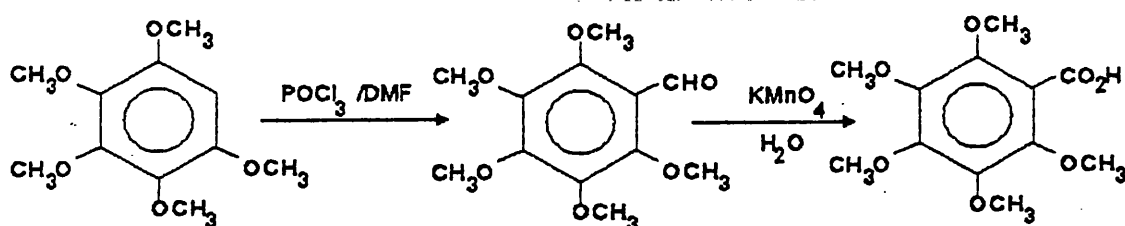
Vemos que la reacción de reducción de los grupos bromo resulta fuertemente competitiva con la sustitución y, en todo caso, solo se sustituye uno de los bromos mientras que se reduce el otro, posiblemente para aliviar la elevada tensión estérica provocada por el gran número de sustituyentes voluminosos en posiciones contiguas.

Por todo ello decidimos abandonar esta vía de síntesis del ácido pentametoxibenzoico, ya que requiere condiciones drásticas de reacción, que pueden conducir, como en el último ensayo, a la descarboxilación del ácido sin que se haya producido la adecuada sustitución.

El intento de obtener el ácido pentametoxibenzoico a partir del ácido 2-acetoxi-3,4,5-trimetoxibenzoico, obtenido

anteriormente en el esquema I.4, también resultó infructuoso, ya que la bromación de este ácido en las condiciones habituales (DALLACKER, 63) condujo al 1,2,3-tribromo-4,5,6-trimetoxibenceno, como único producto.

El fracaso de todos estos intentos nos condujo a la necesidad de obtener el ácido pentametoxibenzoico a partir del pentametoxibenceno, tal como describe Brossi y col. (BROSSI, 83).



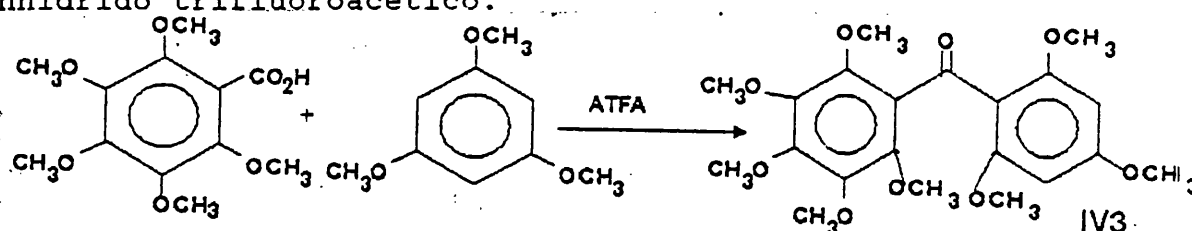
La reacción de Vilsmeier sobre el pentametoxibenceno con  $\text{DMF}$  y oxiclorigo de fósforo a temperatura ambiente no se produjo, por lo que se efectuó la reacción a  $110^\circ\text{C}$ . Se obtuvo así un aceite que mostraba una sola mancha por cromatografía de capa fina y presentaba banda de carbonilo en su espectro de I.R. a  $1695\text{ cm}^{-1}$ . Su espectro de R.M.N. mostró la presencia de una señal correspondiente al protón aromático del pentametoxibenceno a  $\delta\ 6,31$ , junto con la correspondiente al protón del grupo aldehído a  $\delta\ 10,25$ . De la relación entre las integraciones de cada una de estas señales dedujimos que el aceite estaba constituido por una mezcla de (80%) de pentametoxibenzaldehído y (20%) de pentametoxibenceno. Como el aceite anterior no pudo ser purificado por cromatografía de columna, se optó por oxidarlo con  $\text{KMnO}_4$  acuoso. Sucesivas cristalizaciones de hexano-diclorometano, permitieron obtener, con un 45% de rendimiento global, el ácido pentametoxibenzoico. Su estructura fue confirmada por su p.f.  $92-93^\circ\text{C}$  (BROSSI, 83;  $94^\circ\text{C}$ ), y por sus datos espectroscópicos:

Su espectro de I.R. presentó banda característica de  $\text{OH}$  de carboxilo entre  $3300$  y  $2450\text{ cm}^{-1}$ , así como banda de carbonilo de ácido a  $1705\text{ cm}^{-1}$ . En su espectro de R.M.N. de  $^1\text{H}$ , no aparecen señales de protones aromáticos, observándose tan solo un singlete ancho a  $\delta\ 8,80$ , asignable al protón del grupo carboxilo. También se observan 3 singletes correspondientes a los 5 grupos metoxilo.

Una vez obtenido el ácido pentametoxibenzoico, se pudo proceder al desarrollo del esquema IV.2.

#### DESCRIPCION DEL ESQUEMA IV.2

Tal como se describe en el esquema retrosintético inicial para la obtención de la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona, el primer paso consistía en la obtención de la 2,2',3,4,4',5,6,6'-octometoxibenzofenona. Como ya se ha descrito anteriormente, ésta no pudo ser obtenida mediante el esquema IV.1, por lo que se procedió a diseñar un segundo esquema, basado en el IV.2, en el que se parte del ácido pentametoxibenzoico (IV6) y el 1,3,5-trimetoxibenceno (IV7). Por las mismas razones que las descritas en el esquema IV.1.1, se prefirió intentar en primer lugar la acilación en anhídrido trifluoroacético.

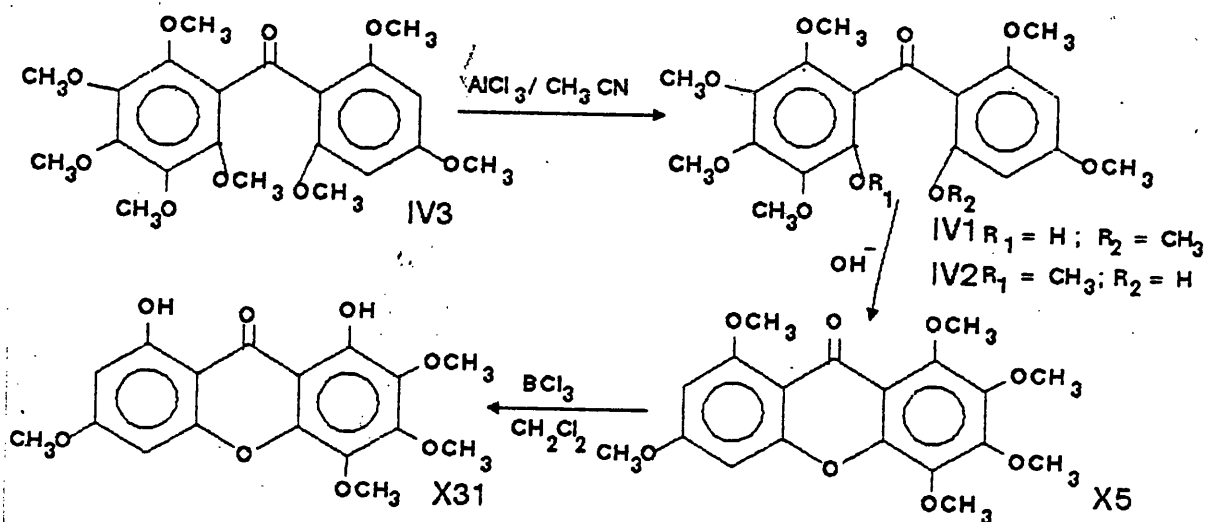


Esquema IV.2.1

La acilación de IV6 sobre IV7, en anhídrido trifluoroacético, condujo a IV3 con un 67% de rendimiento. La estructura del producto fue confirmada por la banda a  $1655\text{ cm}^{-1}$  de su espectro de I.R., así como la presencia de 6 singletes atribuibles a 8 metoxilos de su espectro de R.M.N., en el que también se observa la presencia de un singlete correspondiente a los H en posiciones 3' y 5'. Su espectro de masas de alta resolución confirma su fórmula molecular como  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_9$ , así como las fragmentaciones, que son típicas de una benzofenona con la sustitución indicada. En su espectro de R.M.N. de  $^{13}\text{C}$ , se observan 5 señales, debidas a la simetría del compuesto, correspondientes a los 8 metoxilos entre  $\delta\ 55,2$  y  $61,5$ ; igualmente, la simetría del compuesto reduce a 8 las señales correspondientes a los 12 carbonos de los anillos aromáticos; la señal del carbonilo aparece a  $\delta\ 190,5$ , como corresponde a una benzofenona.

Una vez obtenida la 2,2',3,4,4',5,6,6'-octometoxibenzofenona, se pudo continuar el esquema retrosintético

inicial, que nos condujo finalmente a la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona (X31), tal como se describe a continuación.



Se ensayó la desmetilación de IV3 con tricloruro de aluminio en éter y con tricloruro de boro en diclorometano, obteniendo en ambos casos mezclas complejas de difícil purificación, por lo que dado el bajo rendimiento aparente de la reacción, no se estudiaron.

Se buscaron condiciones más suaves de desmetilación, empleando finalmente la desmetilación con tricloruro de aluminio en acetonitrilo (IRIGO, 85), con lo que se obtuvo un producto que, aunque mostraba pureza cromatográfica, estaba formado por un 55% de IV1 y un 45% de IV2. Su espectro de I.R. mostraba una amplia banda correspondiente a una mezcla de 2-hidroxibenzofenonas entre 1640 y 1560  $\text{cm}^{-1}$ , y en su espectro de R.M.N.  $^1\text{H}$ , se observa un doblete a  $\delta$  5,79 asignable al H-3 de 2, cuya integración es de 21 mm. La señal correspondiente al H-5 de 2, se solapa con la señal asignable a H-3' y H-5' de 1, que por su simetría aparece como un singlete. La integración de este conjunto de señales es de 89 mm. Por aplicación de las reglas de Nathan (NATHAN, 70) obtenemos:

Si llamamos I1 e I2 a la integración de 1 H de VI1 y IV2 respectivamente:

$$I2 = 21 \quad \text{y} \quad I2 + 2 I1 = 72.$$

De donde se deduce que  $I1 = 25,5$ , y la relación entre ambos  $I1 / I2 = 1,2$ .

El resultado puede redondearse a 55% de IV1 y 45% de IV2.

Este resultado también se confirma por la relación entre las integraciones correspondientes a los metoxilos de IV1 y IV2 respectivamente.

El rendimiento de esta reacción fue del 38%. lo que pone de relieve la dificultad de desmetilar selectivamente un sustrato tan metoxilado.

La mezcla anterior debía experimentar ciclación en medio básico conducente a una única xantona X5, por pérdida de MeOH; por lo que fue tratada con hidróxido de tetrametilamonio en piridina y agua obteniendo, tras purificación por cromatografía de capa fina preparativa, la 1,2,3,4,6,8-hexametoxixantona con un rendimiento del 76%.

La estructura de esta xantona se vió confirmada por sus datos espectroscópicos, su espectro de I.R. no mostraba banda característica de hidroxilo, presentando las bandas características de xantonas a 1665, 1620 y 1590  $\text{cm}^{-1}$ . En su espectro de R.M.N. se observa la presencia de 5 señales atribuibles a 6 metoxilos, así como 2 dobletes atribuibles a 2 H aromáticos situados en posición meta; no se observa señal de OH quelado. Finalmente la estructura de xantona no hidroxilada se vió confirmada por las bandas de su espectro de U.V., que no sufrió variación por la adición de NaOMe.

El punto de fusión de X5, de 154-157°C, fue idéntico al obtenido por metilación total de la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona, aislada de *Centaurium linarifolium*. Del mismo modo, los datos espectroscópicos de ambas xantonas fueron totalmente superponibles, lo que confirma al producto natural como xantona 1,2,3,4,6,8-tetraoxigenada.

Finalmente se procedió a la desmetilación de X5 con el fin de obtener la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona. Se empleó la desmetilación selectiva de metoxilos en orto a carbonilo mediante tricloruro de boro en diclorometano (QUILLINANN, 72). Para minimizar la posibilidad de desmetilaciones en otras posiciones se emplearon bajas concentraciones de tricloruro de boro, así como cortos tiempos de reacción. De este modo se obtuvo la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona con un 12% de rendimiento, junto con la

1-hidroxi-2,3,4,6,8-tetrametoxixantona, producto principal de la reacción (59%).

La 1-hidroxi-2,3,4,6,8-tetrametoxixantona mostró un p.f. de 140-142°C. En su espectro de I.R. cabe destacar la ausencia de banda fenólica, lo que unido a la señal a  $\delta$  13,113 de su espectro de R.M.N. y al desplazamiento batocrómico que sufre el espectro de U.V. al añadir tricloruro de aluminio, confirman la presencia de un hidroxilo en posición 1 ó 8. La presencia de 4 singletes correspondientes a 5 metoxilos, en su espectro de R.M.N., confirman que solo se ha producido la desmetilación de uno de los metoxilos de X5. Teniendo en cuenta el procedimiento de desmetilación empleado, ésta debería haberse producido en la posición 1 ya que en X5 existe otro metoxilo en orto a esta posición, lo que no ocurre con la posición 8. Este punto quedó confirmado por las notables diferencias que se observaron al comparar los datos de esta xantona con los de la 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona, que es la estructura alternativa y que fue obtenida de forma inequívoca mediante el esquema V.2. Con ello quedaba claramente establecida la estructura de este producto como 1-hidroxi-2,3,4,6,8-tetrametoxixantona.

La estructura de la 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona se confirmó por sus datos espectroscópicos. Su espectro de I.R. no mostró banda de tensión de hidroxilo, lo que indica que éstos se encuentran en posición orto al carbonilo, es decir, 1 y/o 8. Su espectro de U.V. confirma la presencia de hidroxilos en posiciones 1 y/o 8, debido al desplazamiento batocrómico que sufren las bandas del espectro en MeOH, cuando se añade tricloruro de aluminio. En su espectro de R.M.N. cabe destacar cuatro singletes correspondientes a otros tantos metoxilos y dos señales a  $\delta$  11,87 y 11,95, características de hidroxilos en posiciones 1 y 8.

La presencia de 4 metoxilos en la molécula indica que se ha producido la desmetilación de dos de los metoxilos de X5. En consecuencia el producto dispone de dos hidroxilos que deberán encontrarse en posiciones 1 y 8, como corroboran los espectros de I.R., R.M.N. y U.V. del producto y el hecho de que la metilación de ésta xantona con disolución de diazometano, rinda una mezcla de 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxi y 1-hidroxi-2,3,4,6,8-tetrametoxixantona.

Los datos espectroscópicos del producto sintetizado concondaron plenamente con los de la xantona aislada de *Centaurium linarifolium*, así como sus puntos de fusión y punto de fusión mixto (171-173°C), lo que confirma la estructura de la xantona natural como 1,8-dihidroxi-3,5,6,7-tetrametoxixantona.

## SINTESIS DE

### 1,6-DIHIIDROXI-3,5,7,8-TETRAMETOXIXANTONA

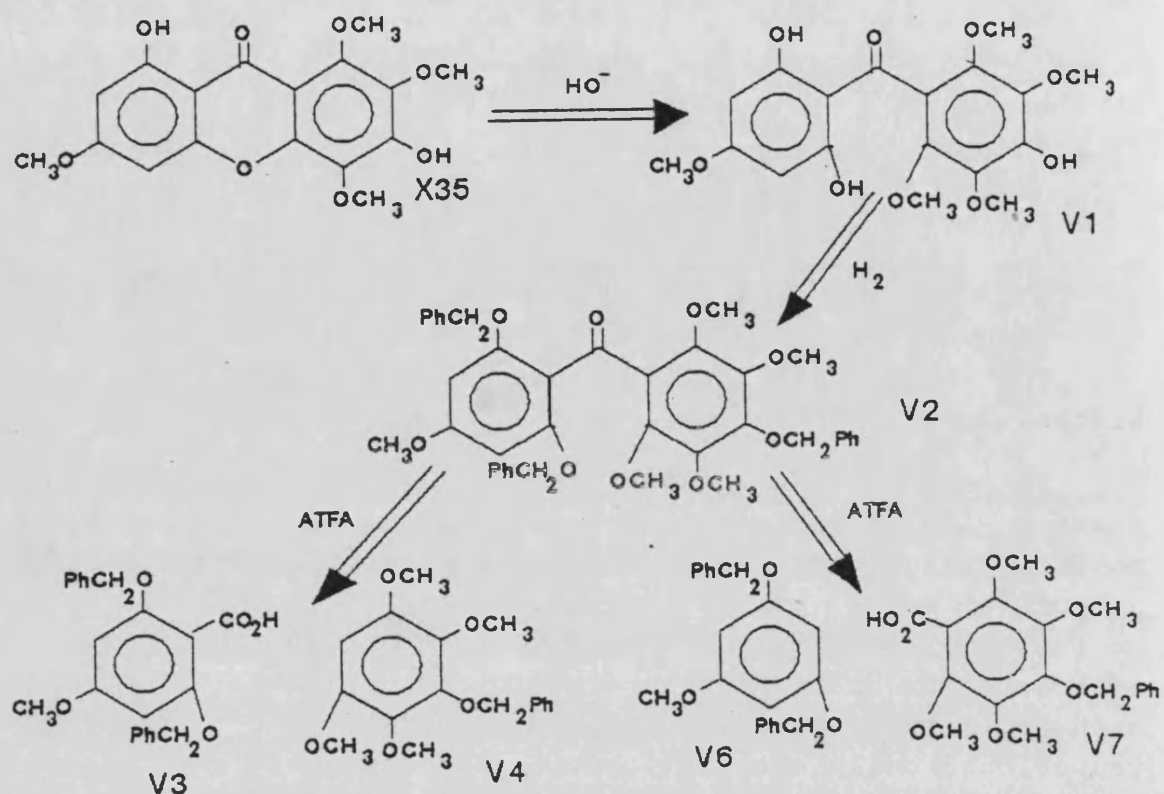
Por último describiremos la síntesis de la 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona (X35).

Su obtención a partir de la 1,3,5,6,7,8-hexametoxixantona (X5), obtenida en el esquema IV.2, no resultaba posible ya que es muy difícil efectuar la desmetilación selectiva de la posición 1 sin afectar al grupo metoxilo en posición 8. Del mismo modo, la desmetilación de la posición 6 acarrearía una desmetilación, total o parcial, de la posición 3. Esto obliga a partir de sustratos que dispongan de grupos hidroxilo en las posiciones adecuadas, que deberán protegerse cuando las condiciones de reacción lo exijan.

Al igual que ocurría en el esquema anterior, el elevado número de metoxilos presentes en la molécula desaconsejan el empleo del método de G.S.S. y de Ullmann. Así pues la síntesis debería transcurrir a través de una benzofenona intermedia.

Un posible esquema (Esquema V.1) consistía en obtención de X35 por hidrogenólisis y ciclación en medio básico de la correspondiente benzofenona con grupos benciloxi en las posiciones 2,4',6 (V2). La obtención de esta benzofenona constituye la principal dificultad de este esquema. Su obtención por acilación del ácido 4-benciloxi-2,3,5,6-tetrametoxibenzoico (V6) sobre el 1,3-dibenciloxi-5-metoxibenceno resulta improbable, ya que las posiciones 4 y 5 del compuesto V7 deben ser más adecuadas para sufrir la acilación debido al menor impedimento estérico que presentan. Por otro lado la obtención de la benzofenona V2 por acilación del ácido 2,6-dibenciloxi-4-metoxibenzoico (V3) sobre el 3-benciloxi-1,2,4,5-tetrametoxibenceno (V4) puede conducir a productos de polimerización tal como ocurría en el esquema IV.1. A esto hay que añadir las probables dificultades para la obtención del ácido V3.



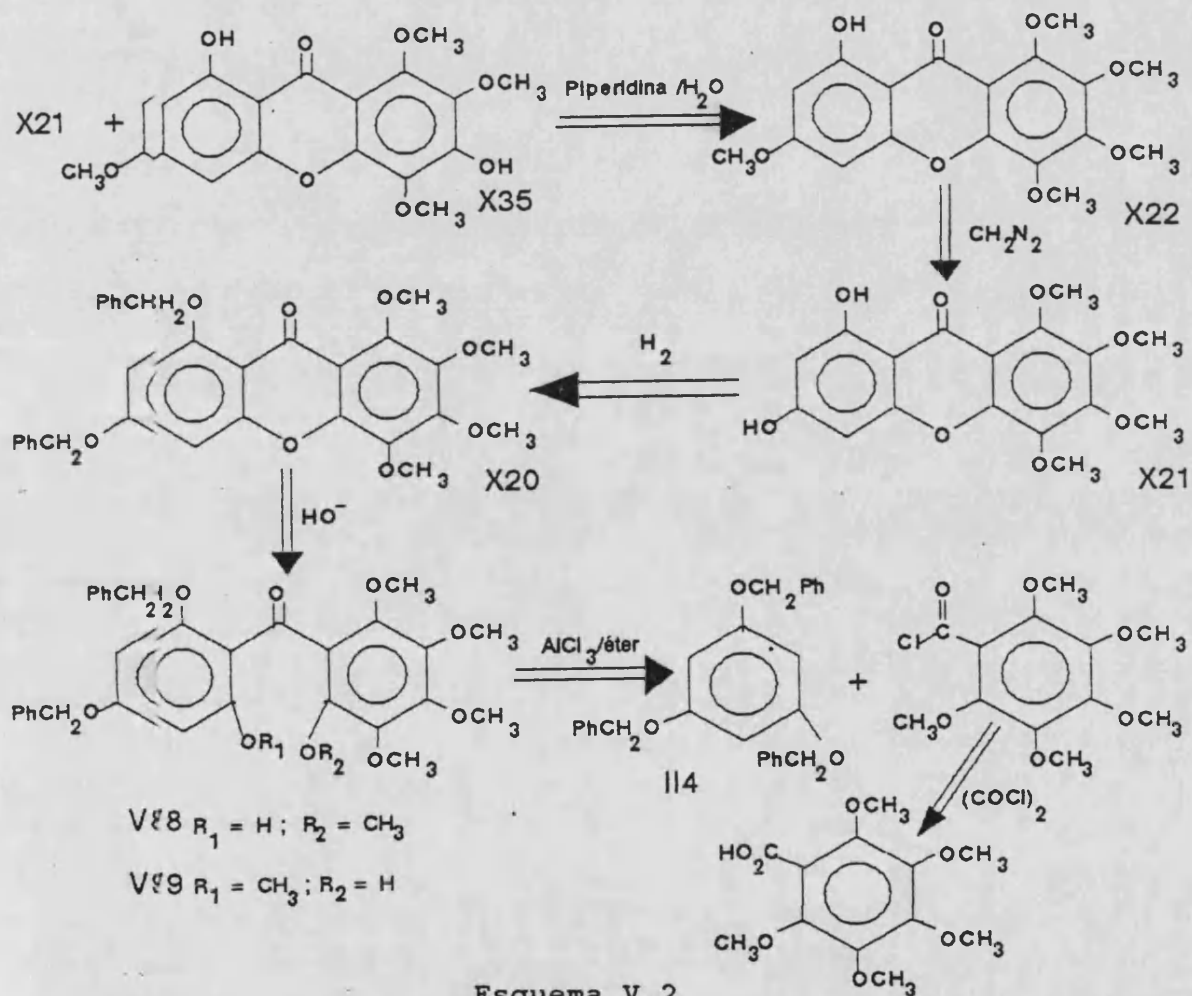


Considerando los problemas que el empleo de sustratos no simétricos podía acarrear en el esquema anterior, se pensó en otra esquema que los evitase de algún modo. En este nuevo esquema (V.2) se obtendría X35 por desmetilación selectiva de la posición 6 de la 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoixantona (X22). Cabe esperar que también se obtendría la 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-pentametoixantona (X21) por desmetilación de la posición 3 de X22. Para distinguir entre ambos productos de desmetilación, cabría la posibilidad de sintetizar previamente X21 que, por metilación selectiva con diazometano conduciría a X22. Para la síntesis de la 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-pentametoixantona (X21) se decidió seguir una secuencia sintética similar a la desarrollada en el esquema II.2, a la vista de la similitud de las estructuras de X7 y X21.

La similitud de los productos a obtener con los correspondientes del esquema II, aconsejaron el empleo del 1,3,5-tribenciloxibenceno como sustrato, debido a su simetría y adecuación a la reacción de acilación. Por otra parte, la acilación sobre ese sustrato y la desalquilación de uno de los gruposenciloxi en posición orto al carbonilo, se produce con rapidez lo que permite tiempos de reac-

ción cortos. De este modo disminuye el riesgo de desalquilación de otras posiciones.

El empleo de la condensación en anhídrido trifluoroacético no era aconsejable, ya que la ciclación en medio básico, tras la desprotección de los hidroxilos, era de esperar que se produjese con pobre rendimiento tal como ocurría en el esquema II.1.



Decidimos ensayar en primer lugar el esquema V.2 ya que, por la similitud con el esquema II.2, cabía esperar que los primeros pasos se desarrollasen con un rendimiento aceptable a pesar de la mayor sustitución de los sustratos. Por otro lado la síntesis de los sustratos requeridos en el esquema V.1 podía resultar problemática mientras que la síntesis de los sustratos requeridos para el esquema V.2 ya había sido efectuada en otros esquemas.

La principal ventaja del esquema V.2 consistía en que permitía obtener al mismo tiempo la 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona, posible estructura alternativa de la xantona aislada de *Centaurium linarifolium*.

Además, el esquema V.2 permitía la confirmación de la estructura de la 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona, xantona aislada de *Centaurium linarifolium* y de *Eustoma grandiflorum* (Raf.) (SULLIVAN, 77). Esta xantona también fue obtenida por metilación parcial de la 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona natural.

#### DESARROLLO DEL ESQUEMA V.2

La síntesis del ácido pentametoxibenzoico se realizó según se describe en el esquema IV.2, mientras que el 1,3,5-tribenciloxibenceno se obtuvo según el procedimiento descrito en el esquema II.1.

#### ACILACION DE FRIEDEL Y CRAFTS.

La obtención del cloruro de ácido correspondiente a partir del ácido pentametoxibenzoico se realizó por reacción con cloruro de oxalilo en benceno seco. La acilación del cloruro de ácido sobre el 1,3,5-tribenciloxibenceno en éter y tricloruro de aluminio rindió, tras purificación por cromatografía de columna, un aceite amarillo, que aunque mostraba pureza cromatográfica, estaba constituido por una mezcla de un 60% de V8 y un 40% de V9, tal como indica el estudio de sus datos espectroscópicos:

Su espectro de I.R. confirma que se trata de una 2-hidroxibenzofenona por la aparición de la banda de carbonilo a  $1620\text{ cm}^{-1}$ . Por otra parte, la ausencia de banda de tensión de OH se explicaría por la formación de puente de H con el carbonilo. En su espectro de R.M.N. se observa multitud de señales que nos indican que se trata de una mezcla. La asignación de las señales pudo efectuarse merced a la posterior obtención de V8 en estado puro. Para deducir el porcentaje de cada componente, nos basamos en las señales correspondientes a los H aromáticos de los anillos de la benzofenona, que aparecen claramente a  $\delta\ 6,04$  como un singlete y a  $\delta\ 6,08$

y 6,27 como sendos dobletes con constante de acoplamiento de 2,2 Hz, correspondiente a un acoplamiento meta. Con estos datos asignamos la señal de  $\delta$  6,27 al H-3 de la benzofenona V8, ya que es la que no presenta simetría en ese anillo. El singlete a  $\delta$  6,04 correspondería pues a H-3' + H-5' de la benzofenona V9. Por aplicación de las reglas de Nathan (NATHAN, 69) se obtiene:

Llamando I8 e I9 a la integración correspondiente a un H de la benzofenona V8 y V9 respectivamente tendríamos:

$$I8 = 17 \text{ mm.} \quad \text{y} \quad I8 + 2 I9 = 40 \text{ mm.}$$

(englobamos la integración de las señales a  $\delta$  6,04 y 6,08 ya que se encuentran próximas y es difícil desglosar dicha integración)

La resolución del sistema y el redondeo de los porcentajes permiten estimar que la mezcla está constituida por un 60% de V8 y un 40% de V9.

Igual resultado se obtuvo al considerar las integraciones correspondientes a las señales de los metilenos de grupos benciloxi.

Tal como hemos venido observando, siempre resulta mayoritario el producto de debencilación y no el de desmetilación, lo que confirma la mayor labilidad del grupo benciloxi frente a las condiciones de acilación de Friedel-Crafts en éter.

No se realizaron posteriores intentos de separación de los componentes de la mezcla, ya que ambos debían ciclarse en medio básico para dar la misma xantona, bien por eliminación de metanol o de alcohol bencilico, tal como ocurría en el esquema II.2.

#### OBTENCIÓN DE 1,3-DIHIDROXI-5,6,7,8-TETRAMETOXIXANTONA (X21)

Al efectuar la ciclación con hidróxido de tetrametilamonio en piridina y agua, observamos que, con el tiempo de reacción habitual de 17 horas, tan solo se obtenía la 1,3-dibenciloxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona (X20) con un 34% de rendimiento respecto a la mezcla de benzofenonas, mientras que se recuperaba un 42% de 4,6-dibenciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5',6'-pentametoxibenzofenona (V9). Al prolongar el

tiempo de reacción a 24 horas, la cantidad de benzofenona de partida recuperada disminuía al 21%, pero el rendimiento de X20 tan solo aumentaba hasta el 37%, aumentando la proporción de mezclas de productos más polares. Aumento del tiempo de reacción no consiguió mejorar apreciablemente el rendimiento de X20, por lo que se decidió efectuar la reacción con 17 horas de reflujo y ciclar de nuevo la benzofenona recuperada. Así el rendimiento global a partir del 1,3,5-tribenciloxibenceno y teniendo en cuenta el producto que se recupera, fue del 25%.

La inesperada dificultad en la etapa de ciclación puede atribuirse al elevado número de sustituyentes en posiciones orto al carbonilo, lo que puede constituir un elevado impedimento estérico para que la molécula adopte la planaridad necesaria en la etapa de ciclación.

El hecho que de una mezcla al 60% de V8 y 40% de V9, se recupere un 42% de V8 y no se observe la presencia de V9 sugiere que la benzofenona V9 se cicla con mayor facilidad que V8; bien por una mayor acidez del hidroxilo en el anillo metoxilado, bien por ser el grupo benciloxi más fácilmente eliminable o bien porque la benzofenona V9 puede adoptar más fácilmente la planaridad, con la que se facilita la ciclación.

Los datos espectroscópicos de la 1,3-dibenciloxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona fueron consistentes con la estructura asignada:

Su espectro de I.R. no mostró banda de hidroxilo, mostrando las bandas típicas de xantona a 1645, 1605 y 1575  $\text{cm}^{-1}$ . En su espectro de R.M.N. se observan las señales correspondientes a los 4 metoxilos, 3,91, 3,97, 3,98 y 4,07 ppm, y a los metilenos de 2 grupos benciloxi a 5,07 y 5,25 ppm; cabe destacar también las señales debidas a los 2 protones aromáticos de xantona a 6,41 y 6,57 ppm con constante de acoplamiento de 2,2 Hz, correspondiente a un acoplamiento meta.

La estructura de xantona no hidroxilada queda confirmada por la presencia de las 3 bandas a 252, 308 y 340 nm, en su espectro de U.V. (EtOH), y por el hecho de que éste no sufre variación tras la adición de NaOMe.

La preparación de la 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona se efectuó, con un 73% rendimiento, por hidrogemólisis de X20, con Pd-C 5% como catalizador y acetato de etilo como disolvente.

Tras cristalización de benceno-hexano se obtuvo en forma de prismas amarillos de p.f 210-213°. Los datos espectroscópicos confirmaron la total desprotección de los hidroxilos en 1 y 3. Su espectro I.R. mostró banda de tensión de OH entre 3600 y 3150  $\text{cm}^{-1}$ , así como bandas características de xantona a 1645, 1610 y 1595  $\text{cm}^{-1}$ . Su espectro de R.M.N. muestra la ausencia de las señales atribuibles a grupos benciloxi, así como la aparición de dos señales correspondientes a grupo hidroxilo en 1 a 13,28 ppm y a grupo OH no quelado como un singlete ancho a 6,04 ppm. Finalmente su espectro de UV registrado en EtOH presenta las bandas típicas de xantona a 248, 317 y 355 nm. La presencia de un hidroxilo en posición 1 se ve confirmada por el desplazamiento batocrómico del espectro al añadir  $\text{AlCl}_3$ , y la de un hidroxilo en 3 por la variación que experimenta el espectro tras la adición de acetato sódico.

Tanto los datos físicos como espectroscópicos del compuesto mostraban diferencias notables con los obtenidos de la xantona aislada de *Centaurium linarifolium*, por lo que se continuó la síntesis con el fin de obtener la 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona, estructura probable de la xantona natural.

#### OBTENCION DE 1-HIDROXI-3,5,6,7,8-TETRAMETOXIXANTONA (X22)

La metilación de la 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona con disolución de diazometano en éter, nos condujo a la 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona. La metilación exclusiva de la posición 3 se vió confirmada por la desaparición de la banda de tensión de OH de su espectro de I.R., que indica o la ausencia de hidroxilo, o la presencia exclusiva del hidroxilo en posición 1, como se vió confirmado por su espectro de UV, que mostró, por un lado variación al añadir NaOMe, prueba indicativa de la existencia de hidroxilos en la molécula, y también al añadir  $\text{AlCl}_3$ , que demostró que el hidroxilo se encontraba en la posición 1. La metilación del hidroxilo en 3 fue totalmente confirmada por su

espectro de R.M.N., que muestra 5 singletes correspondientes a otros tantos metoxilo entre 3,86 y 4,10 ppm, y la permanencia de la señal correspondiente a hidroxilo quelado a  $\delta$  13,22.

Los datos espectroscópicos del producto sintetizado concordaron plenamente con los descritos para la 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona aislada de *Eustoma grandiflorum* (Raf.) (SULLIVAN, 77) y de *Centaurium linarifolium*. También coincidieron sus puntos de fusión, así como el punto de fusión mixto. Con ello queda plenamente confirmada la estructura de dichas xantonas naturales.

Los datos de la xantona sintetizada también concordaron plenamente con los del producto obtenido por metilación parcial con diazometano, de la 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona aislada de *Centaurium linarifolium*. Ello confirma la posición 1 para uno de los hidroxilos de la xantona natural.

#### OBTENCION DE DERIVADOS POR DESMETILACION SELECTIVA DE LA 1-HIDROXI-3,5,6,7,8-TETRAMETOXIXANTONA

Para confirmar la posición del otro hidroxilo, se sometió la 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona a una desmetilación parcial con disolución de piperidina-agua a reflujo. Este reactivo desmetila selectivamente las posiciones más ácidas del anillo de xantona: generalmente la posición 3 (QUILLINANN, 73) (JACKSON, 68). Sin embargo, las posiciones 1 y 8 pueden verse afectadas y en algunos casos estas desmetilaciones pueden conducir, como ya observamos en el esquema III.1, al producto principal.

En nuestro caso, ya que partimos de un compuesto con un hidroxilo en 1 y con grupos metoxilos en 3, 6 y 8, se podrían obtener, en principio tres xantonas tetrametoxiladas: X31 resultante de la desmetilación en 8, producto ya obtenido en el esquema IV.2; la desmetilación en 3 regeneraría X21, y por último el producto de desmetilación en 6 que conduciría a la xantona buscada X35.

Efectuada la desmetilación se obtuvieron 4 productos principales que pudieron ser separados por cromatografía de capa fina preparativa:

El producto menos polar fue obtenido en un 6% de rendimiento y mostro propiedades totalmente concordantes con los de la 1,8-dihidroxi-3,5,6,7-tetrametoxixantona, lo que indica que, en este caso, apenas se produce la desmetilación en posición 8.

La segunda franja permitió recuperar un 7% de producto de partida.

El tercer producto, obtenido con un 29 % de rendimiento, fue identificado como 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona por comparación de sus datos con los de X21 obtenida con anterioridad.

El producto más polar rindió un 40% de un producto amarillo de p.f. 180-181 °C, cuyo espectro de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) mostró la presencia de 4 metoxilos a 3,85, 3,95, 3,99 y 4,01 ppm; mostró igualmente una señal correspondiente a hidroxilo en 1 a 13,30 y otra a hidroxilo no quelado a 6,47 ppm. La presencia de este último hidroxilo queda patente también por la banda ancha a  $3240 \text{ cm}^{-1}$  de su espectro de I.R..

Las notables diferencias entre sus propiedades y las de la 1,8-dihidroxi-3,5,6,7-tetrametoxixantona, así como la variación experimentada por su espectro de UV al añadir  $\text{NaOAc}$  descartan definitivamente que se trate del producto de desmetilación en 8. Esto confirma que la desmetilación se ha producido en la posición 6, dado que el producto es distinto de X21, que sería el resultante de la desmetilación en 3.

Por todo lo anteriormente expuesto, el producto mayoritario de la desmetilación de 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona con piperidina-agua a reflujo es la 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona, como se vió confirmado por el estudio de sus datos espectroscópicos, en especial, el desplazamiento batocrómico que sufre su espectro de UV al añadir acetato sódico.

Comparados sus datos espectroscópicos con los de la xantoma aislada de *Centaurium linarifolium*, se vió que eran idénticos. Se efectuó un punto de fusión mixto de la xantona sintetizada y la natural, observándose que éste, 176-178°C, coincidía con el de los productos puros. Todo ello permite asignar la estructura de 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona a la xantona aislada de *Centaurium linarifolium*.





## CONCLUSIONES

- Se ha confirmado la estructura de la nueva xantona aislada, en este Departamento, de *Hypericum ericoides* (CARDONA, 82), como 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona.
- Se ha confirmado la estructura de las nuevas xantona hexasustituidas aisladas, en este Departamento, de *Centaurium linarifolium* (PARRA, 84), como 1,8-dihidroxi-3,5,6,7-tetrametoxixantona y 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona.
- Se ha confirmado la estructura de la nueva xantona tetrasustituida, aislada, en este Departamento, de *Centaurium linarifolium* (PARRA, 84), como 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona. También se ha rebatido la asignación de esta misma estructura para una nueva xantona aislada de *Hapoclatha leiantha* (NAGEM, 86).
- Se ha rebatido la asignación de las estructuras alternativas de 1,3,8-trihidroxi-2-metoxi o 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona y de 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxi o 1,6-dihidroxi-5,8-dimetoxixantona, para dos nuevas xantonas tetrasustituidas aisladas en este Departamento de *Centaurium linarifolium* (PARRA, 84).

- Se ha rebatido la asignación de la estructura de 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona para una nueva xantona aislada de *Kielmeyera candidissima* (FERREIRA, 72).
- Se ha confirmado la asignación de la estructura de la nueva xantona hexasustituida aislada de *Eustoma grandiflorum* (SULLIVAN, 77) como 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona. Esta xantona también fue aislada de *Centaureum linarifolium*.
- Se ha comprobado que la oxidación de Baeyer Villiger de aldehidos aromáticos es un procedimiento adecuado para obtener fenoles polisustituidos. Se ha observado además que, en todos los casos estudiados, el empleo de agua oxigenada y metanol en medio ácido (NIKAIDO, 84), rinde los correspondientes fenoles con mejor rendimiento que cuando dicha oxidación se efectua con ácido m-cloroperbenzoico, saponificando a continuación el formiato obtenido (GODFREY, 74).
- Se ha comprobado la imposibilidad de obtener xantonas 1,2,3,8-tetrasustituidas a partir de las correspondientes 2-hidroxi-3'-metoxibenzofenonas, por acoplamiento oxidativo de éstas con DDQ en metanol (FINDLAY, 69).

- Se ha comprobado, en todos los casos estudiados, que en las acilaciones de Friedel Crafts realizadas en éter, los grupos benciloxi resultan desalquilados con mayor facilidad que los grupos metoxilo situados en posiciones similares a aquellos.
- Se ha comprobado que la hidrogenólisis de grupos benciloxi, situados en anillos de xantona, se efectúa con rendimientos casi cuantitativos.
- Se ha comprobado la posibilidad de extender la ciclación intramolecular con hidróxido de tetrametilamonio en piridina a las 2-hidroxi-2'-benciloxi-benzofenonas.
- Se ha comprobado que la acilación con ATFA de los ácidos 2,6-dibenciloxibenzoico y 2,6-dimetoxibenzoico sobre el 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno, y del ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico sobre el 1,3,5-tribenciloxibenceno, transcurre con muy buen rendimiento, obteniéndose las correspondientes benzofenonas.

- Se ha comprobado que el grupo benciloxi es un buen protector de grupos hidroxilos, en la acilación con ATFA de los ácidos 2,6-dibenciloxibenzoico y 2,6-dimetoxibenzoico sobre el 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno y del ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico sobre el 1,3,5-tribenciloxibenceno, tanto por su buen rendimiento en la protección de dichos grupos, como en su posterior desprotección, no afectando a los restantes grupos metoxilo.
  
- La ciclación en medio básico, con pérdida de metanol, de las numerosas 2-hidroxi-2'-metoxibenzofenonas sintetizadas, se efectúa con relativa facilidad y buen rendimiento excepto en el caso de la 2,4,6-trihidroxi-2,3,4-trimetoxibenzofenona.
  
- La ciclación con pérdida de agua de la 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona, resulta dificultosa por entrar en competencia con la pérdida de metanol. Tan sólo el empleo de ácido polifosfórico o de silica gel permitió efectuar la deshidratación de manera satisfactoria.

- Si tenemos en cuenta la desmetilación de la 1,2,3,8-tetrametoxixantona ( $X_3$ ) con  $BCl_3$ , se ha comprobado que el  $BCl_3$  no solamente desmetila las posiciones en orto al carbonilo, sino además la posición dos de dicha xantona, con un buen rendimiento. Obteniéndose como producto mayoritario la 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona ( $X_9$ ).
- Se ha comprobado que utilizando como agente desmetilante una mezcla de piperidina-agua, se produce principalmente la desmetilación en la posición tres de una xantona. Sin embargo en las xantonas 1,2,3,8-tetrasustituidas la desmetilación de la posición uno compete de modo importante con la desmetilación de la posición tres.
- Se ha efectuado un estudio de los espectros de R.M.N. de carbono trece de xantonas 1,2,3,8-tetra y 1,3,4,8-tetrasustituidas, llegando a las siguientes conclusiones:
  - Para xantonas poco sustituidas (1 o 2 sustituyentes en cada anillo), se pueden calcular de forma teórica los desplazamientos químicos de los carbonos aromáticos, mediante los datos descritos en la bibliografía (CHAUDHURI, 77 y 79). Sin embargo hemos comprobado que para anillos de xantona con más de dos sustituyentes, estos valores teóricos difieren bastante de los experimentales.

- El cambio de un sustituyente metoxilo por hidroxilo, es difícil de cuantificar, influyendo en el valor del desplazamiento químico de todos los carbonos de una xantona.
  
- En anillos de xantona con pocos sustituyentes, el cambio de sustituyentes metoxilos por hidroxilos, provoca un incremento del  $\delta$  de los carbonos aromáticos de dicho anillo, siendo máximo para el carbono en posición meta relativa al hidroxilo.
  
- Para anillos de xantona con más de dos sustituyentes, el cambio de sustituyentes metoxilos por hidroxilos, provoca variaciones en el valor del  $\delta$ , tanto positivas como negativas, difíciles de cuantificar.

## TECNICAS GENERALES

Los espectros de IR se han realizado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 281 que abarca la región de 4000-600  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros se han realizado en pastillas de KBr para los compuestos sólidos y en película entre cristales de NaCl para compuestos líquidos. Los valores de los datos de IR, corresponden a los máximos de absorvancia de las bandas más características de los compuestos. Los espectros de R.M.N de  $\text{H}^1$  y de  $\text{C}^{13}$  se han realizado en un espectrómetro Bruker AC 200, trabajando a 200 MHz.. Se ha empleado como disolvente el deuterocloroformo y DMSO  $d_6$ . Como referencia interna la señal del deuterio del disolvente. Los espectros de masas se han realizado en un espectrómetro Varian-166 del Organisch Chemischen Institut der Universiten Wien, trabajando con una energía de ionización de 70 eV. Los valores de los espectros de masas corresponden a las fragmentaciones más características de los grupos funcionales presentes en la molécula. El porcentaje corresponde al tanto por ciento respecto a la señal del pico base.

Los puntos de fusión se han determinado en un aparato de determinación de puntos de fusión según el Dr. Tottoli de la casa Buchi. Los puntos de fusión que se dan no están corregidos.

Las cromatografías de columnas se han realizado empleando como absorbente sílica gel para cromatografía de columna de 0.063-0.200 mm (ref. 7734, Merck) y en cada caso se especifica el eluyente. En mezcla de compuestos con  $R_f$  similar, se ha empleado la cromatografía de flash, empleando como absorbente sílica gel para cromatografía de columna de 0.040-0.063 mm (ref. 9387, Merck). Para cromatografía de capa fina analítica se han utilizado cromatoplasmas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> (ref. 5554, Merck) de 0.2 mm de espesor, sobre aluminio. Para cromatografía de capa fina preparativa se ha utilizado placas de sílica gel 60 PF<sub>254+366</sub> (ref 7748,



Merck) de 20x20 cm y de 1 mm de espesor, sobre placas de vidrio.

Los reactivos empleados, de marcas comerciales, se utilizaron directamente, sin tratamientos previos. Los disolventes se secaron según las técnicas descritas en la bibliografía, y se destilaron previa su utilización.

El secado, de los extractos de reacción, se ha realizado con sulfato sódico anhidro, y la eliminación del disolvente se ha llevado a cabo con un rotavapor bajo vacío.

## ESPERIMENTAL ESQUEMA I

### Obtención de ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzóico

A una disolución de 2,30 g (10,8 mmoles) de ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico en 20 ml de cloroformo, se le añadieron 0,25 ml de agua y se calentó a reflujo mientras que se le añadian lentamente 0,8 ml (15,7 mmoles) de Br<sub>2</sub> en 10 ml de cloroformo. Tras 5 horas a reflujo se concentró el cloroformo y exceso de bromo y el crudo se vertió sobre 150 ml de agua, apareciendo un precipitado que se filtró y cristalizó de agua caliente, obteniendo 2,0 g (6,9 mmoles, 64%, 81% respecto a producto de partida recuperado) de cristales incoloros de p.f.= 147-149° (149-150; MAYER, 56) de 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzóico.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3300-2400, 1700, 1340, 1115, 925; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,90 (6H, s, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,00 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7,45 (1H, s, H-6).

Extracción de las aguas madres con 4 X 25 ml de eter, lavado del extracto etéreo con agua, secado y eliminación del disolvente, permitió recuperar 483 mg (2,27 mmoles, 21%) de producto de partida sin reaccionar.

### Obtención de 4-nitrobenciloxibenceno.

A 5,0 g (35,97 mmoles) de p-nitrofenol disueltos en 150 ml de acetona seca, se le añadieron 21 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro y 1,3 g de NaI. A continuación se añadieron, a la mezcla agitada, 3,1 g de cloruro de bencilo disueltos en 50 ml de acetona (GUTEKUNST, 22). Tras 4 horas a reflujo, se filtró el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el filtrado se concentró hasta un tercio de su volumen y se vertió sobre 600 g de hielo. Tras filtrado del precipitado formado y recristalización de EtOH se obtuvieron 3,84 g (70%) de agujas amarillas de 4-nitrobenciloxibenceno, p.f.=107-108° (BAW, 26; 106°C), que se identificaron como en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 1590, 1510, 1490, 1345, 1250; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 5,15 (2H, s), 7,06 (2H, d, J=9,3Hz), 7,43 (5H, m), 8,27 (2H, d, J=9,3Hz).

Obtención de 4-benciloxianilina.

A una disolución, agitada bajo atmósfera de Ar, formada por 46 ml de KOH 1M en etanol y 24 ml de etanol, se le añadieron 2,1 ml de  $\text{Fe}(\text{CO})_5$ . Al cabo de dos horas, se añadieron lentamente 3,84 g (25,18 mmoles) de 4-nitrobenciloxibenceno en 40 ml de acetona seca. Tras 3 días a temperatura ambiente, se filtró el óxido de hierro producido y el filtrado se concentró hasta un tercio de su volumen. A continuación se le añadieron 250 ml de disolución de  $\text{CuSO}_4$  0,01 M y se extrajo con 4 X 100 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió un aceite verde oscuro, que fue purificado por cromatografía de columna. De las fracciones eluidas con hexano-éter (95:5), se recuperaron 1,04 g de producto de partida. De las fracciones eluidas con hexano-éter (85:15) se obtuvieron 2,03 g (62%) de un aceite rojo oscuro que fue identificado como 4-benciloxianilina en base al punto de fusión de su clorhidrato, 220-222°C (DAINS, 13; 222-223°C), y a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3430, 3360, 3030, 1505, 1225, 1020, 820, 735 y 690;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,16 (2H, s ancho), 4,94 (2H, s), 6,57 (2H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ ), 6,80 (2H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ ), 7,31 (5H, m).

Obtención de 4-benciloxifenol.

A 2,0 g (10,05 mmoles) de 4-benciloxianilina, en baño de hielo, se le añadieron lentamente con agitación, 10 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 35%. Tras añadir 10 g de hielo, se añadieron, lentamente, 880 mg de  $\text{NaNO}_2$  disueltos en 10 ml de agua helada. Tras 15 minutos en agitación, se añadieron 20 mg de urea y se vertió el crudo sobre una disolución de 45 g de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  en 400 ml de agua a 40°. Se agita vigorosamente, mientras se añaden 1.1 g. de  $\text{Cu}_2\text{O}$ . Al cabo de 10 minutos, se añaden 3 gotas de la disolución a una disolución alcalina de  $\beta$ -naftol, no obteniéndose coloración roja, lo que indica la reacción total de la sal de diazonio. Se extrajo con 6 X 75 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado, eliminación del disolvente y cristalización de agua caliente, del residuo obtenido, rindió 1,68 g (8,4 mmoles, 84%), de hojas transparentes de p.f=119-120°, que se identificaron como 4-benciloxifenol en

base a su punto de fusión (SCHIFF, 83; 122°C) y a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3550-3200, 2905, 1505, 1450, 1365, 1235, 1100, 1015, 920; 815, 775, 735 y 695;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 5,00 (2H, s), 6,78 (4H, m), 7,36 (5H, m).

#### Obtención de 4-acetamido-2-clorotolueno.

49,56 g (350 mmoles) de 4-amino-2-clorotolueno, purificado por destilación a presión reducida, se trataron a reflujo durante 25 minutos con 68 ml (1,19 mmoles) de ácido acético y 68 ml (717 mmoles) de anhídrido acético. Transcurrido este tiempo se vertió la mezcla de reacción sobre hielo picado, en el cual precipitaron 60,00 g (93%) de 4-acetamido-2-clorotolueno de p.f. 106-107°C.

#### Obtención de ácido 4-acetamido-2-clorobenzóico.

A una disolución de 150 g (1200 mmoles) de  $\text{MgSO}_4$  en 1 litro de agua, se le añadieron 57,39 g (300 mmoles) de 4-acetamido-2-clorotolueno. La disolución se mantuvo en agitación vigorosa y se calentó a 100°C mientras se le añadía, lentamente, una disolución de 250 g (1600 mmoles) de  $\text{KMnO}_4$  en 2,5 litros de agua (PAVIA, 78). Tras 90 minutos de adición, la mezcla de reacción se mantuvo por 30 minutos más, añadiéndole a continuación  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  y  $\text{HCl}$  hasta pH ácido, con lo que se obtuvo un precipitado que, tras cristalización de etanol-agua, rindió 45,05 g (70%) de cristales incoloros de p.f. 206°C que se identificaron como ácido 4-acetamido-2-clorobenzóico por su p.f. (MEHTA, 59; 207°) y sus datos espectroscópicos.

#### Obtención de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo.

42,70 g (200 mmoles) de ácido 4-acetamido-2-clorobenzóico fueron calentados 8 horas a reflujo con 2,3 litros de una disolución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en  $\text{MeOH}$  al 2%. Finalizado el reflujo, se vertió el crudo de reacción sobre una disolución acuosa de  $\text{NaOH}$  al 5%, en la que precipitó un sólido que fue filtrado y cristalizado de cloroformo, obteniéndose 27,50 g (74%) de cristales incoloros de p.f. 110-111°C identificado como 4-amino-2-clorobenzoato de metilo en base a su p.f. (MARTIN, 46; 107-108°) y a sus datos espectroscópicos.

Obtención de 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo.

25,76 g (140 mmoles) de 4-amino-2-clorobenzoato de metilo se disolvieron en 134 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> caliente al 35%, se enfriaron a continuación por debajo de 15°C y se le añadieron 134 g de hielo con lo que precipitó el bisulfato de la amina.

A la mezcla anterior, agitada y mantenida entre 0 y 5°C, se le añadió, gota a gota, una disolución de 11,98 g (174 mmoles) de NaNO<sub>2</sub> en 134 ml de hielo-agua, durante 3 horas. Terminada la adición, la reacción se mantuvo agitando 90 minutos, tras los cuales se añadieron unos pocos cristales de urea para descomponer el exceso de nitrito sódico.

A la disolución fría (0°C) del bisulfato de diazonio obtenido, se le añadió una disolución de 500 g (207 mmol) de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en 4480 ml de agua a temperatura ambiente. Con agitación vigorosa se añade a la disolución 17,47 g (122 mmol) de Cu<sub>2</sub>O (COHEN, 77). El crudo de reacción, de color azul, cambia rápidamente a verde.

La reacción se mantuvo en agitación hasta que una muestra de la misma dió resultado negativo en el test del -naftol, lo que indicó la total reacción de la sal de diazonio. La disolución se extrajo entonces con 6 X 200 ml de eter. Los extractos combinados fueron extraídos con 6 X 100 ml de disolución de NaOH al 10%. La combinación de fases acuosas fue acidificada y posteriormente extraída con 5 X 100 ml de eter, que fue lavado con agua hasta pH neutro. Secado, eliminación del disolvente y cristalización del producto obtenido de cloroformo, rindió 13,39 g (53%) de cristales incoloros de p.f. 121-126°C que fueron identificados como 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3330, 2950, 1700, 1610, 1565, 1500, 1428, 1265, 1210, 1120, 1045, 915, 865 y 765. <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,90 (3H, s), 6,80 (1H, dd, J<sub>1</sub>=8 Hz, J<sub>2</sub>=2,7 Hz), 7,00 (1H, d, J=2,7Hz), 7,86 (1H, d, J=8 Hz). E.M. M<sup>+</sup> 186,008±0,009 (Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl 186,008).

Obtención de 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo

A 13,30 g (72 mmoles) de 2-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo disuelto en 500 ml de diclorometano se le añadieron 3,86 g (14,7 mmoles) de bromuro de tetra-n-butilamonio, una disolución de 4,44 g (116 mmoles) de NaOH en 350 ml de agua y 19 ml (230 mmoles) de sulfato de dimetilo (MCKILLOP, 74). Ambas fases se mezclaron mediante agitación mecánica a temperatura ambiente durante 13 horas. Transcurrido ese tiempo se separó la fase orgánica y la acuosa fue extraída con 3 X 150 ml de diclorometano. El conjunto de extractos se evaporó a presión reducida y el residuo se mezcló con 400 ml de agua y se extrajo con 5 X 100 ml de eter. El conjunto de extractos fue lavado con  $\text{NH}_3$  2M para eliminar el exceso de sulfato de dimetilo, con NaOH 2M para eliminar el exceso de fenol sin reaccionar y finalmente fue lavado con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente permitió obtener 10,37 g (72%) de un aceite incoloro que se identificó como 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo por sus datos espectroscópicos y por su producto de hidrólisis que mostró un p.f. 203-204°C, concordante con el dado en la bibliografía para el ácido 2-cloro-4-metoxibenzóico (CARBON, 56; 204-205°C)

Obtención de 2-cloro-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo y  
2-cloro-4-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo.

A 10,01 g (50 mmoles) de 2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo disueltos en 57 ml de anhídrido acético se le añadieron, durante 4 horas en pequeñas porciones, 15,32 g (63 mmoles) de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  finamente pulverizado. Durante todo el proceso se mantuvo la temperatura, de la reacción exotérmica, entre 50-65°C (WILLIAMS, 60). Terminada la adición se mantiene la mezcla de reacción, a temperatura ambiente, durante 3 horas, transcurridas las cuales se vertió sobre 310 g de hielo. Cuando éste fundió, se filtró la disolución obteniendo 10,13 g de un sólido que mostraba por cromatografía de capa fina dos componenetes mayoritarios, por lo que se procedió a su purificación por cromatografía de columna.

De las fracciones eluidas con hexano-eter (85:15) se obtuvo, tras cristalización de hexano, 6,35 g (52%) de agujas amarillas de p.f. 134-36°C que se identificaron como 2-cloro-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo de acuerdo a los siguientes datos espectroscópicos:



I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2960, 1720, 1610, 1520, 1490, 1430, 1350, 1265, 1250, 1125, 1020, 985, 930 y 835;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,90 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,18 (1H, s), 8,50 (1H, s); E.M.  $M^+$  245,008 $\pm$ 0,0013 (calc. para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5\text{N}^3\text{Cl}$  245,009).

De las fracciones eluidas con hexano-eter (80:20) se obtuvo, tras cristalización de hexano, 2,00 g (16%) de prismas amarillos de p.f. 166-167°C identificados como 2-cloro-4-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo de acuerdo a los siguientes datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3090, 2960, 1720, 1595, 1540, 1485, 1430, 1370, 1285, 1265, 1200, 1120, 1030, 995, 775 y 645;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,90 (3H, s), 3,95 (3H, s), 7,00 (1H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 8,20 (1H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ ); E.M.  $M^+$  245,008 $\pm$ 0,0013 (calc. para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5\text{N}^3\text{Cl}$  245,009).

Obtención de 5-amino-2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo.

A 57 ml de EtOH se le añadieron 5 ml (35 mmoles) de  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  y 111 ml de una disolución de KOH etanólica 1 M. La mezcla se mantuvo con agitación vigorosa durante 2 horas a temperatura ambiente, bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , dando lugar a una disolución marrón de  $\text{KHFe}(\text{CO})_4$  y un precipitado blanco de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (KRUMHOLZ, 49).

Al ferrato alcohólico así obtenido, se le añadieron 6,30 g (25,6 mmoles) de 2-cloro-4-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo. La reacción se mantuvo bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente durante 40 horas (WATANABE, 75), transcurridas las cuales, se filtró el crudo, para eliminar el óxido de hierro formado, se concentró el disolvente hasta un tercio de su volumen y se vertió sobre 300 ml de agua, la mezcla anterior se extrajo con 4 X 75 ml de diclorometano. Tras secado y eliminación del disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna.

De las fracciones eluidas con hexano-eter (8:2) se obtuvieron, tras cristalización de mezclas de hexano-cloroformo-acetona, 3,46 g (65%) de prismas incoloros de p.f. 65,5-67°C, que se identificaron como 5-amino-2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3460, 3400, 3360, 3320, 3200, 2990, 2940, 2840, 1715, 1500, 1430, 1350, 1290, 1250, 1200, 1175, 1110, 1000, 930, 880 y 770;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,80 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,90 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,20 (1H, s);

E.M.  $M^+$  215,034 $\pm$ 0,001 (calc. para  $C_9H_{10}O_3N^3^+Cl$  215,035);  
 U.V. máx (MeOH) 233, 270, 320 nm, (MeOH+H<sup>+</sup>) 216, 238, 320.

Obtención de 3-amino-2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo.

1,90 g (7,7 mmoles) de 2-cloro-4-metoxi-3-nitrobenzoato se redujeron segun el procedimiento anterior. El producto obtenido fue purificado por cromatografía de columna.

De las fracciones eluidas con hexano-eter (8:2) se obtuvieron, tras cristalización de mezclas de hexano-cloroformo-acetona, 1,14 g (68%) de prismas incoloros de p.f. 91-92°C, que se identificaron como 3-amino-2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $cm^{-1}$  3450, 3310, 2990, 2960, 2840, 1730, 1610, 1585, 1490, 1430, 1435, 1300, 1270, 1230, 1180, 1140, 1030, 1010, 905, 760 y 725;  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 3,86 (6H, s), 4,40 (2H, s ancho), 6,70 (1H, d,  $J=8,5Hz$ ), 7,32 (1H, d,  $J=8,5Hz$ ); E.M.  $M^+$  215,035 $\pm$ 0,001 (calc. para  $C_9H_{10}O_3N^3^+Cl$  215,035).

Obtención de 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo.

3,40 g (15,8 mmoles) de 5-amino-2-cloro-4-metoxibenzoato de metilo se disolvieron en 15 ml de  $H_2SO_4$  caliente al 35%, se enfriaron a continuación por debajo de 15°C y se le añadieron 15 g de hielo con lo que precipitó el bisulfato de la amina.

A la mezcla anterior, agitada y mantenida entre 0 y 5°C, se le añadió, gota a gota, una disolución de 1,35 g (19,6 mmoles) de  $NaNO_2$  en 15 ml de hielo-agua, durante 3 horas. Terminada la adición, la reacción se mantuvo agitando 90 minutos, tras los cuales se añadieron unos pocos cristales de urea para descomponer el exceso de nitrito sódio.

A la disolución fría (0°C) del bisulfato de diazonio obtenido, se le añadió una disolución de 56,43 g (23,4 mmol) de  $Cu(NO_3)_2$  en 510 ml de agua a temperatura ambiente. Con agitación vigorosa se añade a la disolución 1,97 g (13,8 mmol) de  $Cu_2O$ . El crudo de reacción, de color azul, cambia rápidamente a verde.

La reacción se mantuvo en agitación hasta que una muestra de la misma dió resultado negativo en el test del naftol, lo que indicó la total reacción de la sal de diazonio. La disolución se extrajo entonces con 6 X 30 ml de



eter. Los extractos combinados fueron extraídos con 5 X 25 ml de disolución de NaOH al 10%. La combinación de fases acuosas fue acidificada y posteriormente extraída con 5 X 25 ml de eter, que fue lavado con agua hasta pH neutro. Secado, eliminación del disolvente rindió 1,70 g de una pasta marrón de difícil purificación que fue metilada directamente siguiendo el método de McKillop, con lo que se obtuvo, tras cristalización de hexano, 798 mg de cristales incoloros de p.f. 83-84°C, que fueron identificados como 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3050, 2950, 1730, 1715, 1600, 1510, 1430, 1350, 1265, 1210, 1175, 1115 y 990;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,84 (3H, s), 3,86 (6H, s), 6,80 (1H, s), 7,32 (1H, s).

Por saponificación del producto obtenido, por calentamiento a reflujo en KOH etanólica, se obtuvo el ácido 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoico de p.f. 178-179°C concordante con el descrito en la bibliografía para este compuesto (WITTMER, 45; 179-180°).

Obtención de 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo.

A 576 g (2,6 mmoles) de 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo disueltos en 3 ml de anhídrido acético se le añadieron, durante 2 horas en pequeñas porciones, 797 mg (3,28 mmoles) de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  finamente pulverizado. Durante todo el proceso se mantuvo la temperatura, de la reacción exotérmica, entre 50-65°C. Terminada la adición se mantiene la mezcla de reacción, a temperatura ambiente, durante 3 horas, transcurridas las cuales se vertió sobre 30 g de hielo. Cuando éste fundió, se filtró la disolución obteniendo un sólido blanco que, tras cristalización de hexano-cloroformo, rindió 450 mg (63%) de agujas blancas de p.f. 72-73°C que se identifica con como 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo de acuerdo a los siguientes datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2960, 2850, 1760, 1600, 1570, 1545, 1490, 1430, 1360, 1320, 1275, 1260, 1230, 1150, 1025, 965, 900, 850 y 750;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,88 (3H, s), 3,94 (6H, s), 7,09 (1H, s). E.M.  $M^+$  275,019 $\pm$ 0,0015 (calc. para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_5\text{N}^3\text{Cl}$  275,019).

Cuando la nitración se efectuó sobre 120 mg (0,54 mmoles) de 2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo con 0,5 ml de  $\text{HNO}_3$  al 65%, en baño de agua fría, se obtuvieron 70 mg

(65%) de un producto que mostraba total identidad con el obtenido por el procedimiento anterior.

Obtención del ácido 6-amino-2-cloro-4,5-dimetoxibenzóico.

200 mg (0,8 mmoles) de 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo se recujeron segun el método de Watanabe<sup>8,9</sup> utilizando 2 ml de KOH/EtOH 1 M, 1 ml de EtOH y 0,1 ml de Fe(CO)<sub>5</sub>. El 6-amino-2-cloro-4,5-dimetoxibenzoato de metilo, así obtenido, se hidrolizó, en el mismo seno de la reacción, calentando a reflujo tras la adición de 30 ml de KOH/EtOH al 20%, con lo que se obtuvo el ácido 6-amino-2-cloro-4,5-dimetoxibenzóico, este producto dio positivas las pruebas para ácidos ortoaminobenzóicos (FEIGL, 66):

La disolución alcohólica del ácido muestra fluorescencia que permanece en medio básico y desaparece en medio ácido.

Al añadir a una gota de la solución alcalina del ácido, una gota de KBrO<sub>3</sub> 1 M y 1 gota de HNO<sub>3</sub> 2M aparece una coloración roja.

Obtención del 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo.

5,10 g (27 mmoles) de ácido 2,3-dimetoxibenzóico fueron calentados a reflujo con una disolución de 3 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 125 ml de MeOH, con lo que se obtuvieron 4,90 g (92%) de 2,3-dimetoxibenzoato de metilo.

4,85 g (25 mmoles) del producto obtenido, se nitraron a continuación con 45 ml de anhídrido acético y 6,80 g de Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> obteniéndose 5,20 g (85%) de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo cuyo p.f. 143-144, tras cristalización de MeOH, mostró total identidad con el descrito en la bibliografía (*Dictionary of Organic Compounds*, pg. 1132), así como sus datos espectroscópicos:

I.R. max cm<sup>-1</sup> 2980, 2940, 2850, 1725, 1580, 1515, 1340, 1290, 1220, 1130, 1050 y 980; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,90 (3H, s), 3,96 (6H, s), 7,12 (1H, s), 7,48 (1H, s).

Obtención del 2-acetamido-4,5-dimetoxibenzoato de metilo.

La reducción de 5,00 g (21 mmoles) de 4,5-dimetoxi-2-nitrobenzoato de metilo, segun el método de Watanabe<sup>8,9</sup>, con 95 ml de KOH/EtOH 1 M, 52 ml de EtOH y 4,4 ml de Fe(CO)<sub>5</sub>. El producto obtenido se cristalizó de cloroformo-hexano, rindiendo 2,10 g (48%) de un producto cristalino de p.f. 127-129°C, identificado como 2-amino-4,5-dimetoxibenzoato de metilo por la total identidad de su p.f. y datos

espectroscópicos con los descritos en la bibliografía (CARPENTER, 79).

2,10 g (10 mmoles) del producto obtenido, fueron acetilados por calentamiento a reflujo con 17 ml de ácido acético y 21 ml de anhídrido acético. El producto obtenido fue cristalizado de cloroformo-tetracloruro de carbono rindiendo 1,58 g (63%) de un producto cristalino de p.f 154-157°C que fue identificado como 2-acetamido-4,5-dimetoxibenzoato de metilo en base a su p.f (PEDDERSEN, 77; 158-159°C) y a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3300, 3275, 3000, 2970, 1675, 1610, 1520, 1360, 1260, 1245, 1210, 1160, 1015, 780;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 2,10 (3H, s), 3,70, 3,78 y 3,82 (9H, 3s), 7,18 (1H, s), 8,30 (1H, s).

#### Obtención de 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo.

Cuando la nitración del 2-acetamido-4,5-dimetoxibenzoato de metilo se efectuó con  $\text{HNO}_3$  tanto si se diluye con agua, como si se emplea disuelto en  $\text{AcOH}$ , tan solo se obtuvieron productos de descomposición. La nitración empleando  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  en anhídrido acético dió lugar a la recuperación del producto de partida en condiciones suaves, o producto de descomposición en condiciones más energéticas; solo un ensayo dio resultado, con muy bajo rendimiento, en las condiciones siguientes:

150 mg (0,6 mmoles) de 2-acetamido-4,5-dimetoxibenzoato de metilo se disolvieron en 3 ml de anhídrido acético y a la disolución resultante se le añadieron 300 mg (1,2 mmoles) de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ . A los 15 minutos de efectuada la mezcla, la solución se oscurece y se observa desprendimiento de vapores nitrosos, en cuyo momento se coloca el matraz de reacción en un baño de agua a 3°C. Transcurrida una hora vertemos el crudo de reacción sobre hielo y extraemos repetidas veces con éter. Los extractos combinados fueron lavados con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  y luego con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente, el producto obtenido fue purificado por cromatografía de columna.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (4:6) se obtuvieron 10 mg (5,5%) de un producto que muestra por cromatografía de capa fina dos manchas de  $r_f$  muy similar. El estudio de su espectro de  $^1\text{H}$  R.M.N. hace suponer que un 20% de la mezcla lo constituye producto de partida, y un 80% producto de nitración (singlete a 8,52  $\delta$ ). La escasa

cantidad obtenida y su dificultad de purificación nos aconsejaron intentar obtener el producto de sustitución del acetamido por cloro e intentar la comparación de éste con el 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo obtenido anteriormente.

La hidrólisis del grupo acetamido se llevó a cabo disolviendo los 10 mg obtenidos en 1 ml de metanol al que se añadieron 0,02 ml de  $H_2SO_4$ . Tras 2 horas a reflujo, y por los procedimientos de extracción descritos, se obtuvieron 7,5 mg de amina, que se transformó en el producto 2-clorado, según el método de Marvel (GILMAN, 46).

La preparación de la disolución de cloruro cuproso, necesaria en la transformación del grupo amino en cloro, se efectuó disolviendo 100 mg (0,4 mmoles) de sulfato de cobre y 26 mg (0,45 mmoles) de cloruro sódico en 0,4 ml de agua caliente. A la disolución anterior mantenida en agitación, se le añade, en un período de cinco a diez minutos, una disolución de sulfito sódico alcalino, preparada con 21 mg de bisulfito sódico y 17 mg de NaOH en 0,2 ml de agua. Por decantación de la mezcla y lavado con agua, se obtienen 30 mg de cloruro cuproso como un polvo blanco, que disuelto en 0,2 ml de HCl al 28%, da lugar a la disolución usada a continuación.

Los 7,5 mg de amina obtenida anteriormente se añadieron a una disolución formada por 0,02 ml de agua y 0,03 ml de HCl concentrado. Manteniendo la mezcla en baño de hielo y con agitación, se añadieron 50 mg de hielo y a continuación, por goteo, una disolución de 3,5 mg de  $NaNO_2$  en 0,1 ml de agua fría. Tras 15 minutos en baño de hielo, se añadieron 0,2 ml de la solución de cloruro cuproso obtenido anteriormente. Transcurridos 5 minutos se calentó hasta  $60^\circ C$ , dejando después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras extracción con 4 X 10 ml de diclorometano, lavado de los extractos con disolución de HCl y agua hasta pH neutro, el disolvente fue secado y eliminado y el residuo obtenido fue purificado por cromatografía de capa fina preparativa eluida con hexano-éter (8:2) siete veces. Aislamiento del producto mayoritario y cristalización de hexano-cloroformo, permitió obtener 4 mg de un producto con propiedades físicas y espectrales del todo concordantes a las del 2-cloro-4,5-dimetoxi-6-nitrobenzoato de metilo, aislado con anterioridad.

Obtención de 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico.

A una disolución de 1,0 g (3,4 mmoles) de ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzóico en 8 ml de NaOH 3M, se le añadieron 300 mg de Cu<sub>2</sub>O y la mezcla se calentó a reflujo, bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 10 horas (MAYER, 58). Se filtró el crudo a través de frita de vidrio, se acidificó con disolución diluida de HCl y se extrajo con 4 X 50 ml de eter, los extractos combinados fueron lavados con agua. Secado y eliminación del disolvente, y cristalización del sólido obtenido de agua, rindió 530 mg (68%) de agujas blancas de p.f.=104-107°, que se identificaron como ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico en base a su p.f. (MAYER, 58; 105°C) y a sus datos espectroscópicos.

IR max (KBr) cm<sup>-1</sup> 3450, 3300-2500, 2820, 1650, 1610, 1490, 1450, 1420, 1335, 1275, 1240, 1125, 1075; <sup>1</sup>H RMN δ (CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,80 3,90 y 4,00 (9H, 3s, 3-OCH<sub>3</sub>), 7,15 (1H, s, H-6), 10,70 (2H, s, -OH y -COOH). E.M. M<sup>+</sup> 228 (17,5%), 210 (M-H<sub>2</sub>O, 26,8%), 167 (M-CO<sub>2</sub>-OH, 33,4%)

Extracción de las aguas madres con eter permitió recuperar 210 mg (21%) de ácido 2-bromo-3,4,5-trimetoxibenzóico.

Obtención de 1,4-dibenciloxibenceno.

A 2,34 g (21,27 mmoles) de hidroquinona disuelta en 80 ml de acetona seca, se le añadieron 10 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 1,0 g de NaI. Mientras se agitaba la mezcla, bajo atmósfera de Ar, se le añadieron lentamente 5 ml de cloruro de bencilo disueltos en 20 ml de acetona. Tras 18 horas de agitación a reflujo, se filtró el crudo en caliente, ya que al enfriar cristaliza el producto, y el filtrado se concentro hasta un tercio de su volumen, tras lo cual se vertió sobre 200 g de hielo. Se filtró el precipitado que se forma y el crudo se extrajo con 3x50 ml de diclorometano, los extractos combinados se lavaron con agua hasta pH neutro. El eter fue secado, filtrado y evaporado a vacío, con lo que se obtuvo un sólido que mostraba total identidad con el aislado anteriormente. Reunión de ambos y cristalización de etanol rindió 3,12 g (51%) de escamas incoloras de 1,4-dibenciloxibenceno, p.f. 128-129°C (SCHIFF, 83; 130°C).

I.R. max cm<sup>-1</sup> 2900, 1510, 1475, 1460, 1385, 1290, 1240, 1230, 1115, 1020, 920, 820, 735 y 700. <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 5,05 (4H, s, 2 OCH<sub>2</sub>Ph), 6,93 (4H, 2, H-2,3,5,6), 7,38-7,44 (10 H, m, protones aromáticos de BzO).

Obtención de ácido 2-acetoxi-3,4,5-trimetoxibenzóico.

A 3,50 mg (15,3 mmoles) de ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico, disueltos en 70 ml de piridina, se le añadieron 25 ml de anhídrido acético. Tras 60 horas a temperatura ambiente, el crudo se vertió sobre 500 ml de una mezcla de hielo-HCl concentrado (2:1), y se extrajo inmediatamente con 4x75 ml de acetato de etilo, que fue lavado con agua hasta pH neutro, secado y concentrado. El residuo se purificó por cromatografía de columna eluida con benceno, obteniendo de las primeras fracciones 2,03 mg (7,1 mmoles, 47%) de un sólido que cristalizado de hexano-eter dió pequeños cristales incoloros de p.f.=114-115°, y que fue identificado como 2-acetoxi-3,4,5-trimetoxibenzóico en base a sus datos espectroscópicos.

IR max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3300-2500, 2940, 2850, 1770, 1690, 1580, 1490, 1460, 1340, 1245, 1200, 1120, 1065;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$  (acetona-d<sub>6</sub>) 2,25 (3H, s, 1 CH<sub>3</sub>COAr), 3,80 (3H, s, 1 -OCH<sub>3</sub>), 3,90 (6H, s, 2 -OCH<sub>3</sub>), 7,35 (1H, s, H-6).

De las fracciones eluidas con benceno-acetato de etilo (8:2) se recuperaron 1,75 g (7,7 mmoles, 50%) de ácido 2-hidroxi-3,4,5-trimetoxibenzóico.

Obtención de 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo.

Se disolvieron 1,50 g de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (9,7 mmoles) de metilo en 30 ml de acetona seca. A la disolución, bajo atmósfera de Ar y agitación, se le añadieron 9 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anh. y 7 g de bromuro de bencilo (41 mmoles) disuelto en 40 ml de acetona seca. Tras 95 horas a temperatura ambiente se filtró el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se concentró la acetona y se vertió el crudo sobre 150 g de hielo, se añadieron 3 ml de disolución de NH<sub>3</sub> y se extrajo con 5 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con 4 X 25 ml de disolución de HCl y posteriormente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente y cristalización del producto obtenido de etanol, rindió 2,96 g (7 mmoles, 72%) de agujas incoloras de p.f.=88-89°, que se identificaron como 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3100-2850, 1730 y 1705 (C=O benzoato), 1510-1420, 1325, 1270, 1245, 1215, 1080, 1020, 750 y 700;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) ppm 5,03, 5,10 y 5,34 (6H, 3s, 3 OCH<sub>2</sub>Ph), 6,94 (1H, d, J=9,0 Hz, H-3), 7,05 (1H, dd, J<sub>1</sub>=9,0 Hz, J<sub>2</sub>=3,1

Hz, H-4), 7,26-7,34 (15H, m, protones aromáticos de BzO), 7,47 (1H, d, J=3,1 Hz, H-6).

Obtención de ácido 2,5-dibenciloxibenzóico.

Se disolvieron 1,7 g (4 mmoles) de 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo en 100 ml de disolución de KOH en etanol al 10% y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas, tras las cuales, se concentró el disolvente hasta la mitad de su volumen y se vertió sobre 200 g de hielo, acidificando posteriormente con HCl, tras cristalización de etanol del precipitado formado, se obtuvieron 1,15 g (3,44 mmoles, 86%) de agujas incoloras de p.f.=109-110 °C (108-109°; HILL, 96). que se identificaron como ácido 2,5-dibenciloxibenzóico en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3500-2400, 1695 y 1670 (C=O ácido), 1575-1455, 1310, 1290, 1270 y 1215, 1020, 935, 735 y 700;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 5,07 y 5,25 (4H, 2s, 2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7,07 (1H, d, J=9,0 Hz, H-3), 7,17 (1H, dd,  $J_1=9,0$  Hz,  $J_2=3,1$  Hz, H-4), 7,36-7,43 (10 H, m, protones aromáticos de BzO), 7,81 (1H, d, J=3,1 Hz, H-6)

Obtención de 2-hidroxi-5-benciloxibenzoato de bencilo.

Se disolvieron 1,50 g de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (9,7 mmoles) de metilo en 30 ml de acetona seca. A la disolución, bajo atmósfera de Ar y agitación, se le añadieron 4,5 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anh. y 6 g de bromuro de bencilo (35 mmoles) disuelto en 40 ml de acetona seca. Tras 39 horas a temperatura ambiente se filtró el  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se concentró la acetona y se vertió el crudo sobre 150 g de hielo, se añadieron 3 ml de disolución de  $\text{NH}_3$  y se extrajo con 5 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con 4 X 25 ml de disolución de HCl y posteriormente con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente y cristalización del producto obtenido de etanol-agua, rindió 1,78 g (5,3 mmoles, 55%) de cristales incoloras de p.f.=65-66°, que se identificaron como 2-hidroxi-5-benciloxibenzoato de bencilo en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3200, 3100-2870, 1675, 1615-1455, 1340, 1290, 1235, 1215, 1205, 1075, 1020, 755 y 705;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 4,98 y 5,35 (4H, 2s, 2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6,89 (1H, d, J=9,0 Hz, H-3), 7,12 (1H, dd,  $J_1=9,0$  Hz,  $J_2=3,1$  Hz, H-4),

7,23-7,40 (11H, m, protones aromáticos de BzO+H-6), 10,33 (1H, s, OH).

Evaporación de las aguas madres rindió 0,5 g (1,2 mmoles, 12%) de 2,5-dibenciloxibenzoato de bencilo identificado por comparación de sus datos espectroscópicos.

Obtención del ácido 5-benciloxi-2-metoxibenzóico.

Se disolvieron 124 mg (0,39 mmoles) de ácido 2-hidroxi-5-benciloxibenzoato de bencilo en 5 ml de acetona seca. Se le añadieron 130 mg de  $K_2CO_3$  y 0,1 ml de sulfato de metilo y se calentó a reflujo durante 42 horas. El crudo fue filtrado, vetido sobre hielo y extraído con eter. Tras secado y eliminación del disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna eluida con hexano-eter (9:1). Se obtuvieron 90 mg (0,27 mmoles, 70%) de 2-metoxi-5-benciloxibenzoato de bencilo.

I.R. max  $cm^{-1}$  2920, 1760-1690, 1500, 1290, 1245, 1205, 1070, 1030, 745 y 700;  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 3,78 (3H, s,  $OCH_3$ ), 5,00 (2H, s,  $OCH_2Ph$ ), 5,28 (2H, s,  $CO_2CH_2Ph$ ) 6,80 (1H, m, H-3), 7,2-7,5 (12H, m)

Los 90 mg del producto anterior fueron saponificados por calentamiento a reflujo durante 2 horas con KOH al 10% en EtOH. Tras verter el crudo sobre hielo y acidificar con HCl se obtuvieron 40 mg de ácido 2-metoxi-5-benciloxibenzóico.

I.R. max  $cm^{-1}$  3600-2700, 1710, 1670, 1500, 1460, 1435, 1365, 1230, 1030, 1015, 835, 775, 745 y 705;  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 4,03 (3H, s,  $OCH_3$ ) 5,06 (2H, s,  $OCH_2Ph$ ), 7,00 (1H, d,  $J=9Hz$ , H-3), 7,2-7,5 (7H, m, BzO+H-4+H-6), 10,91 (1H, s ancho,  $CO_2H$ ).

Obtención de 1,2,3-trimetoxibenceno.-

A una disolución, agitada bajo atmósfera de Ar, de 2,50 g (19,8 mmoles) de 1,2,3-trihidroxibenceno en 150 ml de acetona seca, se le añadieron 5,5 g de  $K_2CO_3$ . Se enfrió en baño de hielo-agua y se añadieron lentamente 9,0 g (71,3 mmoles) de sulfato de dimetilo. Terminada la adición, se calentó a reflujo durante 18 horas, tras las cuales se filtró la disolución y se añadieron 5 ml de  $NH_3$  al 3% para destruir el exceso de reactivo. Se concentró la acetona hasta un tercio de su volumen y se vertió sobre 125 ml de hielo-agua. Se filtró la disolución y el sólido obtenido se purificó por cromatografía de columna, obteniendo de las



fracciones eluidas con hexano-eter (9:1) 2,50 g (14,9 mmoles, 75,3%) de cristales blancos identificados como 1,2,3-trimetoxibenceno, p.f= 44-45°.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2920, 2820, 1590, 1495, 1475, 1295, 1255, 1230, 1110, 1000, 775, 730 y 690;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,70 y 3,75 (9H, 2s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,46 (2H, A de sist.AB,  $J=8,4\text{Hz}$ , H-6+H-4), 6,81 (1H, B de sist.AB,  $J=8,4\text{Hz}$ , H-5),

Obtención de 2,3,4-trimetoxibenzaldehido.

A una mezcla agitada y enfriada en baño de hielo de 2 ml de  $\text{POCl}_3$  y 6 ml de DMF se añadieron 2,0 g (11,9 mmoles) de 1,2,3-trimetoxibenceno. Al cabo de 10 minutos se retira el baño de hielo, y se calienta a 100-110° durante 1 hora, se deja que alcance la temperatura ambiente durante 2 horas más y se vierte sobre 100 g de hielo. Se extrajo con 5 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Eliminación del disolvente y purificación por cromatografía de columna permitio recuperar de las fracciones eluidas con hexano, 770 mg (4,6 mmoles, 39%) de producto de partida sin reaccionar. De las fracciones eluidas con hexano-eter (8:2) se obtuvieron 1,19 g (6,1 mmoles, 51%, 83% con respecto al producto de partida recuperado) de aceite incoloro que se identificó como 2,3,4-trimetoxibenzaldehido en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3080, 2950, 2920, 2820, 2730 (C-H aldehido), 1670 (C=O aldehido), 1585-1490, 1460, 1285, 1260, 1090 y 800;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,70, 3,80 y 3,90 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,65 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ , H-5), 7,40 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ , H-6), 11,0 (1H, s, CHO).

Obtención de 2,3,4-trimetoxifenol.

METODO A

490 mg (2,5 mmoles) de 2,3,4-tetrametoxibenzaldehido se disolvieron en 3,5 ml de MeOH al que se habia añadido 0,05 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La disolución se mantuvo en agitación bajo atmósfera de Ar mientras se añadian 0,35 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%. Tras 2 horas a temperatura ambiente, se vertió sobre 100 g de hielo y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió 414 mg (2,25 mmoles, 90%) de un sólido rojizo cuyos datos espectroscópicos eran consistentes con la estructura de 2,3,4-tetrametoxifenol.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3660-3100 (tensión OH), 2980, 2920, 2820, 1590, 1475, 1430, 1420, 1355, 1265, 1195, 1085, 1045 y 790;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,81, 3,89 y 3,96 (9H, 3s, 3 OCH<sub>3</sub>), 5,44 (1H, s ancho, OH), 6,55 (1H, B de sist.AB, J=8,9Hz, H-6+H-4), 6,63 (1H, A de sist.AB, J=8,9Hz, H-5)

#### METODO B

150 mg (0,77 mmoles) de 2,3,4-tetrametoxibenzaldehído se disolvieron en 0,8 ml de diclorometano, y la mezcla se agitó en baño de hielo mientras se añadía una disolución de 375 mg de ácido m-cloroperbenzónico del 70% en 5 ml diclorometano durante 15 minutos. A continuación, se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, tras las cuales se añadieron al crudo 30 ml de eter y se lavo con 8 X 10 ml de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió un sólido, que fue enfriado en baño de hielo y disuelto inmediatamente en 10 ml de disolución de KOH en MeOH al 10%. Tras 4 horas agitando a 0°, la disolución fue vertida sobre 50 g de hielo al que se había añadido 1 ml de HCl concentrado. Tras fundirse el hielo, se filtra la disolución resultante, obteniendo 15 mg de agujas blancas de p.f.=141-142°C. El filtrado se extrajo con 4 X 25 ml de eter, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente, rindió 83 mg (0,45 mmoles, 59%) de 2,3,4-trimetoxifenol.

#### Obtención de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno.

A una disolución, agitada bajo atmósfera de Ar, de 420 mg (2,3 mmoles) de 2,3,4-trimetoxifenol en 10 ml de acetona seca, se le añadieron 760 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se enfrió en baño de hielo-agua y se añadieron lentamente 0,5 ml (5,2 mmoles) de sulfato de dimetilo. Terminada la adición, se calentó a reflujo durante 17 horas, tras las cuales se filtró la disolución y se añadieron 2 ml de NH<sub>3</sub> al 3% para destruir el exceso de reactivo. Se concentró la acetona hasta un tercio de su volumen y se vertió sobre 50 ml de hielo-agua. Se extrajo con 4 X 25 ml de eter, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Se secó y eliminó el disolvente y el producto obtenido se purificó por cromatografía de columna eluida con hexano-eter (9:1), tras cristalización de hexano-eter se obtuvieron 322 mg (1,6

mmoles, 71,3%) de cristales blancos de p.f= 86-87°, (88-89°; HOLTON, 79) identificados como 1,2,3,4-tetrametoxibenceno.

2950, 2830, 1600, 1450, 1425, 1270, 1110, 1080 y 810;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,65 y 6,69 (12H, 2s, 4  $\text{OCH}_3$ ), 6,35 (2H, s, H-5+H-6).

Obtención de 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxi-benzofenona.

A una disolución de 180 mg (0,53 mmoles) de ácido 2,5-dibenciloxibenzóico en 2 ml de benceno seco, mantenida en agitación bajo atmósfera de Ar, se le añadieron 0,4 ml (4,6 mmoles) de cloruro de oxalilo. Tras 20 minutos a temperatura ambiente, el disolvente y exceso de reactivo fueron eliminados por destilación a vacío y el residuo obtenido fue tratado in situ con 12 ml de eter seco, 100 mg (0,51 mmoles) de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno y 350 mg (2,6 mmoles) de  $\text{AlCl}_3$ . Tras 1,5 horas a temperatura ambiente el crudo fue vertido sobre una disolución de 5 ml de HCl en 50 ml de hielo-agua, y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro, tras secado y eliminación del disolvente, el crudo fue purificado por cromatografía de columna eluida con benceno-diclorometano (8:2) con lo que se obtuvo un aceite amarillo que tras purificación por cromatografía preparativa eluida con hexano-eter (2:1) rindió 35 mg (16%) de un aceite amarillo identificado como 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3060, 2940, 2845, 2830, 1635 (C=O de 2-hidroxibenzofenona), 1620, 1470, 1430, 1320, 1290, 1210, 1085, 1045, 740 y 700;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,72, 380, 3,96 y 3,98 (12H, 4s, 4  $\text{OCH}_3$ ), 4,91 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6,50 (1H, s, H-6'), 6,92 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ , H-6), 6,98 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ , H-3), 7,20 (1H, dd,  $J_1=3\text{Hz}$ ,  $J_2=9\text{Hz}$ , H-4), 7,31 (5H, m, protones aromáticos de BzO), 11,71 (1H, s, OH-2); U.V. máx. (MeOH) nm 264, 367; (MeOH+NaOMe) nm 270, 410; (MeOH+ $\text{AlCl}_3$ ) nm 282, 440; E.M. m/z  $\text{M}^+$  424 (19%) (obs. 424,  $148 \pm 0,005$ , calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_7$  424,151), 393 (44%,  $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ), 333 (29%,  $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Ph}$ ), 198 (100%), 135 (6%), 91 (100%).

Obtención de 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona.

En un matraz de fondo redondo de 10 ml se colocaron 27 mmol (0,06 mmoles) de 5-benciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5'-tetrametoxibenzofenona, disueltos en 0,5 ml de piridina. A la disolución, agitada bajo atmósfera de Ar, se le añadieron 0,18 ml de una disolución acuosa de hidróxido de tetrametilamonio al 10%. Tras 16 horas a reflujo, el crudo de reacción se vertió sobre 50 ml de agua fría acidificada con HCl, con lo que precipitó un sólido que se separó por filtración. Tras purificación por cromatografía de capa fina preparativa, eluida con benceno-diclorometano (4:1) 3 veces, se obtuvieron 20 mg (78%) de 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona de p.f.=116-118°C.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2940, 2860, 2840, 1645 (C=O de xantona), 1620, 1480, 1450, 1430, 1265, 1210, 1055, 1040, 740 y 700;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,99 y 4,08 (9H, 2s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 5,19 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7,5 (8H, m, protones aromáticos de  $\text{BzO}+\text{H}-3+\text{H}-4+\text{H}-5$ ), 7,81 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ , H-1); U.V. máx (MeOH) nm 240, 262, 285(h), 320 y 380, (no varía al añadir NaOMe); E.M. m/z  $\text{M}^+$  392 (8%) (obtenido  $392,127\pm 0,002$ , calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6$  292,126), 301 (5%,  $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 273 (9%,  $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Ph}-\text{CO}$ ), 91 (100%).

Obtención de 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona.

En un matraz de fondo redondo se introdujeron 15 mg (0,038 mmoles) de 2-benciloxi-5,6,7-trimetoxixantona, 3 ml de EtOH y 5 mg de Pd sobre carbón al 5% (QUILLINAN, 72). Después de evacuar el sistema y rellenar con hidrógeno, se dejó en agitación durante 1 hora a 50-60°C. Transcurido ese tiempo, el catalizador se eliminó, filtrando el crudo de reacción a través de una capa de sílica-gel, con lo que cristalizó, tras concentración del disolvente, 10 mg (87%) de cristales amarillos de 2-hidroxi-5,6,7-trimetoxixantona, p.f.=204-206°C (205-206°C, CARDONA, 82).

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3200, 2940, 2830, 1635 (C=O de xantona), 1610, 1590, 1460, 1380, 1240, 1200 y 1045;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ) ppm 3,89, 3,93 y 3,98 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 7,25 (1H, dd,  $J_1=3\text{Hz}$ ,  $J_2=8,8\text{Hz}$ , H-3), 7,34 (1H, s, H-8), 7,42 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ , H-1), 7,56 (1H, d,  $J=8,8\text{Hz}$ , H-4), 9,98 (1H, s ancho, OH); E.M. m/z  $\text{M}^+$  302 (100%) (obtenido  $302,081\pm 0,004$ , calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$  302,079), 287 (13%,  $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ), 272 (14%,  $\text{M}^+-\text{HCOH}$ ).



## ESPERIMENTAL ESQUEMA II

### Obtención de 1,3,5-tribenciloxibenceno.

Con agitación y bajo atmósfera de Ar, se disolvió 1 g ((7,93 mmoles) de 1,3,5-trihidroxibenceno en 15 ml de HMPA, se añadieron 4,8 g de  $K_2CO_3$  y 3,2 g de cloruro de bencilo. La mezcla se mantuvo en agitación a  $80^\circ$  durante 88 horas, transcurridas las cuales, se vertió sobre 100 g de hielo, extrayendo a continuación con 6 X 40 ml de hexano. Los extractos combinados se lavaron con disolución de KOH y posteriormente con agua hasta pH neutro. Por eliminación del disolvente se obtuvo un aceite, que tras cristalizaciones sucesivas de hexano-eter y etanol, rindió 2,10 g (5,3 mmoles, 67%) de placas blancas de p.f.  $90-92^\circ C$  ( $86-87^\circ C$ ; HARRIS, 76), sus datos espectroscópicos, fueron idénticos a los descritos para 1,3,5-tribenciloxibenceno.

I.R. max  $cm^{-1}$  3030, 1605, 1500, 1460, 1390, 1225, 1170, 1120, 1070, 1030, 810, 745, 730 y 700;  $^1H$  R.M.N.  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm 4,91 (6H, s), 6,09 (3H, s), 7,21-7,29 (15H, m)

### Obtención de ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico.

1,30 g (6,62 mmoles) de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído se mezclaron con 40 ml de agua en baño de ultrasonidos, mientras se añadía durante 4 horas, una disolución de 3,60 g de  $KMnO_4$  en 70 ml de agua. Terminada la adición, se filtra el  $MnO_2$  producido, y el filtrado se trata, en baño de hielo, con  $NaHSO_3$  y HCl hasta pH ácido, tras filtrar el precipitado que se produce, el filtrado se extrajo con 4 X 25 ml de eter, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro, tras eliminación del disolvente, se obtuvo un sólido blanco idéntico al obtenido anteriormente; reunión de ambos y cristalización de hexano-eter, rindió 821 mg (3,87 mmoles, 58%) de agujas blancas de p.f.  $98-99^\circ C$  (SCHAFF, 24;  $100^\circ C$ ) de ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico.

Obtención de 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxi-benzofenona

A una disolución de 420 mg (1,98 mmoles) de ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico y 782 mg (1,97 mmoles) de 1,3,5-tribenciloxibenceno en 16 ml de diclorometano anhidro, mantenida en baño de hielo y bajo atmósfera de Ar, se le añadieron 2,5 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se mantuvo en agitación a 0° durante 1 hora, tras la cual se le añadieron 100 ml de eter y se lavó éste con 5 X 20 ml de disolución acuosa de NH<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. Eliminación del solvente y cristalización del producto obtenido de hexano-eter rindió 636 mg (1,076 mmoles, 60%) de placas blancas de p.f. 157-159°, que se identificaron como 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max (KBr) cm<sup>-1</sup> 2930, 1640 (C=O de benzofenona), 1605, 1585, 1460, 1430, 1410, 1385, 1290, 1235, 1215, 1175, 1120, 1105, 810, 705 y 695; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,51 3,78 y 3,90 (3 s, 9H), 4,97 (s, 4H), 5,02 (s, 2H), 6,26 (s, 2H), 6,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,2 (m, 10H), 7,4 (m, 6H); E.M. M<sup>+</sup> 590 (3%) (encontrado 590,228<sup>±</sup>0,009, calc. para C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub> 590,229) 469 (3,1%, M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>Ph), 423 (0,2%, rotura en α), 379 (1,3%, M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>-2 CH<sub>2</sub>Ph), 195 (8,8%, rotura en α), 91 (100%, CH<sub>2</sub>Ph); <sup>13</sup>C R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 56,0; 60,9; 61,2; 70,2; 70,4; 93,4; 106,4; 115,2; 126,9; 127,5; 127,9; 128,1; 128,3; 128,6; 136,4; 136,6; 142,1; 154,3; 157,0; 157,8; 161,0; 192,3.

Obtención de 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona

A 590 mg (1 mmol) de 2,4,6-tribenciloxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona disueltos en 90 ml de acetato de etilo se le añadieron 0,25 ml de HCl conc. y 150 mg de Pd/C 5%. La mezcla se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Tras filtración del catalizador, lavado del filtrado con disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y agua hasta pH neutro, se liminó el disolvente y el producto obtenido se cristalizó de diclorometano obteniendo 189 mg (0,59 mmoles, 59 %) de plaquitas amarillas de p.f.=109-111° (con descomposición) que se identificaron como 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos

I.R. max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3240, 2920, 1620, 1585, 1480, 1450, 1410, 1320, 1290, 1270, 1230, 1170, 1090, 1070, 1000, 950, 825, 795 y 725;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,88 y 3,92 (2s, 9H), 5,80 (m, 2H), 6,64 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 10,7 (s ancho, 1H); E.M.  $M^+$  320 (1,08%), 289,070 $\pm$ 0,003 (100%) (calc para  $M^+-\text{OCH}_3 = 289,071$ ), 274 (4,1%,  $M^+-\text{OCH}_3-\text{CH}_3$ ), 195 (4,0%, rotura en  $\alpha$ ), 168 (23,8%, rotura en  $\alpha'+\text{H}$ ), 153 (27,4%, rotura en  $\alpha'$ ), 125 (3,9%, rotura en  $\alpha$ ).

Obtencion de 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona (METODO A).

(A partir de 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona)

A una disolución de 79,5 mg (0,248 mmoles) de 2,4,6-trihidroxi-2',3',4'-trimetoxibenzofenona en 1,1 ml de piridina, se le añadieron 0,6 ml de agua y 0,4 ml de disolución acuosa al 10% de hidróxido de tetrametilamonio. La mezcla fue calentada a reflujo bajo atmósfera de Ar durante 17 horas, tras las cuales el crudo fue vertido sobre 75 g de hielo, y acidificado con HCl. A continuación se extrajo con 4 X 25 ml de eter, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente y cristalización posterior del producto obtenido de hexano-eter rindió 26,8 mg (0,093 mmoles, 38%) de producto que recristalizado de acetona presentó aspecto de agujas amarillas de p.f. 275-277°.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3380, 3080, 2940, 2655, 1655, 1605, 1585, 1570, 1505, 1470, 1450, 1435, 1330, 1295, 1225, 1195, 1175, 1120, 1090, 1040, 980, 870, 800, 780, 710 y 640;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CD}_2\text{COCD}_2)$  ppm 3,94 y 4,03 (6H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$ ); 6,25 (1H, d,  $J=1,9$  Hz, H-2); 6,47 (1H, d,  $J=1,9$  Hz, H-4); 7,21 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-7); 7,92 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-8); 9,88 (1H, s ancho, OH-3); 13,01 (1H, s, OH-1);  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ) ppm 56.5, 60.9, 94.2, 98.1, 101.5, 109.6, 114.3, 120.9, 135.7, 149.2, 157.3, 157.7, 162.9, 165.6, 179.3; U.V. max (EtOH) 208, 243, 280, 316 (EtOH+NaMeO) 240, 275, 350. U.V. max (MeOH) (log ) 243 (3,78), 280 (3,37), 317 (3,48); (MeOH+NaMeO) 241, 268, 355. (MeOH+NaAcO) 241, 269, 353; (MeOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 248, 262 (h), 284, 344, 390; (MeOH+ $\text{AlCl}_3$ +HCl) 245, 262 (h), 283, 339, 390. M.S. m/z 290 ( $M+2$ , 1,6%), 289 ( $M+1$ , 24.7%), 288 ( $M^+$ , 100%), 273 ( $M-\text{CH}_3$ , 17.8%), 259 ( $M-\text{CHO}$ , 20.0%), 245 ( $M-\text{CH}_3-\text{CO}$ , 52.0%), 244 ( $M-\text{CH}_3-\text{CHO}$ , 10.9%), 217 ( $M-\text{CH}_3-2\text{CO}$ , 22.6%)



Obtención de 1-hidroxi-3,5,6-trimetoxixantona.-

Se disolvieron 7 mg (0,026 mmoles) de 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona en 0.5 ml de metanol y se le añadió 3 ml de una disolución de etérea de diazometano. Tras 6 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente y exceso de reactivo por evaporación, obteniéndose 7.1 mg de un sólido amarillo que cristalizado de metanol, rindió 5,3 mg (0,018 mmoles, 68%) de agujas amarillas de  $pf=179-180^{\circ}C$  y cuyos datos espectrales fueron del todo concordantes con los descritos en la bibliografía para la 1-hidroxi-3,5,6-trimetoxixantona.

I.R. max  $cm^{-1}$  2930, 2840, 1660, 1605, 1570, 1510, 1455, 1435, 1295, 1320, 1310, 1255, 1210, 1090, 960, 800 y 700.  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 3,88 y 4,00 (2 s, 9 H); 6,33 (d, 1 H,  $J=2,3Hz$ ); 6,50 (d, 1 H,  $J=2,3Hz$ ); 6,98 (d, 1 H,  $J=9,1Hz$ ); 7,98 (d, 1 H,  $J=9,1Hz$ ); 12,89 (s, 1 H). U.V. max (EtOH) 243, 283, 314 (+NaMeO) 273, 296 (h), 308, 382.

Obtecion de 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona.

260 mg (1,23 mmoles) del ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico, disuelto en 4 ml de benceno seco, fueron tratados con 0.4 ml de cloruro de oxalilo durante 1 hora a temperatura ambiente, bajo atmósfera de Ar, por destilación a vacío, se eliminó el exceso de reactivo junto con el disolvente. El cloruro de 2,3,4-trimetoxibenzóilo, así obtenido fue tratado in situ con 9 ml de eter seco, 485 mg (1,22 mmoles) de 1,3,5-tribenciloxibenceno y 500 mg de tricloruro de aluminio anhidro. Tras 2 h. 30' de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió sobre hielo, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con 3 porciones de 25 ml de eter. El extracto se lavo con disolución saturada de bicarbonato sódico y posteriormente con agua hasta pH neutro. Se eliminó el disolvente y se obtuvo 708 mg de un aceite que se purificó por cromatografía de columna. Reunión de las fracciones eluidas con hexano/eter (7:3), rindió 280 mg de un aceite que presentaba una sola mancha por cromatografía de capa fina y que estaba compuesto por un 70% de 2,3,4-trimetoxi-2'-hidroxi-4',6'-dibenciloxibenzofenona (II5) y un 30% de 2-hidroxi-3,4-dimetoxi-2',4',6'-tribenciloxibenzofenona (II6).

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1600-1625 (ancha, C=O de benzofenona);  
 $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,57, 3,67, 3,80 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$  de II5), 3,60, 3,65 (6H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$  de II6), 4,71 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  de II6), 4,75 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  de II5), 5,09 (6H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  de II5 y 2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$  de II6), 6,03 (2H, s, H-3'+H-5' de II6), 6,06 (1H, d,  $J=2,2\text{Hz}$ , H-5 de II5), 6,23 (1H, d,  $J=2,2\text{Hz}$ , H-3 de II5), 6,51 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ , H-5 de II6), 6,52 (1H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ , H-5' de II5), 6,95 (1H, d,  $J=8,5\text{Hz}$ , H-6 de II6), 6,98 (1H, d,  $J=8,6\text{Hz}$ , H-6' de II5), 7,15-7,43 (25H, m, protones aromaticos), 13,09 (2H, s, 2 OH de II5 y II6). La integración de las señales sigue la relación  $X_{\text{II5}}=0,7$  y  $X_{\text{II6}}=0,3$ .

La mezcla anterior se disolvió en 5.2 ml de piridina, se le añadió 2.6 ml de agua y 1.9 ml de hidroxido de tetrametilamonio y se mantuvo a reflujo, en atmósfera de Ar durante 15 horas, transcurridas las cuales, se vertió el crudo de reacción sobre agua, se acidificó con HCl y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro, se secó con sulfato sódico anhidro y se eliminó el disolvente, obteniéndose un aceite que fue purificado por cromatografía de columna. Reunión de las fracciones eluidas con diclorometano-acetona (9:1) rindió 227 mg (0,49 mmoles, 40%) de un sólido blanco que cristalizado de diclorometano/hexano, presentó un aspecto de placas de p.f. 182-183°C, y cuyos datos espectroscópicos son coherentes con la estructura de 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3060, 2930, 1660, 1635, 1605, 1570, 1500, 1490, 1435, 1400, 1380, 1295, 1230, 1215, 1175, 1165, 1125, 1090, 980, 820, 800, 790, 740 y 695.  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,97 y 4,00 (6H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$ ); 5,12 y 5,22 (4H, 2s, 2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,48 (1H, d,  $J=1,9$  Hz, H-2), 6,68 (1H, d,  $J=1,9$  Hz, H-4); 6,94 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-7), 7,4-8,6 (10 H, m, protones aromaticos de BzO), 8,04 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-8);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,3; 61,5; 70,5; 70,7; 94,4; 97,3; 107,4; 108,3; 118,0; 122,2; 126,6; 127,6; 128,4; 128,6; 128,7; 135,7; 136,3; 156,6; 159,7; 160,7; 163,6 y 174,7; U.V. max (EtOH) (log ) 210 (4,633), 246 (4,725), 287 (h), 406 (4,370). M.S.  $M^+$  468.1525 $\pm$ 0.005 (calc.  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_6$  468,1566) (19.3%), 470 ( $M+2$ , 1.3%) 469 ( $M+1$ , 6.1%) 377 ( $M-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , 3.1%), 362 ( $M-\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$ , 2.8%), 349 ( $M-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}$ , 2.8%), 91 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , 100%)

Obtención de 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona. (METODO B).

(A partir de 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona).

Se disolvieron 14 mg (0,03 mmoles) de 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona en 2 ml de acetato de etilo, y se le añadió 0.05 ml de ácido clorhídrico y 10 mg de Pd sobre carbon al 5%. La mezcla, agitada magnéticamente, se hidrogenó a temperatura y presión ambiente durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se lavó con agua hasta pH neutro, se eliminó el disolvente y el precipitado se cristalizó de diclorometano, obteniéndose 7.3 mg (0,025 mmoles, 85%) de unas agujas de color amarillo de p.f. 272-276°C. Recristalización de acetona seca, rindió cristales de p.f. 275-277°C. Sus datos espectroscópicos mostraban total identidad con los del producto obtenido por el método A.

Obtención de 1-hidroxi-3-benciloxi-5,6-dimetoxixantona.-

Se disolvieron 28,6 mg (0,061 mmoles) de 1,3-dibenciloxi-5,6-dimetoxixantona en 8 ml de etanol, y se le añadió 30 mg de Pd sobre carbon al 5%. La mezcla, agitada magnéticamente, se hidrogenó a 50°C durante 4 horas. El catalizador se separó por filtración, se concentró el disolvente y se filtraron los cristales formados al enfriar, obteniéndose 4 mg de placas amarillas. Eliminación del disolvente y cristalización de hexano-diclorometano rindió 3,5 mg (0,012 mmoles, 20%) de agujas amarillas que se identificaron como 1,3-dihidroxi-5,6-dimetoxixantona. Evaporación del filtrado y cristalización de etanol acuoso rindió 8,5 mg de placas amarillas, idénticas a las obtenidas en la primera cristalización. En total 12,5 mg (0,033 mmoles, 54%), que se identificaron como 1-hidroxi-3-benciloxi-5,6-dimetoxixanona en base a sus datos espectroscópicos

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2930, 1650, 1605, 1575, 1460, 1440, 1300, 1200, 1120, 810, 740 y 700.  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,89 y 3,99 (6H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$ ); 5,16 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 6,45 (2H, m, H-2+H-4); 6,97 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-7); 7,3 (5H, m, protones aromáticos de BzO); 7,96 (1H, d,  $J=9,0$  Hz, H-8); 13,04 (1H, s, OH-1).  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,4; 61,4; 70,7; 95,4; 98,4; 108,1; 108,5; 115,2; 121,5; 125,8; 127,4; 128,2; 128,6; 135,9; 136,5; 140,9; 158,0; 162,3; 163,2; 180,8.

### ESPERIMENTAL ESQUEMA III

#### Obtención de ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico.

Acido 2,6-dimetoxibenzoico, 500 mg (2,75 mmoles), fue calentado a reflujo en 10 ml de disolución de HBr en AcOH al 33%. Tras 1 hora, el crudo fue saturado con NaCl, con lo que precipitaron 100 mg de ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico. Tras adición de 100 ml de agua, las aguas madres se extrajeron con 4 X 25 ml de AcOEt y los extractos combinados fueron lavados con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió un sólido blanco que fue purificado por cromatografía de columna:

De las fracciones eluidas con benceno-AcOEt (9:1) se obtuvieron 240 mg de ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico (340 mg en total, 74%). I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1680, 1450, 1390, 1230, 1080;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 4,05 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6,50 y 6,70 (2H, 2 dd, H-5/H-3), 7,40 (1H, t, H-4), 9,80 (1H, s ancho, COOH), 12,20 (1H, s, OH).

De las fracciones eluidas con benceno-AcOEt (1:9) se obtuvieron 65 mg (15%) de ácido 2,6-dihidroxibenzoico, identificado por comparación con muestra comercial.

#### Obtención de 2,2',3,4,6'-pentametoxibenzofenona.

A una mezcla de 182 mg (1 mmol) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico y 168 mg (1 mmol) de 1,2,3-trimetoxibenceno se le añadieron 2,5 ml de anhídrido trifluoroacético. La mezcla fue encerrada en una ampolla de vidrio y mantenida a temperatura ambiente durante 29 horas, transcurridas éstas se vertió sobre 50 g de hielo y se extrajo con 4 X 25 ml de éter, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente, el crudo obtenido fue purificado por cromatografía preparativa eluida con benceno-AcOEt-HCOOH (90:10:1) dos veces. Se obtuvieron dos productos:

El de menor polaridad rindió 164 mg (49%) de un sólido amarillo de p.f. 143-144°C que se identificó como 2,2',3,4,6'-pentametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1675, 1595, 1480, 1260, 1115;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,60, 3,65, 3,80 y 3,85 (15H, 4 s, 5  $\text{OCH}_3$ ), 6,60 (2H, d,  $J=7,9\text{Hz}$ , H-3'+H-5'), 6,65 (1H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ , H-5), 7,25 (1H, t,  $J=7,9\text{Hz}$ , H-4'), 7,50 (1H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ , H-6).

El producto de mayor polaridad fue identificado como 3'(2,6-dimetoxibenzoil)2,2',3,4,6'-pentametoxibenzofenona, de la que obtuvimos 75 mg (15%) como un sólido amarillo de p.f.=159-161°C. I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1660, 1650, 1470, 1255, 1110;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,87 a 3,55 (21H, 7s, 7  $\text{OCH}_3$ ), 6,55 (2H, dd,  $J_{B_2A}=7,8$  Hz, H-3''+H-5''), 6,65 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ , H-5+H-5'), 7,25 (1H, dd,  $J_{AB_2}=7,8$ , H-4''), 7,55 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ , H-6), 7,65 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ , H-4').

Obtención de 2-hidroxi-2',3,4,6'-tetrametoxibenzofenona.

A 1,083 g (5,95 mmoles) de ácido 2,6-dimetoxibenzoico en 21 ml de benceno seco se le añadieron 2 ml (23 mmoles) de cloruro de oxalilo. Tras agitar durante 2,30 horas a temperatura ambiente se eliminó el disolvente y exceso de reactivo en rotavapor y el residuo obtenido fue disuelto en 45 ml de éter seco. Tras añadir 1,00 g (5,95 mmoles) de 1,2,3-trimetoxibenceno y 2,9 g de  $\text{AlCl}_3$ , la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, tras las cuales el crudo fue vertido sobre 200 g de hielo. Tras acidificar con HCl la mezcla se extrajo con 5 X 50 ml de AcOEt, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras eliminación del disolvente y purificación del crudo por cromatografía de columna eluida con benceno-acetato de etilo (9:1) se obtuvieron 1,545 g (82%) de un sólido amarillo que fue identificado como 2-hidroxi-2',3,4,6'-tetrametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1630, 1475, 1290, 1260, 1115;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{acetona-d}_6)$  ppm 3,76, 3,80 y 3,88 (12H, 3s, 4  $\text{OCH}_3$ ), 6,55 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ , H-5), 6,77 (2H, d,  $J=8$  Hz, H-3'+H-5'), 7,02 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ , H-6), 7,43 (1H, t,  $J=8$  Hz, H-4'), 12,45 (1H, s, OH).

Obtención de 2,2'-dihidroxi-3,4,6'-trimetoxibenzofenona y 2,2',6'-trihidroxi-3,4-dimetoxibenzofenona.

A 501 mg (1,57 mmoles) de 2-hidroxi-2',3,4,6'-tetrametoxibenzofenona, disueltos en 25 ml de diclorometano seco y enfriados en un baño de acetona- $\text{CO}_2$  a  $-70^\circ\text{C}$ , se le añadieron 0,5 ml de  $\text{BCl}_3$ . Tras mantener la mezcla en agitación a  $10^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, se vertió sobre 500 ml de agua-

hielo y se extrajo con 4 X 75 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente el crudo se purificó por cromatografía de columna:

De las fracciones eluidas con benceno se recuperaron 300 mg (61%) de 2-hidroxi-2',3,4,6'-tetrametoxibenzofenona.

De las fracciones eluidas con benceno-AcOEt (9:1) se obtuvieron 132 mg (28%) de 2,2'-dihidroxi-3,4,6'-trimetoxibenzofenona. I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1620, 1465, 1290, 1110;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,60 y 3,80 (9H, 2 s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,30 (1H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ , H-5), 6,4 y 6,5 (2H, 2d,  $J=8,3\text{Hz}$ , H-5'/H-3'), 7,10 (1H, d,  $J=8,9\text{Hz}$ , H-6), 7,20 (1H, t,  $J=8,3\text{Hz}$ , H-4'), 12,1 (2H, s, 2 OH)

De las fracciones eluidas con benceno-AcOEt (8:2) se obtuvieron 31 mg (7%) de 2,2',6'-trihidroxi-3,4-dimetoxibenzofenona. I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  1630, 1460, 1310, 1100;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,70 y 3,85 (6H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$ ), 6,45 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ , H-5), 6,55 y 6,65 (2H, 2d,  $J=8,3\text{Hz}$ , H-5'/H-3'), 7,05 (1H, d,  $J=8,7\text{Hz}$ , H-6), 7,35 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ , H-4), 12,55 (s, OH).

#### Obtención de 3,4,5-trimetoxifenol.

Una disolución de 10 g de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en 72 ml de disolución al 1% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en MeOH, fue enfriada en baño de hielo bajo atmósfera de argón, mientras se le añadan 8 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 33%. Tras 16 horas a temperatura ambiente, la disolución fue vertida sobre 500 ml de agua-hielo y se extrajo con 6 X 75 ml de éter. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente, se obtuvo un aceite que fue cristalizado de hexano-diclorometano, obteniéndose 2,60 g (28%), de prismas incoloros de p.f. 144-145 °C, que se identificaron como 3,4,5-trimetoxifenol en base a su p.f. y datos espectroscópicos (JUVIER, 70).

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3500-3030, 2940, 1605, 1500, 1480-1450, 1430, 1225, 1195, 1180, 1125, 995, 825, 810 y 775;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,74 (9H, s, 2  $\text{OCH}_3$ ), 3,75 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,67 (1H, s ancho, OH), 6,06 (2H, s, H-2 + H-6).

El filtrado fue evaporado a sequedad y se obtuvieron 6,23 g de 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo.

Obtención de 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno.

Se disolvieron 2,4 g de 3,4,5-trimetoxifenol en 26,7 ml de acetona seca, la disolución anterior fue enfriada en baño de hielo, bajo atmósfera de argón, y se le añadieron 20 g de  $K_2CO_3$  anhidro. A la mezcla anterior, mantenida en agitación, se le añadió lentamente, 2,67 g de bromuro de bencilo disueltos en 26,7 ml de acetona. Terminada la adición, se calentó a reflujo manteniendo la agitación durante 3 horas, tras las cuales, el crudo fue filtrado y el filtrado concentrado, vertido sobre 640 g de hielo y extraído con éter, que fue lavado con disolución de  $NH_3$  y con agua hasta pH neutro, sécado y posterior eliminación del disolvente rindió un aceite que fue purificado por cromatografía de columna, eluida con mezcla de hexano-éter (9:1), obteniéndose 3,44 g (96%) de 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno, p.f. 50-52°C.

I.R. max  $cm^{-1}$  2920, 1595, 1500, 1460, 1420, 1240, 1230, 1195, 1155, 1130, 1050, 1030 y 810;  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  3,78 y 3,81 (9H, 2s, 3  $OCH_3$ ), 5,01 (2H, s,  $OCH_2Ph$ ), 6,24 (2H, s, H-2 + H-6), 7,33-7,42 (5H, m, protones aromáticos)

Obtención de 2-benciloxi-2,4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona

A una disolución de 1,43 g de ácido 2,6-dimetoxibenzoico y 2 g de 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno en 80 ml de diclorometano seco, agitada en baño de hielo y bajo atmósfera de argón, se le añadieron 8 ml de anhídrido trifluoroacético; la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, tras las cuales, se vertió sobre hielo y se extrajo con 4 x 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$ , y posteriormente con agua hasta pH neutro, eliminación del disolvente y cristalización de hexano-diclorometano permitió obtener 3,06 g (96%) de cristales blancos de p.f. 132-133°C, que se identificaron como 2-benciloxi-2,4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $cm^{-1}$  2940, 1680, 1595, 1495, 1475, 1400, 1340, 1260, 1120, 1045, 840, 795 y 740;  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 3,57 (6H, 2s, 2  $OCH_3$ ), 3,72, 3,80 y 3,82 (9H, 3s, 3  $OCH_3$ ), 4,89 (2H, s,  $OCH_2Ph$ ), 6,25 (1H, s, H-3), 6,47 (2H, d,  $J=8,4$  Hz, H-3' + H-5'), 7,13-7,28 (6H, m, H-4'+protones aromáticos);  $^{13}C$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 54,5, 57,4, 59,5, 62,8, 71,3, 92,5, 95,7, 99,0, 103,0, 106,0, 125,8, 126,6, 129,0, 129,8, 132,2, 136,6, 153,5, 154,9, 158,1, 191,7; E.M.  $M^+$ ,

m/e 438 (44%) (encontrado 438,165±0,004, calc. para  $C_{25}H_{26}O_7$  438,168), 439 (M+1, 13%), 407 (M-OCH<sub>3</sub>, 16%), 348 (M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 12%), 347 (M-C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>, 57%), 211 (,33%), 210 (,65%), 195 (,26%), 165 (,100%), 150 (,15%), 91 (93%).

#### Obtención de 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona

A 2,8 g de 2-benciloxi-2,4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona disueltos en 290 ml de etanol, se le añadieron 10 mg de Pd/C 5%, y la mezcla fue hidrogenada a presión ambiente y temperatura de 50°C, por espacio de 11.5 horas. Tras filtración del catalizador, el filtrado fue concentrado y el crudo se cristalizó en mezcla de etanol-agua, obteniendo 1,99 g (90%) de agujas de color amarillo claro de p.f. 150-151°C, identificadas como 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3000-2700, 1620, 1600, 1490, 1475, 1450, 1435, 1405, 1385, 1330, 1285, 1255, 1225, 1210, 1140, 1115, 1040, 995, 940, 930, 855, 820, 785, 745, 710 y 650.  
<sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,33, 3,69, 3,73, 3,74 y 3,89 (15H, 5s, 5 OCH<sub>3</sub>), 6,28 (1H, s, H-2), 6,59 (2H, d, J=8,4Hz, H-3'+H-5'), 7,25 (1H, t, J=8,4Hz, H-4'), 13,33 (1H, s, OH);  
 E.M. m/e M<sup>+</sup> 348 (44,7%) (encontrado 348,119±0,004, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> 348,121), 318 (16%), 317 (79,9%), 287 (10%), 210 (100%), 195 (99%), 167 (68,9%); <sup>13</sup>C R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 55,9, 56,0, 60,6, 60,8, 95,8, 103,9, 110,1, 121,9, 129,5, 134,6, 155,4, 156,4, 160,5, 162,2, 197,8.

#### obtención de 1,2,3,8-tetrametoxixantona

A 1,77 g (5 mmoles) de 2-hidroxi-2',4,5,6,6'-pentametoxibenzofenona, disueltos en 21,6 ml de piridina se le añadieron 10,9 ml de agua y 8 ml de una disolución acuosa al 10% de hidróxido de tetrametilamonio. La mezcla anterior fue calentada a reflujo, con agitación bajo atmósfera de argón, durante 14 horas, tras las cuales la disolución se vertió sobre hielo y se acidificó con HCl, siendo extraída a continuación con 4 X 35 ml de éter; los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras eliminación del disolvente, el sólido obtenido se cristalizó de hexano-éter, obteniendo 1,41 g (88%) de agujas blancas de p.f. 133-135°C, que se identificaron como 1,2,3,8-tetrametoxixantona en base a sus datos espectroscópicos



I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2940, 1660, 1615, 1600, 1475, 1460, 1440, 1430, 1335, 1290, 1270, 1210, 1140, 1100, 1045, 1000, 975, 820, 790 y 765.  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,87; 3,93; 3,96; 4,01 (12 H, 4s, 4  $\text{OCH}_3$ ); 6,63 (1 H, s, H-4); 6,74 (1 H, dd,  $J_1=8,3$   $J_2=0,6$  Hz, H-7); 6,92 (1 H, dd,  $J_1=8,3$   $J_2=0,6$  Hz, H-5); 7,49 (t, 1 H,  $J=8,4$  Hz, H-6);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,1; 56,3; 61,2; 61,9; 95,3; 105,5; 109,1; 111,9; 113,0; 133,6; 139,5; 153,1; 153,4; 157,0; 157,9; 160,4; 175,0. U.V. max (MeOH) 247, 266 (h), 293, 345. E.M. m/e  $M^+$ . 316 (29%) (encontrado 316,095 $\pm$ 0,003, calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_6$  316,094), 301 (100%), 258 (20%), 151 (14%).

Obtención de 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona

130 mg (0,41 mmoles) de 1,2,3,8-tetrametoxixantona se disolvieron en 30 ml de diclorometano seco, y se enfriaron bajo atmosfera de argón, a  $-70^\circ\text{C}$  mediante un baño de acetona- $\text{CO}_2$  sólido. A continuación se le añadió 0,5 ml de tricloruro de boro mientras la disolución se mantenía agitada. Se mantuvo la agitación durante 1,5 horas, transcurridas las cuales, se retiró el baño y se dejó que la mezcla adquiriese la temperatura ambiente durante 30 minutos, tras los cuales se añadieron 0,5 ml de metanol, para eliminar el exceso de reactivo, y la disolución se vertió sobre hielo y acetato sódico, para evitar que un medio excesivamente ácido pueda ser causa de la hidrólisis indeseada de algún grupo metoxilo. Extracción con 4 X 25 ml de diclorometano más 4x25 ml de acetato de etilo, lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro, nos permitió obtener, tras eliminación del disolvente y purificación por cromatografía de columna eluida con hexano-éter (5:5) 50,3, mg (0,17 mmoles) (41%) de cristales amarillo anaranjados de p.f.  $160-162^\circ\text{C}$ , que se identificaron como 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3060, 3000, 2920, 1645, 1605, 1570, 1500, 1480, 1450, 1425, 1395, 1340, 1300, 1280, 1250, 1225, 1210, 1140, 1095, 1080, 1035, 990, 845, 830, 790, 730 y 680.  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,88; 3,93 y 4,00 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ); 6,37 (1H, s, H-4); 6,76 (1H, d,  $J=8,4$  Hz, H-7); 6,95 (1H, d,  $J=8,4$  Hz, H-5); 7,55 (1H, t,  $J=8,4$  Hz, H-6); 13,12 (s, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,2; 56,5; 60,8; 89,8; 104,7; 105,6; 109,7; 131,8; 135,2; 152,3; 154,6; 157,9; 159,4; 160,6 y 181,5. U.V. max (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 245 (4,460); 268 (hombro); 317 (4,172); 354 (h); (no se produce variación al añadir  $\text{NaOAc}$ ). (MeOH+ $\text{NaMeO}$ ) 242; 260 (infl); 268 (hombro);

320; 359. (MeOH+AlCl<sub>3</sub>) 246; 263; 329; 349; (no se produce variación al añadir HCl).

Obtención de 1-acetoxi-2,3,8-trimetoxixantona

A 10 mg (0,033 mmoles) de 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona disueltos en 1 ml de piridina anhidra se le añadieron 0,4 ml de anhídrido acético; la disolución se agitó durante 40 horas a temperatura ambiente, transcurridas las cuales, se vertió sobre hielo, y tras acidificar con HCl se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro, obteniendo, tras cristalización de hexano-diclorometano, 8 mg de cristales blancos de p.f.=225-226°C, que fueron identificados como 11-acetoxi-2,3,8-trimetoxixantona en base a sus datos espectoscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 2940, 1770, 1650, 1620, 1605, 1500, 11470, 1460, 1430, 1300, 1265, 1255, 1205, 1135, 1100, 1085, 825, 810, 780 y 760. <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,50 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO-); 3,82 y 3,96 (9H, 2s, 3 OCH<sub>3</sub>); 6,74 (1H, d, J=8.2 Hz, H-7); 6,76 (1H, s, H-4); 6,94 (1H, d, J=8,2 Hz, H-5); 7,51 (1H, t, J=8,3 Hz, H-6)

Obtención de 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona (X<sub>9</sub>)

Se disolvieron 150 mg (0,473 mmoles) de 1,2,3,8-tetrametoxixantona en 30 ml de diclorometano, se enfrió a -70°C, mediante un baño de acetona CO<sub>2</sub> sólido, bajo atmósfera de argón y se le añadieron 1,0 ml de tricloruro de boro. Tras retirar el baño, se dejó que la disolución alcance la temperatura ambiente durante 1,5 horas, tras añadir MeOH y verter sobre hielo y NaAc, se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano y posteriormente 2 X 25 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro, eliminación del disolvente y cristalización de mezcla de diclorometano y acetona rindió 75 mg (0,273 mmoles) (64%) de cristales amarillo anaranjados de p.f. 289-291°C, que fueron identificados como 1,2,8-trihidroxi-3-metoxixantona en base a sus datos espectoscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3540, 3495, 1665, 1630, 1605, 1500, 1470, 1335, 1300, 1280, 1235, 1210, 1140, 1090, 1055, 855, 820, 725 y 680. <sup>1</sup>H R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3,94 (3H, s, 1 OCH<sub>3</sub>), 6,79 (1H, d, J=9.1 Hz, H-7), 6,82 (1H, s, H-4); 7,01 (1H, d, J=8,4 Hz, H-5), 7,69 (1H, t, J=8,4 Hz, H-6), 8,79;

11,42 y 11,89 (3H, 3s anchos, 3 OH); U.V. max (MeOH) (log ) 253 (4,330); 273 (4,128); 314 (4,127); 389 (3,571); (MeOH+NaMeO) 272; 339; 478 (MeOH+NaAc) 288; 326; 420 (MeOH+NaAc+H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) 258; 277; 318; 404 (MeOH+AlCl<sub>3</sub>) 251; 262; 285; 345 (MeOH+AlCl<sub>3</sub>+HCl) 251; 284; 336; (MeOH+AlCl<sub>3</sub>+HCl 20 minutos); 252; 278; 333. <sup>13</sup>C R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 56,2; 91,0; 102,1; 106,5; 109,7; 129,5; 136,5; 146,6; 149,7; 155,4; 146,3; 160,0; 183,7.

Al evaporar el disolvente de cristalización y purificar el residuo por cromatografía de columna eluida con hexano-éter (5:5), se obtuvieron 37 mg (0,123 mmoles) (26%) de un sólido amarillo, que fue identificado como 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona.

Obtención de 3-hidroxi-1,2,8-trimetoxixantona (X33).

A 130 mg (0,410 mmoles) de 1,2,3,8-tetrametoxixantona se disolvieron en 8,4 ml (84,8 mmoles) de piperidina, se añadieron 14 ml (77,8 mmoles) de agua y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 24 horas, transcurridas éstas, la disolución se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl y se extrajo con 4 X 35 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. La eliminación del disolvente, dió un sólido que tras purificación por cromatografía de columna rindió:

De las fracciones eluidas con hexano-éter (7:3) 4,8 mg (4,1%) de 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona (X24).

De las fracciones eluidas con hexano-éter (5:5) 52,1 mg (41,9%) de 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona (X12).

De las fracciones eluidas con acetato de etilo-metanol (9:1), se obtuvieron 43 mg de sólido amarillo cuyo espectro de IR mostraba bandas de xantonas, junto con bandas características de compuestos alifáticos. Cristalización de diclorometano-acetona permitió obtener 17,2 mg (14%) de cristales de color amarillo claro de p.f. 248-250°C, identificados como 3-hidroxi-1,2,8-trimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos.

IR máx (KBr) cm<sup>-1</sup>. 3350-3050, 1635, 1610, 1600, 1580, 1475, 1385, 1340, 1295, 1270, 1200, 1140, 1095, 1025, 920, 890, 820, 790 y 765. <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,98 (6H, s, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,00 (3H, s, 1 OCH<sub>3</sub>), 6,46 (1H, s ancho, OH), 6,70-6,76 (2H, m, H-4 + H-7), 6,92 (1H, d, J=8,2 Hz, H-5), 7,49 (1H, t, J=8,2 Hz, H-6). U.V. máx (EtOH) 222 (4,550), 240

(h), 247 (4,613), 263 (h), 295 (4,254), 342 (4,054); (EtOH+NaOMe) 234, 258 (h), 292 (h), 353. (EtOH+NaOAc) idéntico al anterior. (EtOH+AlCl<sub>3</sub>) idéntico al registrado en EtOH. <sup>13</sup>C R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 56,3; 60,9; 61,7; 98,9; 106,4; 109,1; 110,3; 112,4; 134,4; 138,8; 152,7; 153,3; 156,6; 157,1; 159,9; 173,5.

Obtención de 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona (X18) y 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona (X10).

A 247 mg (0,901 mmoles) de 1-hidroxi-2,3,8-trimetoxixantona se disolvieron en 31,4 ml de piperidina, se añadieron 13 ml de agua y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argon durante 110 horas, trascurridas éstas, la disolución se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. La eliminación del disolvente, dió un sólido que tras purificación por cromatografía de columna rindió:

De las fracciones eluidas con hexano-éter (7:3) se obtuvieron 83,8 mg (0,306 mmoles) (38%) de un sólido que tras cristalizar de diclorometano, dió unos cristales en forma de agujas amarillas de p.f. 227-230°C, que fueron identificadas como 1,3,8-trihidroxi-2-metoxixantona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3410, 1665, 1640 (C=O de xantona), 1610, 1490, 1455, 1380, 1305, 1225, 1155, 1090, 1055, 975, 825, 815; 750, 705 y 680; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 4,02 (3H, s, 1 OCH<sub>3</sub>); 6,51 (1H, s, H-4); 6,62 (1H, s ancho, OH-3); 6,76 (1H, d, J=8.2, H-7); 6,86 (1H, d, J=8,4 Hz, H-5); 7,55 (1H, t, J=8,3 Hz, H-6); 11,85 y 12,18 (2s, 2H, OH-1 + OH-2). U.V. max (EtOH) 247 (3,922), 259 (h), 268 (3,722), 332 (3,681), 365 (h, 3,380); (EtOH+NaMeO) 262 (inf), 271, 356, 382 (inf); (EtOH+NaAcO) 238, 263, 268 (h), 366; (no varía al añadir BO<sub>3</sub>H<sub>3</sub>); (EtOH+AlCl<sub>3</sub>) 260, 277, 330, 362; (no varía al añadir HCl). <sup>13</sup>C R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 60; 94,5; 101,3; 106,5; 107,0; 110,3; 131,0; 137,1; 152,5; 153,4; 155,5; 159,8; 160,1; 183,7.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (5:5), se obtuvieron 131,15 mg (0,459 mmoles) (56%), de unos cristales que tras cristalización de diclorometano-hexano fueron identificados como 1,3-dihidroxi-2,8-dimetoxixantona.

I.R. máx (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3450, 3100, 2940, 1650, 1610, 1570, 1500, 1490, 1470, 1440, 1350, 1300, 1280, 1190, 1140, 1090, 1020, 975, 825, 790, 780 y 690;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ ) ppm 3,72, 3,86 (6H, 2s, 2 OCH<sub>3</sub>), 6,35 (1H, s, H-4), 6,91 y 7,00 (2H, 2d, J=8,2Hz, H-5 + H-7), 7,66 (1H, t, J=8,3Hz, H-6), 13,39 (1H, OH-1);  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,96, 4,01 (6H, 2s, 2 OCH<sub>3</sub>), 6,43 (1H, s, H-4), 6,52 (1H, s, OH-3), 6,78 y 6,99 (2H, 2d, J=8,2Hz, H-5 + H-7), 7,58 (1H, t, J=8,3Hz, H-6), 13,47 (1H, OH-1); U.V. max (MeOH) (log  $\epsilon$ ) 218 (4,318), 243 (4,408), 322 (4,147), 356 (h), (MeOH+NaOMe) 238, 262, 358, (MeOH+NaOAc) 238, 261, 359, (MeOH+NaOAc+H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub>) 231, 233, 243, 325, 356 (h), (MeOH+AlCl<sub>3</sub>) 214, 245, 325, (MeOH+AlCl<sub>3</sub>+HCl) 214, 245, 329; M.S. m/e M<sup>+</sup> 288,062 $\pm$ 0,003 (100%) (Calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> 288,063), 289 (17%) (M<sup>+</sup>+H), 273 (64,6%) (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 270 (21%) (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 245 (80%) (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-CO), 242 (15%) (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-OCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta$ (DMSO- $d_6$ ) ppm 56,2; 59,9; 93,2; 102,8; 106,3; 109,1; 109,6; 130,6; 135,8; 151,4; 154,5; 157,1; 158,1; 160,0; 180,4.

Obtención de 2,6-dibenciloxibenzoato de bencilo.

Se disolvieron 10,0 g (64,9 mmoles) de ácido 2,6-dihidroxibenzoico en 299 ml de acetona seca. A la disolución, bajo atmósfera de argón y agitación, se le añadieron 149 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anh. y luego, lentamente, 23 ml (194,7 mmoles) de bromuro de bencilo disuelto en 209 ml de acetona seca. Tras 12 horas a reflujo, la disolución se mantuvo en agitación durante 2 días a temperatura ambiente, tras los cuales, se filtró el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se concentró la acetona y se vertió el crudo sobre 1500 g de hielo, se añadieron 30 ml de disolución de NH<sub>3</sub> y se extrajo con 5 X 250 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con 4 X 250 ml de disolución de HCl, y posteriormente con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente y purificación por cromatografía de columna del producto obtenido, rindió en las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2) 21,19 g (3,4 mmoles, 76%) de un aceite incoloro que fue identificado como 2,6-dibenciloxibenzoato de bencilo en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3060, 3030, 2930, 2870, 1730, 1595, 1460, 1380, 1300, 1260, 1100, 1080, 740 y 700;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) ppm 5,09 (4H, s, 2 OCH<sub>2</sub>Ph), 5,33 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 6,57 (2H, d, J=8,4 Hz, H-3, H-5), 7,1-7,36 (15H, m, protones aromáticos).

Obtención de ácido 2,6-dibenciloxibenzoico.

Se disolvieron 21 g ( 49,5 mmoles) de 2,6-dibenciloxibenzoato de bencilo en 1000 ml de disolución de KOH en etanol al 10% y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 14 horas, tras las cuales, se concentró el disolvente hasta la mitad de su volumen y se vertió sobre 1500 g de hielo, acidificando posteriormente con HCl, con lo que precipitó 8,04 g de un sólido blanco de p.f. 98-100 °C. Extracción del filtrado con acetato de etilo, permitió obtener 5,410 g más de producto, 40,4 mmoles en total (81%), que se identificó como ácido 2,6-dibenciloxibenzoico en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3220-2460, 1700, 1595, 1470, 1445, 1315, 1230, 1115, 1105, 730 y 690;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 5,17 (4H, s, 2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6,63 (2H, d,  $J=8,4$  Hz, H-3, H-5), 7,22-7,45 (11H, m, H-6 + protones aromáticos).

Obtención de 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona

A una disolución de 1 g de ácido 2,6-dibenciloxibenzoico y 0.82 g de 1-benciloxi-3,4,5-trimetoxibenceno en 34 ml de diclorometano agitada en baño de hielo y bajo atmósfera de argon, se le añadieron 3,5 ml de anhídrido trifluoroacético; la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas, tras las cuales, se vertió sobre hielo y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y posteriormente con agua hasta pH neutro, eliminación del disolvente y cristalización de hexano-diclorometano permitió obtener 1,4 g (79%) de placas incoloras de p.f. 157-159°C, que se identificaron como 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3200-2860, 1675, 1595, 1495, 1455, 1405, 1390, 1265, 1205, 1130, 1105, 830, 765, 750 y 700.  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,47; 3,71; 3,82 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ); 4,66 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ); 4,88 (4H, s, 2  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6,14 (1H, s, H-3), 6,51 (2H, d,  $J=8,4$ Hz, H-2'+H-5'), 7,10-7,21 (16H, m, protones aromáticos de 3 BzO + H-4'); E.M. m/e,  $M^+$  590 (20,3%) (encontrado 590,229 $\pm$ 0,009, calc. para  $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_7$  590,230), 274 (19,7%,  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ ), 273 (29,3%,  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_4$ ), 211 (18,8%), 210 (34%), 181 (13%), 91 (100%,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).

Obtención de 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona.

A 1,59 g (2,68 mmol) de 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona disueltos en 125 ml de acetato de etilo, se le añadieron 0,5 ml de HCl concentrado y 30 mg de Pd/C, y la mezcla fue hidrogenada, a temperatura y presión ambiente, durante 3 horas; tras las cuales, se separó el catalizador por filtración, y el filtrado se lavó con agua hasta pH neutro, se secó y eliminó el disolvente, y el producto obtenido se cristalizó de hexano-éter, obteniendo 859 mg (99%) de cristales amarillo anaranjados de p.f. 180-182°C, identificados como 2,2',6'-trihidroxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3300, 3000-2800, 1615, 1575, 1490, 1470, 1450, 1400, 1350, 1285, 1260, 1210, 1140, 995, 940, 865, 810, 780, 735, 710.  $^1\text{H}$  R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,60; 3,73 y 3,90 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ); 6,30 (1H, s, H-2), 6,44 (2H, d,  $J=8$  Hz, H-2' + H-4'), 7,21 (1H, t, H-3'), 7,48 (2H, s ancho, 2 OH), 10,73 (1H, s, OH). E.M. m/e  $\text{M}^+$  320 (35,6%) (encontrado 320,087 $\pm$ 0,004, calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_7$  320,089), 289 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ , 100%), 274 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{CH}_3$ ), 228 (15%), 210 (13%), 184 (63%); 169 (52%), 137 (35%).

Obtención de 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6).

859 mg (2,68 mmoles) de 2,2',6'-tribenciloxi-4,5,6-trimetoxibenzofenona disueltos en 100 ml de acetona, se le añadieron 5 ml de agua, y la mezcla fue calentada a reflujo durante 7 horas, transcurridas las cuales, se dejó enfriar la disolución, de la que cristalizaron 750 mg (2,5 mmoles, 97%) de agujas amarillo claro de p.f. 198-200 °C, que fueron identificadas como 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2980, 2930, 1655, 1625, 1610, 1580, 1515, 1475, 1365, 1290, 1230, 1210, 1150, 1115, 1070, 1055, 825, 820 y 730.  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,90 y 3,95 (6 H, 2 s, 2  $\text{OCH}_3$ ); 6,38 (1 H, s, H-2); 6,76 (1 H, d,  $J=8,2$  Hz, H-7); 6,96 (1 H, d,  $J=8,4$  Hz, H-5); 7,56 (1 H, t,  $J=8,4$  Hz, H-6); 11,88 y 11,90 (2 H, 2 s, OH-1 + OH-8);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,3; 61,6; 94,9; 102,0; 107,2; 110,9; 128,8; 136,9; 149,1; 156,0; 158,6; 160,5; 161,3; 184,8; U.V. max (EtOH) 232 (4,373); 254 (4,473); 258 (h); 303 (h) 338 (4,174) (no varía al añadir NaOAc); (EtOH+NaOMe) 222, 240, 270 (h), 300 (h), 373; (MeOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 269, 275 (h), 320, 370, 420 (h) (no varía al añadir HCl).

Obtención de 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona (X<sub>8</sub>).

200 mg (0,698 mmoles) de 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona se disolvieron en 25,4 ml de piperidina, se añadieron 10,6 ml de agua y se calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 44 horas, transcurridas éstas, la disolución se vertió sobre hielo, se acidificó con HCl y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. La eliminación del disolvente, dió un sólido que tras cristalizar de hexano-diclorometano rindió unos cristales amarillos anaranjados (116 mg, 0,413 mmoles, 61%) de p.f. 215-218 C, identificados como 1,3,8-trihidroxi-4-metoxixantona:

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3330, 2920, 1660, 1630, 1610, 1590, 1510, 1480, 1295, 1265, 1230, 1170, 1160, 1065, 1050 y 815.  
<sup>1</sup>H R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 4,01 (3H, s, 1 OCH<sub>3</sub>); 6,40 (1H, s, H-2); 6,79 (1H, d, J=8,2 Hz, H-7); 6,93 (1H, d, J=8,4 Hz, H-5); 7,57 (1H, t, J=8,4 Hz, H-6); 11,81 y 11,91 (2H, 2s, OH-1 + OH-8). U.V. max (EtOH) 230 (3,941), 246 (3,973), 259 (3,980), 267 (h), 292 (h), 338 (3,797); (EtOH+NaMeO) 271, 376; (EtOH+NaAcO) 235, 242 (h), 259 (h), 267, 278, 360; (EtOH+AlCl<sub>3</sub>) 271, 273, 321, 369; (EtOH+AlCl<sub>3</sub>+HCl) 269, 286 (h), 320 (h), 344, 365. <sup>13</sup>C R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 60,7; 98,6; 100,6; 106,5; 107,1; 110,5; 127,7; 149,2; 155,4; 157,1; 160,2; 183,3.

Obtención de 1-hidroxi-3,4,8-trimetoxixantona (X<sub>30</sub>) y 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X<sub>29</sub>).

Una mezcla de 230 mg de 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona con 10 ml de disolución etérea de diazometano, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, hasta la total disolución del sólido. Se mantuvo la agitación durante 42 horas más y se dejó evaporar el disolvente y exceso de reactivo. El crudo obtenido mostró por cromatografía de capa fina dos manchas principales, por lo que fue purificado por cromatografía de columna:

De las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2) se recuperaron 58,7 mg (26%) de producto de partida.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (7:3) se obtuvieron 89,6 mg (37%), de un sólido amarillo que cristalizado de hexano-diclorometano mostró un p.f. 205-207°C. Sus datos espectroscópicos sugieren la estructura de 1-hidroxi-3,4,8-trimetoxixantona (X<sub>30</sub>):



I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3100, 2930, 1655, 1605, 1575, 1515, 1485, 1450, 1440, 1400, 1370, 1330, 1320, 1270, 1235, 1215, 1150, 1125, 1095, 1085, 1040, 990, 980, 860, 835 y 785;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,89, 3,92 y 4,01 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,34 (1H, s, H-2), 6,77 (1H, dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 0,6$  Hz, H-7), 7,08 (1H, dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 0,8$  Hz, H-5), 7,58 (1H, t,  $J = 8,4$  Hz, H-6), 13,11 (1H, s, OH-1); U.V. max (EtOH) 241 (4,462), 256 (h), 328 (4,232), 365 (h) (no varia al añadir NaOAc); (EtOH + NaMeOH) 222, 239, 265, 274, 308, 321(h), 395; (EtOH +  $\text{AlCl}_3$ ) 211, 222 (h), 250 (h), 271, 353, 425 (no varia al añadir HCl);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,1; 56,4; 61,5; 94,6; 103,6; 105,6; 109,9; 110,5; 127,9; 135,3; 148,3; 157,8; 159,1; 159,3; 160,5; 181,4.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (6:4) se obtuvieron 78,1 mg (33%), de un sólido amarillo que cristalizado de hexano-diclorometano, presentó un p.f de 217-220°C. Sus datos espectroscópicos sugieren la estructura de 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona (X29):

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2930, 1645, 1610, 1575, 1510, 1460, 1415, 1330, 1280, 1245, 1220, 1130, 1080, 980, 860, 820, 785 y 775;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,89, 3,97 y 3,98 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,35 (1H, s, H-7), 6,70 (1H, dd,  $J_1 = 8,2$ ,  $J_2 = 0,9$ , H-2), 6,88 (1H, dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 1$  Hz, H-4), 7,47 (1H, t,  $J = 8,2$  Hz, H-3), 13,05 (1H, s, OH-1); U.V. max (EtOH) 231 (4,371), 251 (4,482), 332 (4,138) (no varia al añadir NaOAc); (EtOH + NaOMe) 239, 271(h), 274, 308, 323, 394; (EtOH +  $\text{AlCl}_3$ ) 230, 257, 275(h), 366, 420(h) (no varia al añadir HCl);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,2; 56,4; 61,5; 91,2; 96,6; 105,5; 105,9; 106,3; 108,7; 110,8; 130,1; 135,8; 151,6; 155,2; 157,6; 158,3; 162,0; 181,6.

#### Obtención de 1-acetoxi-3,4,8-trimetoxixantona

A una disolución de 4 mg de 1-hidroxi-3,4,8-trimetoxixantona en 1 ml de piridina, se le añadieron 0,5 ml de anhídrido acético, y se mantuvo en agitación durante 40 horas, tras las cuales, se vertió sobre 50 g de hielo y se extrajo con 4 X 15 ml de éter. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secar y eliminar el disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía preparativa, obteniéndose 5,5 mg de un sólido blanco identificado como 1-acetoxi-3,4,8-trimetoxixantona, por comparación de sus datos de R.M.N de  $\text{H}^1$  con los del producto de partida.

$^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 2,46 (3H, s, 1  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 3,94 y 3,96 (9H, 2s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,56 (1H, s, H-2), 6,75 (1H, d,  $J=8,4$  Hz, H-7), 7,07 (1H, d,  $J=8,4$  Hz, H-5), 7,54 (1H, t,  $J=8,4$  Hz, H-6)

Obtención de 1-acetoxi-5,6,8-trimetoxixantona

A una disolución de 5 mg de 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona en 1 ml de piridina, se le añadieron 0,5 ml de anhídrido acético, y se mantuvo en agitación durante 40 horas, tras las cuales, se vertió sobre 50 g de hielo y se extrajo con 4 X 15 ml de éter. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secar y eliminar el disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía preparativa, obteniéndose 4 mg de un sólido blanco identificado como 1-acetoxi-3,4,8-trimetoxixantona, por comparación de sus datos de R.M.N de  $\text{H}^1$  con los del producto de partida:

$^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 2,46 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 3,90, 3,95 y 3,98 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,36 (1H, s, H-7), 6,91 (1H, d,  $J=8,2$  Hz, H-2), 7,38 (1H, d,  $J=8,2$  Hz, H-4), 7,59 (1H, t,  $J=8,2$  Hz, H-3)

Obtención de 1,3,4,8-tetrametoxixantona.

A 200 mg (0,694 mmoles) de 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona, disueltos en 100 ml de acetona, se le añadieron 1 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 3,15 ml de sulfato de dimetilo. La mezcla, se calentó a reflujo con agitación durante 24 horas, tras las cuales se filtró el  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y el filtrado se vertió sobre 50 ml de disolución de  $\text{NH}_3$  0,1 M y se extrajo con 4 X 15 ml de diclorometano. Los extractos combinados, fueron lavados con 3 X 10 ml de  $\text{HCl}$  1 M, disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secar y eliminar el disolvente, se obtuvieron 174 mg (0,560 mmoles, 79%) de un sólido blanco de p.f.  $187-189^\circ\text{C}$ , que fue identificado como 1,3,4,8-tetrametoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R.  $\text{max cm}^{-1}$  3060-2800, 1650, 1615, 1595, 1570, 1500, 1470, 1440, 1410, 1330, 1285, 1265, 1240, 1210, 1125, 1090, 985, 905, 850, 810, 780 y 640;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,90, 3,94 y 3,96 (12H, 3s, 4  $\text{OCH}_3$ ), 6,35 (1H, s, H-2), 6,74 (1H, d,  $J=8,3$ , H-7), 7,03 (1H, d,  $J=8,3$ , H-5), 7,49 (1H, t,  $J=8,3\text{Hz}$ , H-6); U.V  $\text{max}$  (EtOH) 209 (5,10); 236 (5,17); 313 (4,83); (EtOH+NaMeO) 209; 236; 313.  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 55,9; 56,0; 56,2; 61,3; 91,7; 104,3; 105,7; 108,3; 109,1;

113,1; 129,5; 133,5; 150,4; 156,5; 156,6; 156,9; 160,2; 175,2.

Obtención de 1,6-dihidroxi-5,8-dimetoxixantona (X34).

78 mg (0,257 mmoles) de 1-hidroxi-5,6,8-trimetoxixantona, fueron calentados a reflujo con 10 ml de piperidina y 4,1 ml de agua bajo atmósfera de argón. Tras 24 horas, la disolución se vertió sobre 25 ml de hielo-agua, acidificando posteriormente con HCl conc. y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente, rindió un sólido amarillo que fue purificado por cristalización de diclorometano-hexano, con lo que se obtuvieron 38,1 mg (0,127 mmoles, 51%) de cristales amarillos de p.f. 233-236°C, que fue identificado como 1,6-dihidroxi-5,8-dimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max cm<sup>-1</sup> 3500-3350, 3060-2800, 1650, 1610, 1570, 1525, 1505, 1470, 1460, 1445, 1425, 1335, 1290, 1240, 1225, 1100, 1085, 1015, 970, 815, 770, 710 y 640; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3,80 (6H, s, 2 OCH<sub>3</sub>), 6,47 (1H, s, H-7), 6,68 (1H, d, J=8,2Hz, H-2), 6,94 (1H, d, J=8,2Hz, H-4), 7,57 (1H, t, J=8,2Hz, H-3), 13,37 (1H, s, OH-1); U.V max.(EtOH) 232 (h); 246 (4,509); 332 (4,180). (EtOH+NaOMe) 220; 251; 342. (EtOH+NaOAc) 232; 241(h); 265, 349. (EtOH+AlCl<sub>3</sub>) 232; 259; 277(h); 312 (h); 360. (EtOH+HCl) 220(h), 230; 261; 275 (h); 309 (h); 360. <sup>13</sup>C R.M.N. δ(DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 55,9; 60,8; 94,1; 95,9; 103,5; 106,3; 108,0; 110,3; 128,4; 136,0; 151,5; 154,6; 156,9; 157,9; 161,3; 180,4.

Obtención de 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona (X13)

METODO A (Deshidratación con ácido polifosfórico).

A 72 mg (0,22 mmoles) de 2,6,2'-trihidroxi-4',5',6'-trimetoxibenzofenona se le añadieron 2 ml de ácido polifosfórico y 0,5 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; y se agitó la mezcla mediante agitador mecánico calentando a 40°C. Transcurridas 5 horas, el crudo se vertió sobre hielo, se basificó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con 4 X 25 ml de éter. Los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. Al eliminar el disolvente se obtuvo un aceite que fue purificado por cromatografía de columna; obteniendo de las fracciones eluidas con hexano-éter (9:1) 8,1 mg (0,028 mmoles) (13%) (16%, con respecto a producto de partida recuperado) de un

sólido cristalino que fue identificado como 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona. De las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2) se obtuvo un sólido que tras cristalización de hexano-diclorometano rindió 27 mg (0,09 mmoles) (41%) (52%, con respecto a producto de partida recuperado) de agujas de color amarillo pálido de p.f.137-139°C, cuyos datos espectroscópicos indican la estructura de 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2940, 1645, 1605, 1480, 1465, 1430, 1270, 1245, 1235, 1210, 1140, 1100, 1070, 1005, 925, 825.  
 $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,89; 3,97; 4,01 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ); 6,69 (1H, s, H-5); 6,74 (1H, d,  $J=8,3$  Hz, H-2); 6,80 (1H, d,  $J=8,3$  Hz, H-4); 7,49 (1H, t,  $J=8,3$  Hz, H-3); 13,12 (1H, s, OH-1). U.V. max (EtOH) 243 (3,816); 258 (3,848); 276 (3,702); 306 (3,618); 370 (3,276); (EtOH+NaMeO) 273, 312 (h), 398 (no sufre variación al añadir NaOAc), (EtOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 263, 281, 324, 422 (no sufre variación al añadir HCl);  $^{13}\text{C}$  R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ ) 56,3; 61,4; 62,0; 95,9; 106,0; 106,8; 108,9; 110,6; 110,8; 135,7; 139,7; 153,4; 154,5; 155,4; 159,6; 162,1; 181,3. E.M.  $\text{M}^+$ , m/e 302 (54%), 303 (M+1, 10%), 287 (M- $\text{CH}_3$ , 100%), 285 (M-OH, 6%), 284 (M- $\text{H}_2\text{O}$ , 5%), 288 (M+1- $\text{CH}_3$ , 24%), 273 (M-CHO, 11%), 229 (M- $\text{CH}_3$ - $\text{H}_2\text{CO}$ -CO, 23%), 137 (28%).

Finalmente las fracciones eluidas con hexano-éter (5:5), rindieron 17,1 mg (0,05 mmoles) de producto de partida sin reaccionar.

#### METODO B (Deshidratación con $\text{SiO}_2$ ).

A 5 g de sílica gel de columna se le añadieron 300 mg (0,938 mmoles) de 2,6,2'-trihidroxi-4',5',6'-trimetoxibenzo-fenona disueltos en acetona. Tras evaporación del disolvente, la mezcla se introdujo en un horno a temperatura constante de 40°C. Transcurridas 14 horas, la sílice fue eluida utilizando 100 ml de acetona y 100 ml de MeOH. Por combinación y eliminación de ambos disolventes, se obtuvo un sólido que fue purificado por cromatografía de columna:

De las fracciones eluidas con hexano-éter (9:1) se obtuvieron 31 mg (0,107 mmoles, 11%), de un sólido que tras cristalización de hexano-diclorometano, se identificó como 1,8-dihidroxi-3,4-dimetoxixantona (X6) por comparación de sus datos espectroscópicos con los del producto, obtenido en el esquema III.4.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (9:1) se obtuvieron 130 mg (0,433 mmoles, 46%), de un sólido que tras cristalización de hexano-diclorometano, dió agujas amarillas de p.f. 137-139°C, cuyos datos espectroscópicos indicaron la estructura de 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona (X13).

De las fracciones eluidas con hexano-éter (5:5) se recuperaron 120 mg (0,38 mmoles, 40%) de producto de partida.

Obtención de 1-acetoxi-6,7,8-trimetoxixantona

A 10 mg (0,033 mmoles) de 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona disueltos en 1 ml de piridina anhidra se le añadieron 0,4 ml de anhídrido acético; la disolución se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, transcurridas las cuales, se vertió sobre hielo, y tras acidificar con HCl se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro, obteniendo tras cristalización de diclorometano-hexano unos cristales, que fueron identificados como 1-acetoxi-6,7,8-trimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max cm<sup>-1</sup> 2920, 2850, 1765, 1650, 1620, 1605, 1470, 1460, 1420, 1295, 1265, 1255, 1220, 1205, 1135, 1095, 835, y 795. <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,47 (3H, s, CH<sub>3</sub>COO); 3,87; 3,94 y 3,95 (9H, 3s, 3 OCH<sub>3</sub>); 6,66 (1H, s, H-5); 6,92 (1H, dd, J<sub>1</sub>=8,2 Hz, H-2); 7,27 (1H, dd, J<sub>1</sub>=8,2 Hz, H-4); 7,58 (1H, t, J=8,2 Hz, H-3).

Obtención de 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona (X24) y 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxixantona (X23).

84 mg (0,277 mmoles) de 1-hidroxi-6,7,8-trimetoxixantona, fueron calentados a reflujo con 10,8 ml de piperidina y 4,4 ml de agua. Tras 24 horas, la disolución se vertió sobre 50 ml de hielo-agua conteniendo 4 ml de HCl concentrado y se extrajo con 4 X 15 ml de éter. Los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secar y eliminar el disolvente, rindió un sólido amarillo que fue purificado por cromatografía de columna :

De las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2) se obtuvieron 46,1 mg (0,160 mmoles, 57%), de un producto que cristalizado de hexano-diclorometano dió un p.f 188-192°C, y que se identificó como 1,8-dihidroxi-2,3-dimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2970, 1660, 1635, 1605, 1500, 1460, 11290, 1240, 1210, 1150, 1100, 1060, 990, 820, 735 y 715;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,90 y 3,96 (6 H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$ ), 6,46 (1H, ss, H-4), 6,76 (1H, d,  $J=8,2$  Hz, H-7); 6,85 (1H, d,  $J=8,4$  Hz, H-5); 7,55 (1H, t,  $J=8,4$  Hz, H-6), 11,86 (2H, s ancho, OH), U.V. EtOH 252 (3,19), 261 (hombro), 269 (3,09), 308 (2,96), 3325 (hombro), 370 (2,46), (EtOH+NaOMe) 277, 365, ((EtOH+NaOAc) 252, 261 (h), 269, 326, 375, (EtOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 259, 2268, 277 (h), 324, 360 (h), (+HCl) 262, 270, 281, 325, 360;  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CD}_3\text{COCD}_3)$  ppm 57,1; 60,7; 92,3; 107,9; 112; 1132,5; 138,1; 154,4; 157; 162; 162,5; 185,9.  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 56,4; 61,0; 90,9; 106,9; 107,4; 110,8; 132,1; 1136,8; 153,5; 153,7; 156,1; 160,7; 161,2, 184,9. E.M.  $M^+$ ,  $m/e$  288 (100%), 289 ( $M+H^+$ , 10%), 287 ( $M-H^+$ , 11%), 273 ( $M-\text{CH}_3$ , 79%), 274 ( $M+H^+-\text{CH}_3$ , 12%), 270 ( $M-\text{H}_2\text{O}$ , 31%), 245 ( $M-\text{CH}_3-\text{CO}$ , 62%), 202 (22%).

De las fracciones eluidas con hexano-éter (6:4) se obtuvieron tras cristalización de hexano-acetona, 24,5 mg (0,086 mmoles, 31%) de agujas amarillas de p.f. 157-160°C, que se identificó como 1,6-dihidroxi-7,8-dimetoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3450-3250, 2920, 1640, 1605, 1480, 1465, 1430, 1270, 1240, 1160, 1095, 1060, 1015, 835, 820, 790, 760 y 715;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,99 y 4,02 (6H, 2s, 2  $\text{OCH}_3$ ), 6,71-6,82 (3 H, m, H-2, H-4, OH), 7,49 (1H, t, H-3), 13,09 (1H, s, OH); U.V. (EtOH) max (log) 232 (3,08), 244 (h), 256 (h), 264 (h), 303 (2,63), 361 (2,73), (EtOH+NaOMe) 234, 260 (h), 282 (h), 378 (EtOH+NaOAc) 231, 260 (h), 366; (EtOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 232, 248, 259 (h), 277, 325, 415; (EtOH+ $\text{AlCl}_3$ +HCl) 232, 260, 278, 325, 415.  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 99,28; 106,20; 107,54; 107,93; 109,99; 136,12; 138,86; 153,22; 153,78; 154,82; 158,75; 161,15; 180,40.



## ESPERIMENTAL ESQUEMA IV

### OBTENCION DE PENTAMETOXIBENCENO.

#### A -Mediante el esquema IV.1.1

##### Obtención del 2,3,4,5-tetrametoxifenol.

3,60 g (18,18 mmoles) de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno se añadió a una mezcla de 5,4 ml de oxiclورو de fósforo y 3,16 ml de DMF, la mezcla se mantuvo agitando a 100° durante 5 horas, y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vertió sobre 300 g de hielo y se extrajo con 4 X 75 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió 3,90 g de un aceite que presentaba una sola mancha por cromatografía de capa fina, aunque se determinó por R.M.N. que el crudo era una mezcla de 85% de 2,3,4,5-tetrametoxibenzaldehído y 15% de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno.

I.R. max (NaCl) cm<sup>-1</sup> 2940, 2830, 1680, 1595, 1480, 1420, 1390, 1345, 1220, 1140, 1085, 1010, 930, 860, 795, 765 y 720; <sup>1</sup>H R.M.N. δ(CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,75, 3,78, 3,80 y 3,85 (16H, 4s, 3 OCH<sub>3</sub>), 6,92 (1H, s, H-6), 10,10 (1H, s, CHO).

Ante la imposibilidad de purificación por cristalización o cromatografía, se decidió tratar el crudo directamente, disolviéndolo en 23,1 ml de MeOH al que se le había añadido 0,2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, tras colocar la mezcla agitada bajo atmósfera de Ar, se le añadieron 2,31 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y se mantuvo a temperatura ambiente durante 17 horas, tras las cuales, la mezcla se vertió sobre 150 g de hielo y se extrajo con 4 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente permitió obtener 3,41 g de un aceite cuyos datos espectroscópicos fueron consistentes con la estructura de 2,3,4,5-tetrametoxifenol (BROSSI, 83):

I.R. max (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3650-3150, 2930, 2810, 1595, 1490-1440, 1420, 1305, 1190, 1090, 1040, 1000, 935, 875 y 815, <sup>1</sup>H R.M.N δ (CDCl<sub>3</sub>) 3,71, 3,74, 3,82 y 3,87 (12H, 4s, 4 OCH<sub>3</sub>), 5,55 (1H, s ancho, OH), 6,22 (1H, s, H-6).



Obtención del pentametoxibenceno.

Se procedió a metilar el crudo obtenido anteriormente disolviéndolo en 70 ml de acetona seca y enfriando la mezcla en baño de hielo, mientras se añadian 5,30 g de  $K_2CO_3$  anhidro y 3,50 ml de sulfato de dimetilo. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente durante toda la noche, tras filtración del  $K_2CO_3$ , se concentró la acetona hasta un tercio de su volumen, se añadieron 3 ml de disolución concentrada de  $NH_3$ , se vertió sobre 150 g de hielo y se extrajo con 4 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución diluida de HCl y posteriormente con agua hasta pH neutro, secado y eliminación del disolvente rindió 3,1 g de un aceite que fue purificado por cromatografía de columna eluida con hexano-eter (9:1), de las primeras fracciones se recuperaron 770 mg (3,89 mmoles) de 1,2,3,4-tetrametoxibenceno, obteniéndose a continuación, un aceite, que tras cristalización de hexano-eter, rindió 2,07 g (9,28 mmoles, 51%, 65% con respecto al producto de partida recuperado) de agujas blancas de p.f.  $59^\circ$ , que fueron identificadas como pentametoxibenceno por comparación de su p.f. y datos espectroscópicos con los dados en la bibliografía (BENINGTON, 55) (BAKER, 41).

I.R. máx (NaCl)  $cm^{-1}$  2960, 2930, 1590, 1495, 1465, 1420, 1410, 1355, 1250, 1230, 1200, 1110, 1065, 1020, 1015, 965, 935, 870 y 815;  $^1H$  R.M.N.  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) ppm 3,83 y 3,85 (12 H, 2 s, 4  $OCH_3$ ), 3,96 (3 H, s,  $OCH_3$ ), 6,31 (1H, s, H-6)

Mediante el esquema IV.1.2.

Obtención de 3,4,5-trimetoxi-1,2-benzoquinona.

A 414 mg de 2,3,4-tetrametoxifenol disueltos en 0,5 ml de MeOH, se le añadieron 6,8 ml de agua. A la mezcla anterior agitada, se añadieron 4 ml de disolución 1 M de acetato sódico y 1,45 g de sal de Fremy disueltos en 68 ml de agua. La mezcla se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, al no apreciarse formación de precipitado, la mezcla se extrajo con 5 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió 230 mg (1,16 mmoles, 52%) de agujas de color rojo que se identificaron como 3,4,5-trimetoxi-1,2-benzoquinona en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2920, 1670, 1585, 1465, 1370, 11320, 1270, 1225, 1090, 985, 910, 820 y 770;  $^1\text{H R.M.N } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,88 (6H, s, 2  $\text{OCH}_3$ ), 4,20 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5,76 (1H, ss, H-6)

#### Obtención de pentametoxibenceno.

200 mg de 3,4,5-trimetoxi-1,2-benzoquinona se mezclan con 70 mg de ditionito de sodio y a continuación se añade a la mezcla 10 ml de agua hirviendo, al cabo de 10 minutos se extrajo con 3 X 10 ml de éter, los extractos combinados, fueron lavados con agua hasta pH neutro, tras secar el disolvente con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, éste se eliminó obteniéndose un sólido rojizo cuyos datos espectroscópicos eran concordantes con 1,2-dihidroxi-3,4,5-trimetoxibenceno:

I.R. max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3600-3050, 2920, 1605, 1575, 1500, 1470, 1420, 1365, 1195, 1085, 1030, 895 y 805,  $^1\text{H R.M.N } \delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,79, 3,82 y 3,98 (9H, 3s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 5,19 (2H, s ancho, 2 OH), 6,34 (1H, s, H-6).

El crudo fue disuelto en 0,5 ml de etanol, y se le añadieron 0,7 ml de sulfato de dimetilo y 20 mg de  $\text{NaHSO}_3$ . La mezcla, agitada, fue enfriada en baño de hielo, mientras se añadía una disolución de 288 mg de NaOH en 0,7 ml de agua. Terminada la adición, la mezcla fue calentada a 70-80° durante 30 minutos, diluida con 20 ml de agua y extraída con 4 X 10 ml de éter. Los extractos combinados fueron lavados con agua hasta pH neutro, el disolvente fue secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. y eliminado, dando 110 mg (0,482 mmoles; 48%) de un aceite que cristalizado de éter-hexano, rindió agujas blancas de p.f. 55-57°C, identificadas como pentametoxibenceno por comparación el producto obtenido en el esquema anterior.

#### Mediante el esquema IV.1.3

#### Obtención de 2,4,6-trimetoxibenzaldehido.

A una mezcla agitada y enfriada en baño de hielo de 3,6 g de  $\text{POCl}_3$  y 10,3 g de DMF se añadieron 3,0 g (17,86 mmoles) de 1,3,5-trimetoxibenceno. Al cabo de 10 minutos se retira el baño de hielo, se deja a temperatura ambiente durante 1,5 horas más y se vierte sobre 400 g de hielo, se añade  $\text{K}_2\text{CO}_3$  hasta pH neutro, y se enfría en nevera durante toda la noche, obteniendo 3,08 gr (15,71 mmoles, 88%) de 2,4,6-trimetoxibenzaldehido, identificado por comparación con patrón comercial.

I.R. max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2930, 2870, 2830, 2780, 1660, 1600, 1575, 1460, 1410, 1335, 1230, 1215, 1160, 1130 y 810,  $^1\text{H}$  R.M.N  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,88 (9H, s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 6,08 (2H, s, H-3 + H-5), 10,35 (1H, s, CHO).

Obtención de 1,2,3,5-tetrametoxibenceno.

METODO A.

Se disolvieron 2,1 g de 2,4,6-trimetoxibenzaldehído en 12 ml de diclorometano; la mezcla se enfrió en baño de hielo y se mantuvo en agitación mientras se añadan 5,0 g de ácido m-cloroperbenzónico (70%) disueltos en 60 ml de diclorometano; terminada la adición, se retira el baño y se mantiene la agitación durante 2,5 horas. Se añadieron 150 ml de acetato de etilo a la disolución, y se lavo ésta con 15 X 25 ml de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente, se obtuvo un sólido que, directamente, fue tratado, en baño de hielo y bajo atmósfera de Ar, con 110 ml de disolución al 10% de KOH en MeOH. Tras mantener en agitación a  $0^\circ$  durante 2,25 horas, el crudo se vertió sobre 200 ml de mezcla de hielo-disolución de HCl y se extrajo con 8 X 50 ml de éter, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro; tras secado y eliminación del disolvente, se obtiene un aceite, que intentamos cristalizar de mezcla de hexano-diclorometano, de la que se obtienen 180 mg de unos cristales que fueron identificados como 2,4,6-trimetoxibenzaldehído. Las aguas madres fueron concentradas, y el crudo así obtenido, fue disuelto en 35 ml de acetona seca, la disolución fue enfriada en baño de hielo, mientras se añadan 3,0 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 2,6 ml de sulfato de dimetilo. Terminada la adición, se calentó a reflujo durante 18 horas, tras las cuales el crudo se vertió sobre 100 ml de hielo+disolución de  $\text{NH}_3$ , con lo que se separó 300 mg de un precipitado, que fue identificado como 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona. El filtrado se extrajo con 4 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución de HCl y posteriormente con agua hasta pH neutro. Eliminación del solvente y posterior purificación por cromatografía de columna eluida con hexano, permitió obtener 635 mg (30%) de 1,2,3,5-tetrametoxibenceno, como un aceite incoloro que cristalizó EtOH, p.f.  $43-45^\circ\text{C}$ , identificado en base a su punto de fusión y datos espectroscópicos (HOLTON, 79;  $45^\circ\text{C}$ ):

$^1\text{H}$  R.M.N  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,58 y 3,63 (6H, 2s), 3,70 (6H, s), 5,93 (2H, s)

### METODO B

Se disolvieron 8,51 g (43,4 mmoles) de 2,4,6-trimetoxibenzaldehído en 59 ml de MeOH al que se le había añadido 0,6 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Tras colocar la mezcla agitada bajo atmósfera de Ar, se le añadieron 5,9 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas, tras las cuales, se filtró el crudo obteniendo 1,04 g de agujas amarillas, que se identificaron como 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona. El filtrado se vertió sobre 250 g de hielo y se extrajo con 4 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución de  $\text{NaHSO}_3$ , disolución saturada  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente permitió obtener 7,05 g (38 mmoles, 88%) de un sólido cuyos datos espectroscópicos fueron consistentes con la estructura de 2,4,6-tetrametoxifenol, por lo que se procedió a metilar el crudo obtenido disolviéndolo en 168 ml de acetona seca y enfriando la mezcla en baño de hielo, mientras se añaden 12,7 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro y 8,3 ml de sulfato de dimetilo. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 14 horas, tras filtración del  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se concentró la acetona hasta un tercio de su volumen, se añadieron 3 ml de disolución concentrada de  $\text{NH}_3$ , se vertió sobre 350 g de hielo y se extrajo con 6 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución diluida de HCl y posteriormente con agua hasta pH neutro, secado y eliminación del disolvente rindió 7,02 g (35,5 mmoles, 93%) de un aceite identificado como 1,2,3,5-tetrametoxibenceno.

A continuación se procedió a reducir los 1,04 g (6,19 mmoles) de 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona obtenidos en la reacción anterior, mezclándolos con 2,84 g de ditionito sódico y añadiendo 10 ml de agua hirviendo, al enfriar precipita un sólido blanco que fue filtrado, obteniéndose 984 mg (5,79 mmoles, 94%) de 2,6-dimetoxihidroquinona:

I.R. max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3550-3050, 1640, 1610, 1525, 1485, 1470, 1445, 1220, 1115, 990, 820 y 800.

La 2,6-dimetoxihidroquinona fue metilada disolviéndola en 2,3 ml de etanol, al que se añadió 3,4 ml de sulfato de dimetilo y 98 mg de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , tras enfriar en baño de hielo, se añadieron lentamente 1,41 g de NaOH disueltos en 3 ml de agua. Tras 30 minutos de adición, la mezcla fue calentada a

reflujo durante 30 minutos más, dejada en agitación toda la noche, diluida con 20 ml de agua y extraída con 4 X 20 ml de eter. Los extractos combinados fueron lavados con agua hasta pH neutro, el disolvente fue secado y eliminado, dando 793 mg (4,01 mmoles, 65%) de 1,2,3,5-tetrametoxibeneno.

Por reunión del producto obtenido por ambas vías, resulta un rendimiento, con respecto al 2,4,6-trimetoxibenzaldehído, del 90%.

Obtención de 2,3,4,6-tetrametoxibenzaldehído.

A una mezcla agitada y enfriada en baño de hielo de 0,5 ml de  $\text{POCl}_3$  y 1,8 ml de DMF se añadieron 890 mg (4,5 mmoles) de 1,2,3,5-tetrametoxibenceno. Al cabo de 20 minutos se retira el baño de hielo, y se calienta a 100-110° durante 1 hora, se deja que alcance la temperatura ambiente durante 1 hora más y se vierte sobre 100 g de hielo. Se extrajo con 5 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Eliminación del solvente y cristalización de hexano, permitió obtener 807 mg (3,57 mmoles, 79%) de cristales amarillos de p.f. 86-87°C que se identificaron como 2,3,4,6-tetrametoxibenzaldehído en base a su punto de fusión y datos espectroscópicos (GODFREY, 74).

I.R. máx (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2940, 2860, 2820, 2780, 1660, 1590, 1570, 1470, 1455, 1405, 1395, 1330, 1230, 1215, 1160, 1130, 1110 y 810.

Obtención de 2,3,4,6-tetrametoxifenol.

2,3,4,6-tetrametoxibenzaldehído, 807 mg (3,57 mmoles), se disolvió en 5,1 ml de MeOH al que se había añadido 0,05 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La disolución se mantuvo en agitación bajo atmósfera de Ar mientras se añadian 0,51 ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Tras 3,75 horas a temperatura ambiente, se filtró la disolución obteniendo 70 mg de 2,3,5-trimetoxi-1,4-benzoquinona.

$^1\text{H}$  R.M.N  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,76, 3,90 y 4,04 (9H, 3 s, 3  $\text{OCH}_3$ ), 5,70 (1H, s, H-6).

El filtrado se vertió sobre 100 g de hielo y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió 690 mg (3,22 mmoles, 90%) de un sólido rojizo cuyos datos espectroscópicos concordaban con los descritos para el 2,3,4,6-tetrametoxifenol (GODFREY, 74).

OBTENCIÓN DE PENTAMETOXIBENCENO

2,38 g de 2,3,4,6-tetrametoxifenol se disolvieron en 59 ml de acetona seca y se enfrió en baño de hielo, mientras se añadían 4,46 g de  $K_2CO_3$  anhidro y 2,92 ml de sulfato de dimetilo. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente durante toda la noche, tras filtración del  $K_2CO_3$ , se concentró la acetona hasta un tercio de su volumen, se añadieron 2,3 ml de disolución concentrada de  $NH_3$ , se vertió sobre 150 g de hielo y se extrajo con 4 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución diluida de HCl y posteriormente con agua hasta pH neutro, secado y eliminación del disolvente rindió 2,61 g (85%) de un aceite que solidificó al enfriar y cuyos datos eran coincidentes con los del pentametoxibenceno obtenido anteriormente.

OBTENCIÓN DE ACIDO PENTAMETOXIBENZOICO.

A una mezcla agitada de 160 mg (2,2 mmoles) de DMF y 336 mg (2,2 mmoles) de oxocloruro de fósforo, se le añadieron 300 mg (1,31 mmoles) de pentametoxibenceno. La mezcla se calentó a  $110^\circ C$  durante 1,5 horas. Tras verter el crudo de reacción sobre 40 g de hielo, se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió un aceite que fue purificado por cromatografía de columna eluida con hexano-éter (9:1), para dar 230 mg de un aceite incoloro cuyo espectro de I.R. mostraba banda de carbonilo de aldehído a  $1695\text{ cm}^{-1}$  y que estaba constituido por una mezcla de 80% de pentametoxibenzaldehído (a) y 20% de pentametoxibenceno (b) como indica su espectro de  $^1H$  R.M.N. 3,83 y 3,85 (12 H, 2 s, 3  $OCH_3$  de b), 3,86 y 3,91 (12H, 3s, 4  $OCH_3$ ), 3,96 (3 H, s,  $OCH_3$  de b), 4,00 (3H, s,  $OCH_3$ ), 6,31 (1H, s, H-6 de b), 10,25 (1H, s, CHO de a). Las integraciones de las señales siguen la relación a/b = 4.

La mezcla anterior fue tratada directamente con 3,5 ml de agua y agitada mientras se le añadían 214 mg de  $KMnO_4$  en 5 ml de agua. Tras 3 horas a temperatura ambiente, se acidificó con HCl y  $NaHSO_3$ . Se extrajo con 5 X 25 ml de éter que, se extrajo a su vez con disolución acuosa de NaOH al 10%, se lavó con agua hasta pH neutro, se secó y concentró, rindiendo 56 mg (18%) de pentametoxibenceno.



La disolución de NaOH se acidificó con HCl y se extrajo con éter. Secado y eliminación de éste rindió un sólido blanco que cristalizó mezcla de hexano-diclorometano en forma de agujas incoloras de p.f. 92-93°C (BROSSI, 83; 94°C). Se obtuvieron 161 mg (0,59 mmoles, 45%) de ácido pentametoxibenzoico.

I.R. máx (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3300-2450, 1705, 1470, 1410, 1395, 1305, 1105, 1065, 1020, 950 y 715;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,86 y 3,90 (12H, 3s, 4  $\text{OCH}_3$ ), 3,96 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 8,80 (1H, s ancho,  $\text{COOH}$ ).

OBTENCION DE 2,2',3,4,4',5,6,6'-OCTAMETOXIBENZOFENONA.

METODO A (Esquema IV.2)

Enfriamos en baño de hielo-sal, una disolución de 58 mg (0,21 mmoles) de ácido pentametoxibenzoico y 100 mg (0,59 mmoles) de 1,3,5-trimetoxibenceno en 2 ml de diclorometano anhidro. A continuación añadimos durante 10 minutos una disolución de 0,3 ml de anhídrido trifluoroacético en 0,7 ml de diclorometano anhidro. Terminada la adición se mantuvo la agitación a  $-15^\circ$  durante 10 minutos y se vertió sobre 50 g de hielo, se extrajo con 4 X 15 ml de diclorometano y los extractos combinados fueron lavados con disolución de  $\text{NH}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. El disolvente fue secado y evaporado a vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna. Las fracciones eluidas con hexano-éter (9:1) rindieron 36,5 mg de 1,3,5-trimetoxibenceno. Las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2) rindieron 22,8 mg de 2',4',6'-trimetoxi-1,1,1-trifluoroacetofenona. Las fracciones eluidas con hexano-éter (5:5) rindieron 59,5 mg (0,14 mmoles, 67%) de 2,2',3,4,4',5,6,6'-octametoxibenzofenona, que se identificó en base a sus datos espectroscópicos.

I.R. max (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  2910, 2810, 1655 (C=O de benzofenona), 1580, 1445, 1395, 1350, 1325, 1275, 1215, 1145, 1110, 1050, 1020, 995, 965, 940, 905, 870 y 800;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,60 3,61, 3,64 3,77 3,80 3,92 (6 s, 24H), 6,05 (s, 2H); uv max nm(MeOH) 210, 230 (h), 290.; M.S.  $M^+$  422 (100%) (encontrado 422,153 $\pm$ 0,005 calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_9$  422,157) 391 (13,7%), 255 (10%), 241 (67,8%), 195 (97%), 181 (37%);  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 55,2; 56,0; 61,0; 61,3; 61,5; 91,0; 114,6; 128,0; 142,6; 146,9; 148,4; 160,3; 162,9; 190,5.

METODO B (Esquema IV.1)

A 856 mg (4,03 mmoles) de ácido 2,4,6-trimetoxibenzoico disueltos en 15 ml de benceno anhidro y bajo atmósfera de Ar, se le añadieron 4,5 ml de cloruro de oxalilo. Al cabo de 11 hora, se eliminó el disolvente y exceso de reactivo por destilación a vacío. Al residuo sólido así obtenido, se le añadieron 10 ml de nitrobenceno, 780 mg (3,41 mmoles) de pentametoxibenceno y 580 mg de  $AlCl_3$ . Tras 17 horas de agitación a temperatura ambiente, el crudo se vertió sobre 250 ml de mezcla de hielo-HCl 1 M y se extrajo con 6 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras concentrar el disolvente, el residuo fue sometido a una destilación por arrastre de vapor para eliminar el nitrobenceno. La mezcla acuosa resultante se extrajo con 5 X 50 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente, se obtuvieron 1,4 gr de un aceite que fue purificado por cromatografía de columna. De las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2) se obtuvieron 110 mg de producto de esterificación. De las fracciones eluidas con hexano-éter (6:4) se obtuvieron 150 mg de octametoxibenzofenona impura, por lo que hubo de ser purificada por cromatografía preparativa eluida con hexano-éter (2:8), con lo que se obtuvieron 124 mg (0,294 mmoles, 9%) de sólido blanco, identificado como 2,2',3,4,4',5,6,6'-octametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos. Finalmente, la columna fue lavada con diclorometano, con lo que se obtuvieron 400 mg de producto de naturaleza polimérica, que cristalizado de MeOH presentó p.f. 172-180°C.

Obtención de 2-hidroxi-2',3,4,4',5,6,6'-heptametoxibenzo-fenona y 2-hidroxi-2',3',4,4',5',6,6'-heptametoxibenzofenona

55 mg (0,13 mmoles) de 2,2',3,4,4',5,6,6'-octametoxibenzofenona se disolvieron en 3 ml de acetonitrilo anhidro. La disolución se enfrió en baño de hielo bajo atmósfera de Ar, y se le añadieron 100 mg de  $AlCl_3$ . Tras 1 hora a temperatura ambiente, se calentó la mezcla a reflujo durante 50 minutos, tras los cuales, se eliminó el acetonitrilo por destilación a vacío. El residuo fue tratado durante 20 minutos, a 50°, con una disolución 1 M de HCl, tras lo cual se añadieron 50 ml de agua y se extrajo con 4 X 15 ml de diclorometano, los extractos combinados fueron lavados con



disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras eliminación del disolvente y purificación por cromatografía preparativa eluida con diclorometano-acetona-ac. acético (90:10:0,2), se obtuvieron 20 mg (0,05 mmoles, 38%) de un sólido amarillo que presentaba una sola mancha por cromatografía de capa fina y cuyos datos espectroscópicos permitieron identificar como una mezcla constituida por un 55% de 2-hidroxi-4',6',2',3,4,5,6-heptametoxibenzofenona (IV1) y un 45% de 2-hidroxi-4,6,2',3',4',5',6'-heptametoxibenzofenona (IV2):

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2930, 1640-1560, 1460, 1410, 1320, 1290, 1220, 1160, 1125, 1060 y 815;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,33 (s,  $\text{OCH}_3$  de IV2), 3,42 (s,  $\text{OCH}_3$  de IV1), 3,71, 3,81, 3,82, 3,85, 3,88 (5s, 10  $\text{OCH}_3$  de IV1 y IV2), 3,95 (s,  $\text{OCH}_3$  de IV1), 4,07 (s,  $\text{OCH}_3$  de IV2), 5,79 (d,  $J=2,2\text{Hz}$ , H-3 de IV2), 6,10 (s+d, H-5 de IV2 y H-3'+H-5' de IV1), 13,11 y 13,66 (2s, OH-2 de IV1 y IV2).

Obtención de 1,2,3,4,6,8-hexametoxixantona (X5).

La mezcla de benzofenonas fue disuelta en 2 ml de piridina, se le añadieron 1 ml de agua y 1 ml de disolución al 10% de hidróxido de tetrametilamonio. Tras 17 horas a relujo, la mezcla se vertió sobre 50 g de hielo y se acidificó con HCl. se extrajo con 4 X 20 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Eliminación del disolvente y purificación del producto obtenido por cromatografía preparativa eluida con hexano-eter (2:8), permitió obtener 14,2 mg (0,038 mmoles, 76%) de un sólido blanco de p.f 154-157 °C. Sus datos espectroscópicos confirmaron su estructura como 1,2,3,4,6,8-hexametoxixantona (X5):

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2930, 1675, 1620, 1595, 1565, 1465, 1415, 1405, 1305, 1225, 1205, 1165, 1135, 1110, 1075 y 820;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,88, 3,90, 3,93, 3,97, 4,07 (18H, 5s, 6  $\text{OCH}_3$ ), 6,31 y 6,49 (2H, 2d,  $J=2,1\text{Hz}$ , H-2 y H-4).

Obtención de 1-hidroxi-2,3,4,6,8-pentametoxixantona y  
1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona.

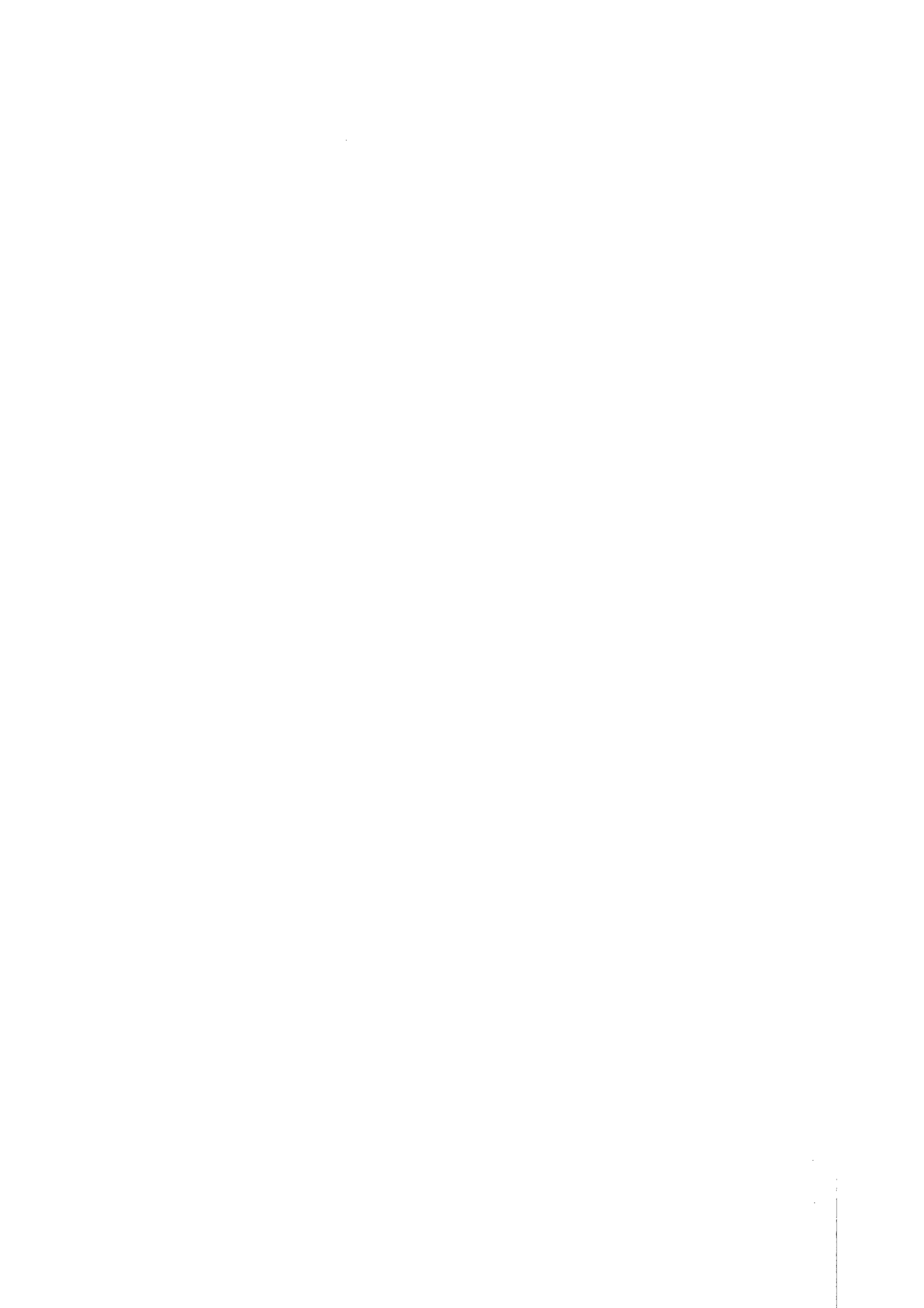
17 mg (0,045 mmol) de 1,2,3,4,6,8-hexametoxixantona fueron disueltos en ml de diclorometano seco. La disolución, bajo atmósfera de Ar, fue enfriada a  $-78^{\circ}$  en baño de acetona nieve carbónica, añadiéndosele a continuación 0,1 ml de  $\text{BCl}_3$ . Tras 5 minutos a  $-78^{\circ}$ , se retira el baño, y se mantiene la disolución a temperatura ambiente durante 20 minutos, tras los cuales añadimos 0,2 ml de EtOH para eliminar el exceso de  $\text{BCl}_3$  y vertemos sobre 50 ml de una disolución 1M de NaOAc y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Tras secado y eliminación del disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía preparativa eluida con hexano-eter (3:7), obteniendo dos productos:

El menos polar rindió 1,8 mg (12%) de cristales amarillos de p.f.  $170-173^{\circ}\text{C}$ , y que fue identificado como 1,8-dihidroxi-2,3,4,6-tetrametoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3100, 2850, 1655, 1615, 1595, 1565, 14470, 1465, 1370, 1330, 1270, 1240, 1210, 1185, 1130, 1090, 10055, 1040, 1020, 980, 955, 935, 850, 810 y 775;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,88, 3,91, 3,92 y 4,12 (12H, 4s), 6,33 (1H, d,  $J=2,2$  Hz), 6,48 (1H, d,  $J=2,2$  Hz), 11,87 y 11,95 (2H, 2s); U.V. máx (MeOH) 232(h), 258, 333, 378(h) (no sufrió variación tras la adición de NaOAc); máx (MeOH+NaOMe) 245, 270, 3338, 390(h); máx (MeOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 276, 332(h), 373 (no varia al añadir HCl).

De la franja más polar se obtuvieron, tras cristalización de hexano-eter, 9,6 mg (59%) de cristales amarillos de p.f.  $140-142^{\circ}\text{C}$ , identificados como 1-hidroxi-2,3,4,6,8-pentametoxixantona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2930, 1640, 1610, 1580, 1570, 1465, 1420, 1390, 1320, 1305, 1245, 1220, 1205, 1130, 1105, 1065, 1050, 1035, 980 y 820;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 3,90 (6H, s), 3,92, 3,96 y 4,09 (9H, 3s), 6,32 (1H, d,  $J=2,3$  Hz), 6,54 (1H, d,  $J=2,3$  Hz), 13,13 (1H, s); U.V. (EtOH) max (log) 242(h), 249 (4,078), 263(h), 320 (3,925), 360(h) (la adición de NaOAc no modifica el espectro); (EtOH+NaOMe) 239, 274, 307, 405; (EtOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 250, 280, 348, 420 (la adición de HCl no modifica el espectro).



## ESPERIMENTAL ESQUEMA V

### Obtención de 1,3-dibenciloxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona.

A 114 mg (0,42 mmoles) de ácido pentametoxibenzoico disuelto en 2 ml de benceno seco y mantenido en agitación bajo atmósfera de Ar, se le inyectaron 0,2 ml de cloruro de oxalilo. Tras 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente y exceso de reactivo fueron eliminados a vacío. Al residuo sólido obtenido se le añadieron 4 ml de éter anhidro, 166 mg (0,42 mmoles) de 1,3,5-tribenciloxibenceno y 175 mg de  $AlCl_3$ . Tras 3 horas a temperatura ambiente, el crudo de reacción se vertió sobre 50 g de hielo, se acidificó con HCl y se extrajo con 4 X 25 ml de éter. Los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió 235 mg de un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía de columna eluida con mezclas de hexano éter.

De las fracciones eluidas con hexano se recuperaron 30 mg de 1,3,5-tribenciloxibenceno.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (9:1) se obtuvieron 130 mg de un aceite amarillo que fue identificado como una mezcla constituida por un 60% de 4,6-dibenciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5',6'-pentametoxibenzofenona (V8) y un 40% de 2',4',6'-tribenciloxi-2-hidroxi-3,4,5,6-tetrametoxibenzofenona (V9):

I.R. max  $cm^{-1}$  2940, 1620 (C=O de 2-hidroxibenzo-fenona), 1590, 1470, 1415, 1380, 1300, 1175, 1110, 1070, 745 y 705;  $^1H$  R.M.N.  $\delta(CDCl_3)$  ppm 3,73, 3,74, 3,75 y 3,88 (4s,  $OCH_3$  de V8 y V9), 4,78, 5,09 y 5,31 (3s, 3  $-OCH_2Ph$  de V9), 4,82 y 5,11 (2s, 2  $-OCH_2Ph$  de V8), 6,04 (s, H-3'+H-5' de V9), 6,08 (d,  $J=2,2Hz$ , H-5 de V8), 6,27 (d,  $J=2,2Hz$ , H-3 de V8), 6,97 a 7,44 (m, H aromáticos de V8 y V9), 13,84 (s, OH-2 de V8 y V9).

La mezcla anterior fue disuelta en 1,5 ml de piridina, se le añadieron 1 ml de agua y 0,6 ml de solución acuosa al 10% de hidróxido de tetrabutilamonio. La disolución anterior fue calentada a reflujo durante 17 horas, transcurridas las cuales se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo y HCl. Se extrajo con 4 X 25 ml de éter, los extractos combinados fueron lavados con disolución saturada de  $NaHCO_3$  y poste-

riormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió un aceite que tras purificación por cromatografía de columna, condujo a dos productos principales:

De las fracciones eluidas con hexano-éter (9:1), se obtuvieron 54,6 mg (0,098 mmoles, 23%) de un aceite amarillo que fue identificado como 4,6-dibenciloxi-2-hidroxi-2',3',4',5',6'-pentametoxibenzofenona en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2940, 1620 (C=O de 2-hidroxibenzofenona), 1590, 1470, 1415, 1380, 1300, 1175, 1110, 1070, 745 y 705;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,68, 3,70 y 3,83 (15H, 3s, 3 OCH<sub>3</sub>), 4,77 y 5,06 (2s, 2 -OCH<sub>2</sub> Ph), 6,04 (d, J=2,2Hz, H-5), 6,23 (d, J=2,2Hz, H-3), 6,93 a 7,38 (10 H, m, H aromáticos), 13,80 (s, OH-2).  $^{13}\text{C}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 60,9, 61,3, 61,4, 70,3, 70,7, 92,6, 94,7, 104,1, 107,5, 125,4, 127,1, 127,2, 127,6, 128,0, 128,3, 128,5, 128,6, 135,2, 135,7, 142,5, 144,6, 147,7, 161,8, 164,0, 165,9, 167,8, 195,4.

De las fracciones eluidas con hexano-éter (8:2), se obtuvieron 42,0 mg (0,080 mmoles, 19%, 25% con respecto al producto de partida recuperado) de un sólido blanco que fue identificado como 1,3-dibenciloxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona (X20) en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2900, 1645, 1605, 1575, 1455, 1400, 1300, 1185, 1125, 1095, 1065, 980, 810, 730 y 695;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta(\text{CDCl}_3)$  ppm 3,91, 3,97, 3,98 y 4,07 (12H, 4s, 4 OCH<sub>3</sub>), 5,07 y 5,25 (4H, 2s, 2 CH<sub>2</sub> Ph), 6,41 y 6,57 (2H, 2d, J=2,2Hz, H-2 y H-4), 7,23 a 7,55 (10H, m, H aromáticos). U.V. máx (EtOH) (log ) nm 252 (4,527), 308 (4,274), 340 (h); el espectro no sufre variación al añadir NaOMe.

Obtención de 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona (X21).

A 48 mg (0,09 mmoles) de X20, disueltos en 5 ml de acetato de etilo, se le añadieron 0,15 ml de HCl concentrado y 25 mg de Pd-C al 5%. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 3 horas, tras las cuales se filtró el catalizador a través de sílica gel, lavando ésta a continuación con acetato de etilo. El conjunto de disoluciones fue lavado con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y a continuación con agua hasta pH neutro. Purificación por cromatografía de columna eluida con benceno-acetato de etilo (9:1) y cristalización de benceno-hexano permitió obtener 23 mg (73%) de cristales amarillos, p.f. 210-213°C, de 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrametoxixantona.

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  3600-3150, 2920, 1645, 1610, 1595, 1560, 14665, 1410, 1295, 1170, 1065 y 810;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ (Acetona- $d_6$ ) ppm 3,91, 3,95, 3,96, 4,10 (12H, 4s, 4 OCH<sub>3</sub>), 6,04 (1H, s ancho, OH-3), 6,23 y 6,39 (2H, 2d, J=2,3Hz, H-2 y H-4), 13,28 (1H, s, OH-1); U.V. máx (EtOH) (log ) nm 248 (4,516), 317 (4,282), 355 (h), (EtOH+NaOMe) 252, 282, 363, (EtOH+NaOAc) 244, 250 (h), 353, (EtOH+AlCl<sub>3</sub>) 292, 343. Este último espectro no sufre variación al añadir HCl.

Obtención de 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona (X22).

Tratamiento de X21 (23 mg, 0,066 mmoles) con disolución etérea de diazometano durante 48 horas, permitió obtener 23,2 mg (0,064 mmoles, 97%) de un sólido amarillo de p.ff.(MeOH) 114-115 °C, cuya estructura de 1-hidroxi-3,5,6,7,8-pentametoxixantona (X22) fue confirmada en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. max  $\text{cm}^{-1}$  2920, 1650, 1610, 1595, 1565, 1460, 1410, 1355, 1310, 1300, 1265, 1205, 1170, 1100, 1070, 845 y 810;  $^1\text{H}$  R.M.N.  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) ppm 3,86, 3,91, 3,95, 3,96, 4,10 (15H, 5s, 5 OCH<sub>3</sub>), 6,31 y 6,42 (2H, 2d, J=2,4Hz, H-2 y H-4), 13,22 (1H, s, OH-1), UV (MeOH) max (log ) 240(h), 256 (4,26), 317 (3,93), 360(h) (la adición de NaOAc no modifica el espectro); (MeOH+NaOMe) 243, 259(h), 317; (MeOH+AlCl<sub>3</sub>) 238, 260(h), 346 (la adición de HCl no modifica el espectro)

Obtención de 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona (X35)

A 21 mg (0,058 mmoles) de X22 disueltos en 2,5 ml de piperidina, se le añadieron 1,1 ml de agua y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 22 horas. Transcurridas éstas, el crudo de reacción se vertió sobre 50 ml de hielo-HCl y se extrajo con 4 X 25 ml de diclorometano, los extractos combinados, fueron lavados con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y posteriormente con agua hasta pH neutro. Secado y eliminación del disolvente rindió un sólido amarillo que fue purificado por cromatografía de capa fina preparativa, eluida con hexano-éter (3:7) dos veces, obteniendo cuatro productos principales:

De la franja menos polar, se obtuvieron 1,2 mg (6%) de un producto identificado como X31 por comparación de sus datos con los del producto obtenido en el esquema anterior.

De una franja de polaridad algo mayor, se recuperaron 1,5 mg (7%) de producto de partida.

De la siguiente franja se obtuvieron 5,9 mg (29%) de X21, identificado por comparación de sus datos con los del producto obtenido con anterioridad.

De la franja ligeramente más polar, se obtuvieron 8,1 mg (40%) de un sólido amarillo que, cristalizado de hexano-diclorometano, dió cristales amarillos de p.f. 180-181 °C, y que fue identificado como 1,6-dihidroxi-3,5,7,8-tetrametoxixantona, en base a sus datos espectroscópicos:

I.R. máx (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3240, 2840, 1655, 1600, 1565, 1555, 1490, 1460, 1320, 1300, 1210, 1190, 1160, 1130, 1050, 900, 810, 800 y 755;  $^1\text{H}$  R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,85, 3,95, 3,99 y 4,01 (12H, 4s, 4  $\text{OCH}_3$ ), 6,29 (1H, d,  $J=1,8\text{Hz}$ , H-2), 6,40 (1H, d,  $J=1,8\text{Hz}$ , H-4), 6,48 (1H, s ancho, OH-6), 13,30 (1H, s, OH-1); UV máx (MeOH) nm (log ) 211, 252 (4,12), 278(h), 320 (4,23), 358(h); (MeOH+NaOMe) 217, 244, 263(h), 367; (MeOH+NaOAc) 232, 244(h), 368; (MeOH+ $\text{AlCl}_3$ ) 206, 225 (h), 265, 284 (h), 349, 404 (h). Este último espectro no sufre variación al añadir HCl.

## BIBLIOGRAFIA

- AIAIRES, D.C. y DENNEY, R.C.; *J. Chem. Soc.*, 4506 (1961).
- AP&PSIMON, J.; "The total synthesis of natural products", Vol. 1 (Ed. Wiley), (1973).
- AREBENDS, P. y HELBOE, P.; *Acta Chem. Scand.*, 26, 4180 (1970).
- AREBENDS, P., HELBOE, P. y MOLLER, J.; *Org. Mass Spectrom.*, 7, 667 (1973).
- ASASAHINA, Y. y TANASE, Y.; *C.A.*, 34, 7906 (1940).
- ATKINSON, J.E., GUPTA, P. y LEWIS, J.R.; *Tetrahedron*, 24, 1507 (1968).
- ATKINSON, J.E. y LEWIS, J.R.; *J. Chem. Soc. (C)*, 281 (1969).
- BACACON, R.G.R. y STEWARD, O.J.; *J. Chem. Soc.*, 4953 (1965).
- BARAKER, W.J.; *J. Chem. Soc.*, 662 (1941).
- BARBARCLOUGH, D., LOCKSLEY, H.D., SCHEINMANN, F., TAVEIRA MAGALHAES, M. y GOTTLIEB, O.R.; *J. Chem. Soc. (C)*, 603 (1970).
- BARBARTON, D.H.R. y Scott, A.I.; *J. Chem. Soc.*, 1767 (1958).
- BARBARTON, D. y OLLIS, W.D.; "Comprehensive Organic Chemistry", (Ed. Pergamon Press) (1979).
- BATITTERHAM, T.J. y HIGHET, R.J.; *Austr. J. Chem.*, 17, 428 (1964).
- BAW; *J. Indian Chem. Soc.*, 3, 104 (1926)
- BENNINGTON, F., MORIN, R.D. y CLARK, L.C.; *J. Org. Chem.*, 20, 102 (1955).
- BHATTACHARYA, S.K., GHOSAL, S., CHAUDHURI, R.K. y SANYAL, A.K.; *J. Pharm. Sci.*, 61, 1838 (1972).
- BORRROWSKI, B.; *Planta Med.*, 8, 95 (1960).
- BOWIE, J.H. y WHITE, P.Y.; *J. Chem. Soc. (B)*, 89 (1969).



- BROSSI, A., PADAM, N.S. Y TAKAGASHI, K.; *Hel. Chim. Acta*, 66, 795 (1983).
- BÜCHI, G., FOULKES, D.M., KURONO, M. Y COL.; *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 6745 (1967).
- BURLING, E.D., JEFFERSON, A. Y SCHEINMANN, F.; *Tetrahedron*, 21, 2653 (1965).
- BURWELL, Jr, ROBERT, L., LLOYD, M.E. Y ALFRED D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4570 (1953).
- BURWELL, Jr, ROBERT, L. Y ALFRED D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2766 (1955).
- CARBON, J.A. Y FOSBICK, L.S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 1504 (1956).
- CARDONA, M.L. Y SECANE, E.; *J. Nat. Prod.*, 45, 134 (1982).
- CARPENTER, I., LOCKSLEY, H.D., Y SCHEINMANN, F.; *Phytochemistry*, 8, 2013 (1969).
- CARPENTER, P.D., PEESAPATI, V. Y PROCTOR, G.R.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 103 (1979).
- COHEN, T., DIETZ, A.G. Y MISER, J.R.; *J. Org. Chem.*, 42, 2053 (1977).
- CHAUDHURI, R.K. Y GHOSAL, S.; *Phytochemistry*, 10, 2425 (1971).
- CHAUDHURI, R.K. Y GHOSAL, S.; *J. Pharm. Sci.*, 64, 888 (1975).
- CHAUDHURI, R.K., ZYNAKOWSKI, F. Y FRAHM; *Tetrahedron*, 34, 1837 (1978).
- CHAUDHURI, R.K. Y FRAHM; *Tetrahedron*, 35, 2035 (1979).
- CHRISTEN, H.R.; "Fundamentos de Química Orgánica" (Ed. Alhambra), pg.727 (1983).
- DAINS, MALLEIS, MEYERS; *J. Am. Chem. Soc.*, 35, 971 (1913).
- DALLACKER, F. Y DAMO, Z.; *Chem. Ber.*, 102, 2414 (1964).
- DAVIES, J.S.H., SCHEINMANN, F. Y SUSCHITZKY, H.; *J. Org. Chem.*, 23, 307 (1958).
- DEAN, F.M.; "Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds", (Ed. Butterwoths, London) (1963).

- DEEMAN, F.M., GOODCHILD, J. y COL.; *Tetrahedron Lett.*, 35, 4153 (1966).
- DEE BARROS CORREA, D., FONSECA E SILVA, L.G., GOTTLIEB, O.R. y JANOS GONÇALVES, S.; *Phytochemistry*, 9, 447 (1970).
- DEE 'TAR, D.F. y KOSUGE, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 6072 (1958).
- DEERIBENTSEVA, N.A., MISHENKOVA, E.L. y GARAGULYA; *Mikrobiol. Zn. (Kiev)*, 34, 768 (1972).
- DEESAI, B.M., DESAI, P.R. y DESAI, R.D.; *J. Indian Chem. Soc.*, 37, 53 (1960).
- Dictionary of Organic Compounds*, (4 ed.), pg. 1132 (1965)
- ELGGWERO, J., JACQUIER, R. y MARZIN, C.; *Bull. Soc. Chim. France*, 3005, (1967)
- ELLIS, R.C., WHALLEY, W.B. y BALL, K.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1377 (1976).
- FESGL, "Spot test in Organic Analysis", (Ed. Elsevier, 7 ed.) pg. 576 (1966).
- FERRERIRA, G.A.L., GOTTLIEB, O.R. y LINS MESQUITA, A.A.; *Phytochemistry*, 11, 1512 (1972).
- FIINDLAY, J.W.A., GUPTA, P. y LEWIS, J.R.; *Chem. Comm.*, 206 (1969).
- FIINNEGAN, R.A. y BACHMAN, P.L.; *J. Pharm. Sci.*, 54, 633 (1965).
- FIINNEGAN, R.A. y MERKEL, K.E.; *J. Pharm. Sci.*, 66, 884 (1977).
- FIINNEGAN, R.A. y PATEL, J.K.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1896 (1972).
- FITZPATRICK, L., SALA, T. y SARGENT, M.V.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 85 (1980).
- FREEMAN, S.K.; "Interpretative Spectroscopy", (Ed. Reinhold Publishing Corporation, USA) (1965).
- GEISSMAN, T.A. y MOJE, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5765 (1951).
- GHSAL, S., BANERJEE, S., BALLAVA, R., CHAUHAN, P.S., y SRIVASTAVA, R.S.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 740 (1977).
- GHSAL, S. y CHAUDHURI, R.K.; *Phytochemistry*, 12, 2035 (1973).

- GHOSAL, S., CHAUDHURI, R.K. y MARKHAM, K.R.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2538 (1974).
- GHOSAL, S., SHARMA, P.V. y CHAUDHURI, R.K.; *Phytochemistry*, 14, 2671 (1975).
- GHOSAL, S., JAISWAL, D.K. y BISWAS, K.; *Phytochemistry*, 17, 2119 (1978).
- GILMAN y BLATT, "Organic Synthesis Collective", (Ed. John Wiley, 2 ed.) Vol. 1, pg. 170 (1965).
- GODFREY, I.M. y SARGENT, M.V.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1353 (1974).
- GOLDBERG, A.A. y WRAGG, A.H.; *J. Chem. Soc.*, 4227 (1958). (1)
- GOLDBERG, A.A. y WRAGG, A.H.; *J. Chem. Soc.*, 4234 (1958). (2)
- GOTTLIEB, O.R., TAVEIRA, M., CAMEY, M. y COL.; *Tetrahedron*, 22, 1777 (1966).
- GOTTLIEB, O.R.; *Phytochemistry*, 7, 411 (1968).
- GOTTLIEB, O.R., LINS MESQUITA, A.A., OLIVEIRA, G.G. y TEZEIRA DEMELO, M.; *Phytochemistry*, 9, 2537 (1970).
- GOTTLIEB, O.R., LINS MESQUITA, A.A. y NAGEN, T.J.; *Phytochemistry*, 10, 2253 (1971).
- GRANOTH, I. y POWNALL, H.J.; *J. Org. Chem.*, 40, 2088 (1975)
- GRANOTH, I., SEGALL, A. y KALIR, A.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1972 (1972)
- GROVER, P.K, SHAH, G.D. y SHAH, R.D.; *J. Chem. Soc.*, 3982 (1955)
- GROVER, P.K, SHAH, G.D. y SHAH, R.D.; *J. Sci. Ind. Res.*, 15B, 629 (1956)
- GUTEKUNST, GRAG; *J. Am. Chem. Soc.*, 44, 1742 (1922)
- GUYOT, M. y MENTZER, CH.; *Bull. Soc. Chim. France*, 2558 (1965).
- HARBONE, J.B.; "Comparative Biochemistry of the Flavonoids", (Ed. Academic Press. London and New York) (1967).
- HAYNES, L.J. y TAYLOR, D.R.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1685 (1966).
- HENDRICKSON, J.B., RAMSAY, M.V.J. y KELLY, T.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6834 (1972).

- HEENNE, A.L. y TEDDER, J.M.; *J. Chem. Soc.*, 3628 (1953).
- HILL, R.A., CARTER, R.H. y SANNTON, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*; 2570 (1981).
- HOLLTON, D.M. y MURPHY, D.; *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 2*, 1185 (1979).
- IRRIGO, A.C., SANZ, V. y SBOANE, E.; *An. Quim. (C)*, 81, 116 (1985).
- JACKSON, B.C, LOCKSLEY, H.D. y SCHEINMANN, F.; *J. Chem. Soc. (C)*, 785 (1967).
- JACKSON, B, LOCKSLEY, H.D., MOOR, I. y SCHEINMANN, F.; *J. Chem. Soc. (C)*, 2579 (1968).
- JAIN, A.C., LAL, P. y SESHADRI, T.R.; *Tetrahedron*, 25, 283 (1969).
- JUBIER, A., ANDRIEU, J. y RESPLANDY, A.; *Bull. Soc. Chim. France*, 3617 (1970).
- KASIBEKAR, A.B. y HOSANGADI, B.D.; *Indian J. Chem.*, 8, 1059, (1970).
- KEEINAN, .E. y MAZAR, Y.; *J. Org. Chem.*, 43, 1020 (1978).
- KINIGHT, .J.A., ROBERTS, J.C. Y PATRICK, R.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1308 (1966).
- KRUMHOLTZ, P. y STETTINER, H.M.A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3035 (1949).
- LEWIS, J.R. y WARRINGTON, B.H.; *J. Chem. Soc.*, 5074 (1964).
- LINDLEY, J.; *Tetrahedron*, 40, 1433 (1984)
- LINS MESQUITA, A.A., ALVES DE LIMA, R. y GOTTLIEB, O.R.; *Phytochemistry*, 11, 2307 (1972).
- LINS MESQUITA, A.A., DE BARROS CORREA, D., GOTTLIEB, O.R. y TAVEIRA MAGALHAES; *Anal. Chim. Acta*, 42, 311 (1968).
- LOCKSLEY, H.D., MOORE, I. y SCHEIMANN, F.; *J. Chem. Soc. (C)*, 430 (1966).
- LOCKSLEY, H.D., QUILLINANN, A.J. y SCHEIMANN, F.; *Chem. Com.*, 1505 (1969).
- LOCKSLEY, H.D. y MURRAY, I.G.; *J. Chem. Soc. (C)*, 392 (1970).

- LOCKSLEY, H.D. y MURRAY, I.G.; *Phytochemistry*, 10, 3179 (1971).  
(1)
- LOCKSLEY, H.D. y MURRAY, I.G.; *J. Chem. Soc. (C)*, 1332 (1971).  
(2)
- MABRY, T.J., MARKHAM, K.R. y THOMAS, M.B.; "The systematic Identification of Flavonoids" (Ed. Springer-Verlag, New York-Heidelberg-Berlin) (1970).
- MARKHAM, K.R.; *Tetrahedron*, 21, 3687 (1965).
- MARTIN, R., MARCKS, H.C., WISHINSKY, H. y LANZILOTTI, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 623 (1946).
- MARTIN, R.H., DEFAY, N., GEERTS-EVRARD, F., GIVEN, P.H., JONES, J.R. y WEDEL, R.W.; *Tetrahedron*, 21, 1833 (1965)
- MASSICOT, J., MARTHE, J.P. y HEITZ, S.; *Bull. Soc. Chim. France*, 2712 (1963).
- MATHIESON, D.W.; "Interpretation of Organic Spectra", (Ed. Academic Press Inc.), London (1965).
- MAYER, W. y FIKENTSCHER, R.; *Chem. Ber.*, 89, 511 (1956).
- MAYER, W. y FIKENTSCHER, R.; *Chem. Ber.*, 91, 1536 (1958).
- MCKILLOP, A., FIAND, J.C. y HOG, R.P.; *Tetrahedron*, 30, 1379 (1974).
- MC.OMIE, J.F.W., WATTS, M.L. y COL.; *Tetrahedron*, 24, 2289 (1968).
- MEHTA, V.K. y PATEL, S.R.; *J. Ind. Chem. Soc.*, 36, 99 (1959).
- METE, G.; *Synthesis*, 612 (1972).
- MIRANDA, M.A.; *Tetrahedron*, 1523 (1982).
- MUCHELI, M.V.R. y KUDAV, N.A.; *Chem. Ind.*, 31 (1985).
- MÜLLER, P., VENAKIS T. y EUGSTER, C.H.; *Helv. Chim. Acta*, 62, 2350, (1979).
- NEVREKAR, N.B., LELE, S.V., MUCHELI, M.V.R. y KUDAV, N.A.; *Chem. Ind., (London)*, 479 (1983).
- NIKAIIDO, M. y ASLANIAN, R. y col.; *J. Org. Chem.*, 49, 4740 (1984)
- NISHICAWA, H. y ROBINSON, R.; *J. Chem. Soc.*, 121, 839 (1922)

- OGIHIINO, T. y MOCHIZUKI, K.; *Chem. Lett.*, 443 (1979).
- OLJAIANIYI, A.A., POWELL, J.W. y WHALLEY, W.B.; *J. Chem. Soc Perkin Trans I*, 179 (1973)
- PAQAQUETTE, L.A.; *Tetrahedron Lett.*, 2103 (1965).
- PAERRRA, M., "Tesis doctoral", Valencia (1986).
- PAARRRA, M., PICHER, M.T., SEOANE, E. y TORTAJADA, A.; *J. Nat. Prod.*, 47, 123 (1984).
- PAARRRA, M., PICHER, M.T., SEOANE, E. y TORTAJADA, A.; *J. Nat. Prod.*, 48, 998 (1985).
- PAARRRA, M., SEOANE, E. y TORTAJADA, A.; *J. Nat. Prod.*, 47, 868 (1984).
- PAAVIA, LANPMAN y KRIZ; "Química Orgánica experimental", (Ed. Eunibar) pg. 308 (1978).
- PEEDDERSEN, E.B.; *Synthesis*, 3, 180 (1977). C.A. 87, 39404f.
- PIILLAI, R.K.M., NAIKSATAM, P., JONHSON, F., RAJAGOPALAN, R. y WATTS, P.C.; *J. Org. Chem.*, 51, 717 (1986).
- PYFARRE, K., SESHADRI, T.R.; *J. Sci. Ind. Res.*, 33, 295 (1974).
- QUILLINANN, A.J. y SCHEINMANN, F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1382 (1972).
- QUILLINANN, A.J. y SCHEINMANN, F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1329 (1973).
- QUILLINANN, A.J. y SCHEINMANN, F.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 241 (1975).
- RAO, C.N.; "Espectroscopia ultravioleta y visible", (Ed. Alhambra) (1970).
- RHIVILLE, P., MASSICOT, J., GUYOT y PLOUVIER, V; *Phytochemistry*, 8, 1533 (1969)
- ROBERTS, J.C.; *Chem. Rev.*, 61, 591 (1961).
- ROYER, R., BUISSON, J.P., DENERSEMAN, P. y LECHARTIER, J.P.; *Bull. Soc. Chim. France*, 2792 (1969).
- ROYER, R., DENERSEMAN, P. y LECHARTIER, J.P.; *Bull. Soc. Chim. France*, 1707 (1971).

- SARGENT, M.V.; *J. Chem. Soc. Perkin trans. I*, 403 (1982).
- SAWA, Y.K., TSUJI, N. y MAEDA, S.; *Tetrahedron*, 15, 154 (1961).
- SCHAAF y LABOUCHERE; *Helv. Chim. Acta*, 7, 359 (1924).
- SCHEINMANN, F.; *Tetrahedron*, 18, 853 (1962).
- SCHIFF, PELLIZARI; *Liebigs Annalen der Chemie*, 221, 369 (1883).
- SCOTT, A.I., PIKE, D.G., RYAN, J.J. y GUILFORD, H; *Tetrahedron*, 27, 3050 (1971).
- SIMONEAU, B. y BRASSARD, P.; *J. Chem. Soc. Perkin trans. I*, 1507 (1984).
- SOLIMAN, H.; *C.A.*, 78: P 102024p (1973).
- SOMANATHAN, R. y SULTANBAWA, M.U.S.; *J. Chem. Soc. Perkin trans. I*, 1935 (1972).
- STOUT, G.H. y BAKENHOL, W.J.; *Tetrahedron*, 25, 1947 (1969) (1).
- STOUT, G.H., CHRISTENSEN, E.N., BAKENHOL, W.J. y STEVENS, K.L.; *Tetrahedron*, 25, 1961 (1969) (2).
- SULLIVAN, G., STILES, F.D. y ROSLER, K.H.A.; *J. Pharm. Sci.*, 66, 828 (1977).
- SULTANBAWA, M.U.S.; *Tetrahedron*, 36, 1465 (1980).
- SUNDHOLM, E.G.; *Tetrahedron*, 33, 991 (1976).
- TANASE, Y.; *J. Pharm. Soc. Jap.*, 61, 341 (1941).
- URRY, W.H., TRECKER, D.J. y HARTZLER, H.D.; *J. Org. Chem.*, 29, 1663 (1964).
- VERMES, B., SELIGMANN, O. y WAGNER, H.; *Helv. Chim. Acta*, 68, 2359 (1985).
- VOGEL; "A text-book of Practical Organic Chemistry", (Ed. Logman) pg. 192 (1972).
- VOWINKEL, E.; *Chem. Ber.*, 95, 2997 (1962).
- WATANABE, Y., MITSUDO, T., YAMASHITA, M. y TAKEGAMI, T; *Bull. Chem. Soc. Japan*, 48, 1478 (1975).
- WILLIAMS, K.I.H., CRENER, S.E.; KENT, F.W., SEHM, E.J. y TARBELL, D.S; *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3982 (1960).

- WILLIAMS, A.L., KINNEY, R.E. y BRIDGERR, F.; *J. Org. Chem.*, 32, 2501 (1967).
- WITTNER, F.B. y RAIFORD, L.C.; *J. Org. Chem.*, 10, 527 (1945).
- WOJCFROM, M.L., KONISTRY, F., FRAENKEL, G., LOOKER, J.H. y DICKEY, E.E.; *J. Org. Chem.*, 29, 692 (1964).
- WOJCFROM, M.L., KONISTRY, F. y LOOKER, J.H.; *J. Org. Chem.*, 30, 144 (1965)..



Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la fecha, acordó otorgar, por unanimidad, a esta Tesis doctoral de D. Salvador Gil Grau la calificación de APTO "cum laude"

Valencia, a 5 de marzo de 1978

El Secretario,

El Presidente



*Manfont Rom*

*[Signature]*