

Tesis de Posgrado

Síntesis de flavonoles

Schopflocher, Nicolás G.

1953

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Química de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Schopflocher, Nicolás G.. (1953). Síntesis de flavonoles. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0740_Schopflocher.pdf

Cita tipo Chicago:

Schopflocher, Nicolás G.. "Síntesis de flavonoles". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1953.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0740_Schopflocher.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

SINTESIS DE FLAVONLES

por

Nicolás G. Schopflocher

El presente trabajo trata sobre la síntesis de un cierto número de flavonoles empleando el método de Kuhn y Loew. También se ha aplicado dicho método a la síntesis de una flavona. El método de Kuhn y Loew es una modificación del método de Robinson y consiste en condensar una omega-benzoiloxiacetofenona con un anhídrido de ácido aromático empleando como catalizador básico la trietilamina. Para interiorizarnos con dicho método hemos sintetizado la galangina, 7-hidroxi-4'-metoxiflavonol e isoramnetina obteniendo dichos flavonoles con buen rendimiento.

A continuación se sintetizó por primera vez la ombuina; un nuevo flavonol que fué hallado en forma de glucósido (ombuósido) en las hojas del ombú. Se obtuvo satisfactoriamente dicho flavonol que resultó idéntico a la ombuina natural obtenida por hidrólisis del ombuósido.

Para conocer mejor los flavonoles que poseen un grupo metoxilo en el carbono 4' y un grupo hidroxilo en el carbono 3' (estructura correspondiente a la isovainillina) se han sintetizado 3 nuevos flavonoles que poseen ésta estructura y son la 4'-metilquercetina; 4',5,7-trimetilquercetina y 3',7-hidroxi-4'-metoxiflavonol.

Finalmente se ha deseado saber si el

método de Kuhn y Loew puede aplicarse a la síntesis de flavonas. A tal efecto hemos sintetizado la 7-hidroxiflavona pero se obtuvo en menor rendimiento que empleando el método de Robinson.

Para la preparación de los flavonoles se emplearon sin inconveniente los acetilderivados de los anhídridos de los ácidos aromáticos hidroxilados en lugar de los benzoilderivados como se hizo hasta ahora. También se han preparado los siguientes nuevos derivados de los ácidos vainílico e isovainílico: El cloruro del ácido acetilisovainílico, el anhídrido del ácido acetilvainílico y el anhídrido del ácido acetilisovainílico,

N. J. Hopfloe

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

**Síntesis de
Flavonoides**

Tesis: 740

Tesis para optar al título
de Doctor en Química

por Nicolás G. Schopflecher

Cátedra de Química Orgánica II. Curso

1965

PADRINO DE TESIS:

Dr. Venancio Deulefeu

AGRADEZCO al Dr.V.Deulofeu por su constante y valiosa colaboración,

Al Dr.A.O.M.Steppani por su hospitalidad al permitir que parte de este trabajo se realice en la cátedra de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Médicas

A la Dra.B.Berinzaghi y al Dr. D.Bassi por las determinaciones efectuadas

A los Dres.J.O.Dafurrari y J.A. Brieux por su útil asesoramiento.

SINTESIS DE FLAVONOLAS

Los estudios químicos de la madera, hojas y frutos del ombú (*Phytolacca dioica* L.) son aun limitados. En el siglo pasado, Balland⁽¹⁾ analizó los frutos del ombú encontrando azúcares reductores y no reductores, gomas y aceites esenciales. Describió también un ácido fitoláctico que había sido ya encontrado anteriormente por Terrell⁽²⁾. Bruschi⁽³⁾ señaló que además de azúcares se encontraban saponinas. Dominguez⁽⁴⁾, analizando maderas de árboles argentinos da los siguientes datos para la madera del ombú:

	Humedad	Extracto seco	Tanoides	No tanoides	Insoluble
% de materia húmeda	9,06%	3,048%	0,898%	2,15%	87,9%
% de materia seca	-	3,35 %	0,99 %	2,39%	96,65%

Tanoides % de extracto seco: 29,46%

El autor incluye bajo tanoides el conjunto de sustancias capaces de curtir la piel.

El mismo autor demostró en otro trabajo⁽⁵⁾ la presencia de azúcares reductores y de saponinas en las hojas del ombú. Arreguine⁽⁶⁾ aisló sacarosa de los frutos y Reichert⁽⁷⁾ aisló saponinas de las hojas que resultaron tóxicas para ciertas especies animales.

En las Filipinas, donde se ha aclimatado el ombú, A. Valenzuela y P. J. Nester⁽⁸⁾ han realizado el análisis de las hojas que a tal efecto fueron secadas al aire. Obtuvieron los siguientes resultados:

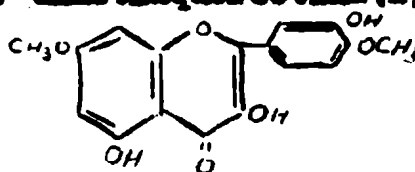
Humedad	Proteínas N x 6,85	Extracto ete- reo (grasas)	Fibra cruda	Hidrato de car- bono (por difer.)
3,04%	21,69%	2,93%	9,05%	61,64%
	Ceniza	Sacarosa	Azúcares reductores	Cal/100 gr
	1,28%	-	-	570,31

La toxicidad para ciertas especies animales de las hojas y frutos del cambú fué también estudiada por D.G. Steyn⁽⁹⁾.

Cierto tiempo atrás, E. Hug al preparar extrac-
tos acuosos de las hojas del cambú para estudios farmacoló-
gicos observó que los mismos daban por estacionamiento una
cantidad relativamente abundante de agujas amarillas. Esta
observación fué mencionada por G.B. Marini Bettolo, V. Deulofeu
y E. Hug en una nota previa⁽¹⁰⁾.

Los mismos autores estudiaron dichas agujas⁽¹¹⁾
encontrándose que se podía separar de ellas un nuevo glucó-
sido flavonólico que se designó con el nombre de cambúsidp.
Este glucósido producía por hidrólisis una molécula de un
nuevo flavonol para el cual se propuso el nombre de cambuina,
una molécula de glucosa y una molécula de ramosa.

La cambuina fué identificada por los mismos au-
tores como una 3',7-dimetilquercetina (I)

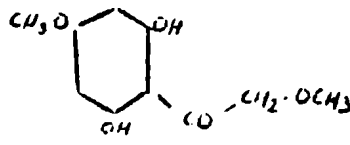


(I)

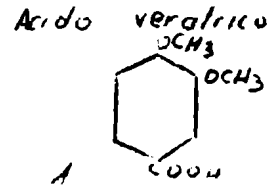
Se demostró de que se trataba de una quercetina metilada pues por demetilación de dicho flavonol que fué identificado por su punto de fusión y por transformación en un pentaacetilárido. Además, metilando a fondo la embuina con sulfato de metilo en acetona, en presencia de carbonato de potasio se obtuvo 3,3',4',5,7-pentametilquercetina como se comprobó por comparación con un preparado auténtico.

Por metilación con yoduro de metilo de la embuina se obtuvo 3,3',4',7-tetrametilquercetina que se comprobó por comparación con un preparado auténtico. Esto demuestra que el grupo hidroxilo del carbono 5 se halla libre. Por etilación de la embuina con sulfato de etilo en acetona en presencia de carbonato de potasio se obtiene 3,4',5-trietilambuina la cual por degradación alcalina da el ácido 3-etoxi-4-metoxi benzoico que fué identificado por no dar depresión del punto de fusión de un preparado auténtico. El aislamiento de este ácido mostró que uno de los grupos metoxilos está unido al carbono 4'. Se pudo además demostrar que el otro grupo metoxilo tiene que encontrarse en el carbono 7, pues como ya se indicó, el hidroxilo del carbono 5 está libre y el del carbono 3 se halla unido a la rutina, hecho que fué demostrado como se indicará mas abajo.

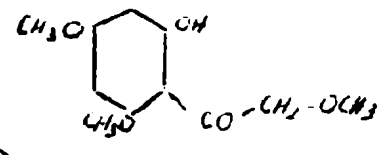
Estas reacciones, que permitieron establecer la estructura de la embuina se muestran esquemáticamente en la página 4.



2,4-hidroxil-6-metoksifloracetofenona

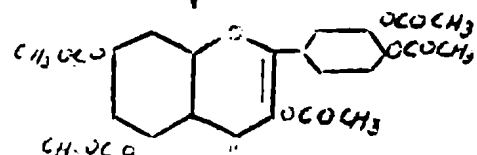
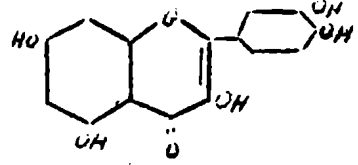


1



2 hidroxi-4,6,8-trimetoksifloracetofenona

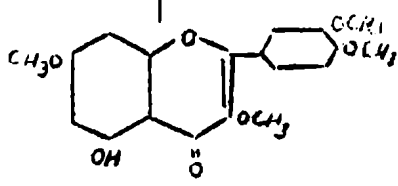
QUERCETINA



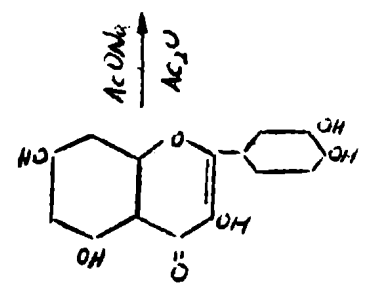
Pentaacetilquercetina

Hidrolisis
alcalina

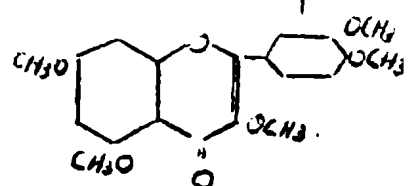
Hidrolisis
alcalina



Tetrametil
quercelina



Quercelina

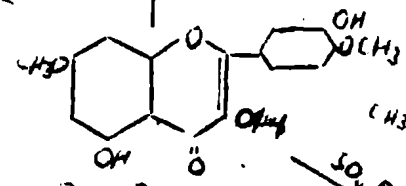


Pentametil
quercelina

Ac₂O
↑
AcOH

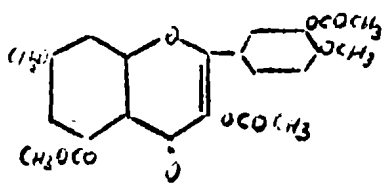
ICH₃
H₂SO₄

SO₃H₂

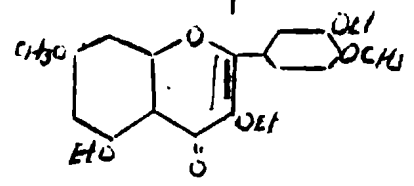
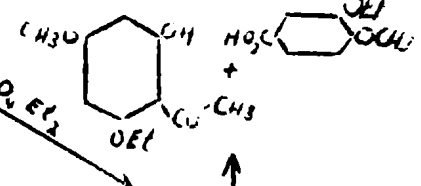


OMBUINA

Ac₂O
↓
AcOH



Acetilombuina

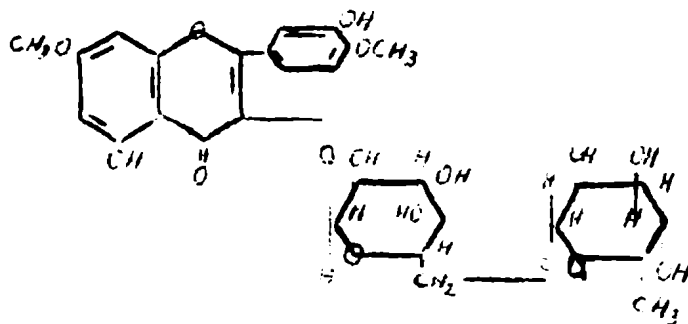


Etilombuina

Posteriormente, V. Deulofeu, B. Neir y E. Hug⁽¹⁸⁾ demostraron por el método de cromatografía en papel que por hidrólisis suave con ácido acético del ombuósido se obtienen manchas correspondientes a glucosa, ramosa y una mancha que comparada con una de rutinosa mostró que se trataba de este disacárido.

Resultó entonces que el ombuósido es un glucósido de la rutinosa con la ombuina. La unión se realiza con la ombuina en el hidroxilo del carbono 3 como ya lo habían demostrado G. B. Marini Bettolo, V. Deulofeu y E. Hug⁽¹¹⁾ por metilación a fondo del glucósido con sulfato de metilo empleando el método de Seshadri⁽¹⁵⁾. La hidrólisis del producto de metilación permite aislar 5',4',5,7-tetrametilquercetina lo cual demuestra que la ombuina posee un hidroxilo libre en el carbono 3 al que está unido la rutinosa.

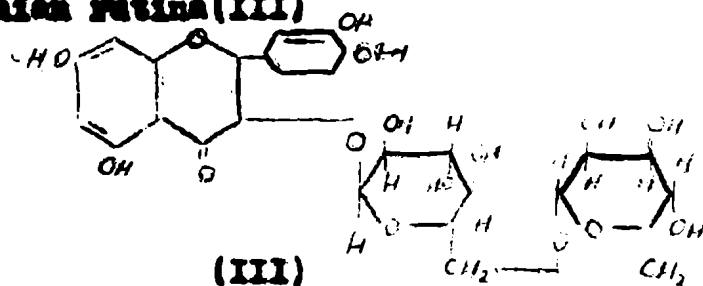
De todos estos resultados puede deducirse que ombuósido resulta ser una rutina metilada en los carbonos 4' y 7 de la molécula de quercetina (II).



(II)

Debe mencionarse que en este sentido hay una duda pues ni en el caso de la rutina ni de la ambuina es evidente si la unión entre la rutinosa y el flavonol es alfa o beta. En ambos casos, a juzgar por su poder rotatorio, esta unión parece ser del mismo tipo pues el ambúcido tiene en piridina un poder rotatorio de $[\alpha]_D^{20} = -45,0$ según G.B. Marini Bettolo, V. Deulofeu y E. Hag ⁽¹¹⁾ mientras que la rutina con tres moléculas de agua de cristalización da en piridina un poder rotatorio de $[\alpha]_D^{20} = -55,0$ que permite calcular para la rutina anhidra: $[\alpha]_D^{20} = -56,1$ ⁽¹⁴⁾.

En las aguas madres de preparación del ambúcido, los autores mencionados señalaron la presencia de otro glucósido que por hidrólisis daba una molécula de quercetina, una molécula de glucosa y una molécula de ramosa. Este glucósido no pudo aislarse al estado puro por cristalización fraccionada. Sin embargo, empleando el método de cromatografía en papel, V. Deulofeu, B. Neir y E. Hag ⁽¹²⁾ pudieron demostrar que los cristales residuales de la preparación de ambúcido contenían rutina (III)

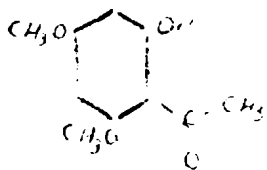


Como la otra mancha encontrada en el cromatograma correspondía al ambúcido, se deduce que en las hojas del ambú no se encuentran otros glucósidos que los ya mencionados.

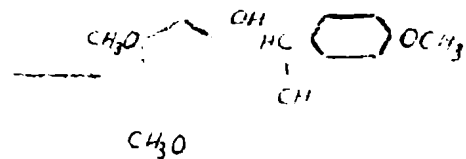
A pesar de no existir dudas sobre la estructura de la embuina se consideró de interés efectuar su síntesis para asegurar de un modo concluyente su estructura.

Para la síntesis de flavonoles se conocen distintos métodos. Mencionaremos primero los dos más importantes, son ellos los de v. Kostanecki y R. Robinson. Ambos autores emplean una orto-hidroxiacetofenona condensándola; el primero con un aldehído aromático y el segundo, empleando una orto-hidroxiacetofenona omega-sustituída, con un anhídrido de ácido aromático.

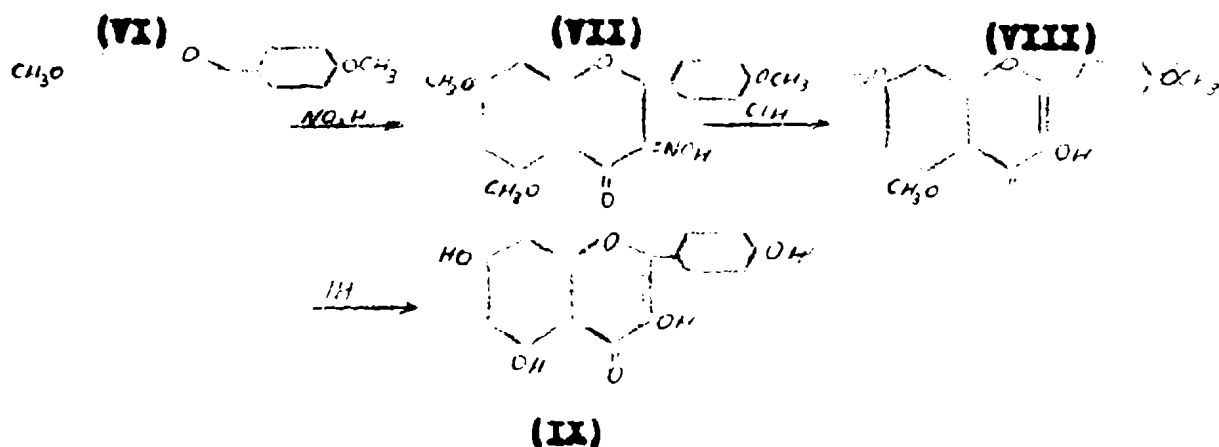
Para ejemplificar el método de v. Kostanecki indiquemos la síntesis del kempferol (15). Se parte de la 2-hidroxi-4,6-metoxifloraacetofenona (IV) que se condensa en medio alcohólico con aldehído anísico por acción de hidróxido de sodio al 50% obteniéndose una cetona del tipo de la calceona (V). Esta, hervida con ácido sulfúrico en medio alcohólico da la trimetoxiflavonona (VI), cuya solución alcohólica tratada con ácido nítrico da el isonitrosoderivado (VII), el cual, hervido con ácido clorhídrico diluido da un trimetoxiflavenol (VIII). Este se demetila con ácido yodhídrico obteniendo el kempferol (IX).



(IV)

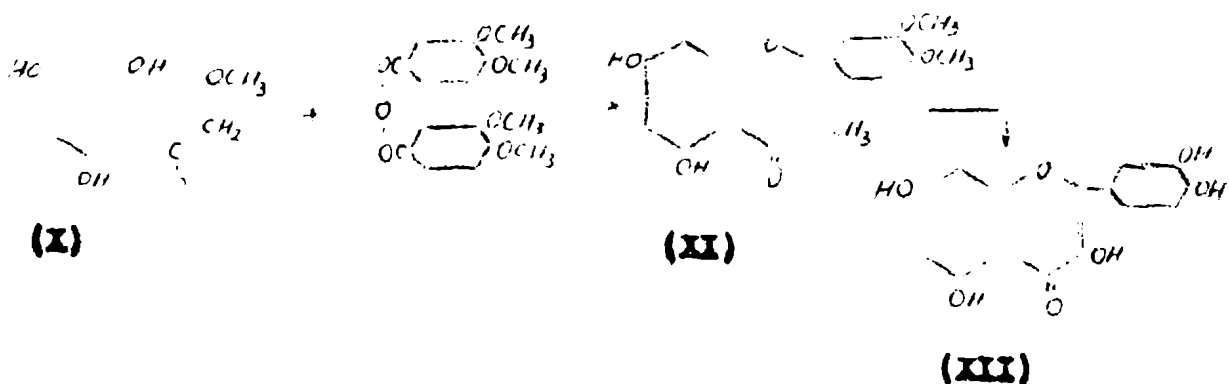


(V)

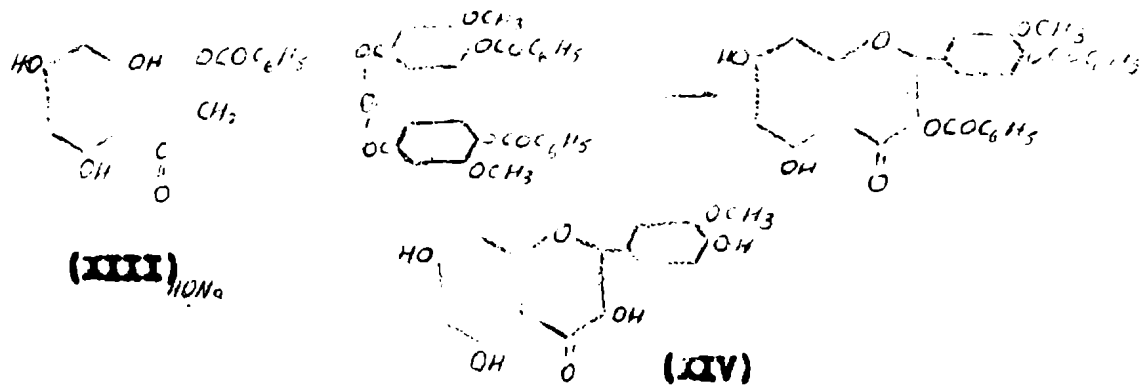


Por el mismo método, v. Kostanecki sintetizó entre otras, la quercetina, usando en lugar de ácido nítrico, el nitrito de amilo para obtener el isonitrosoderivado.

R. Robinson emplea también, como ya se indicó, una orto-hidroxiacetofenona, con un sustituyente en la posición omega. Este sustituyente fue al principio el grupo metoxilo para emplearse mas tarde el grupo bencilo que simplifica el método por ser de más fácil eliminación. La orto-hidroxiacetofenona omega-sustituida se condensa con un anhídrido de ácido aromático en presencia de la sal del magnesio de ácido. Como ejemplo citaremos la síntesis de quercetina (16) para lo cual se condensa omega-metoxifloracetofenona (X) con anhídrido verátrico en presencia de veratrato de sodio obteniéndose la trimetilquercetina (XI) que por destilación con ácido yodhídrico da la quercetina (XII)

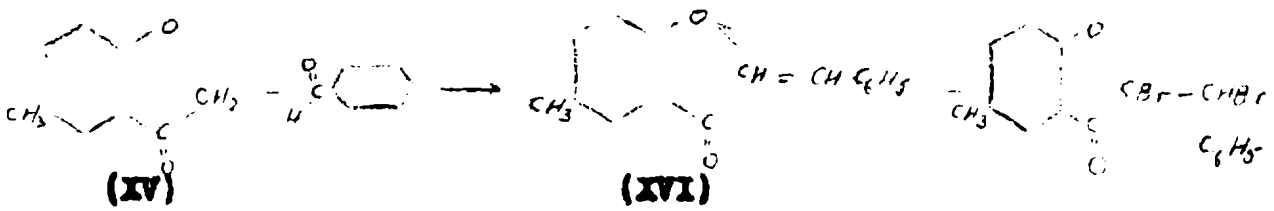


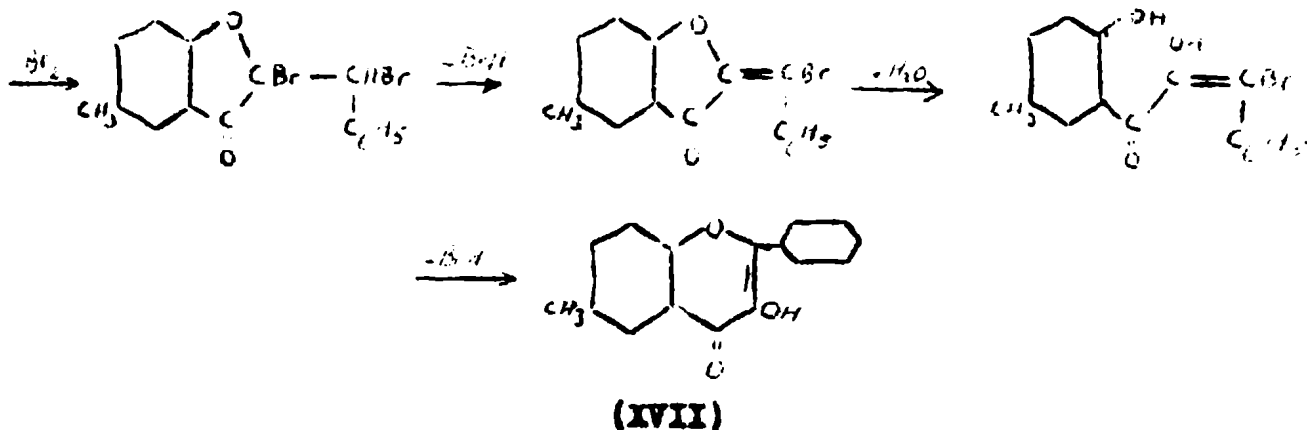
Como ejemplo de síntesis por el método de Robinson usando una orto-hidroxi-omega-benziloxiacetofenona citaremos la síntesis de la isocoumatina⁽¹⁸⁾ que se obtiene condensando la omega-benziloxifloracetofenona (XIII) con el anhídrido benzilvanílico. El producto da por hidrólisis el flavonol buscado (XIV).



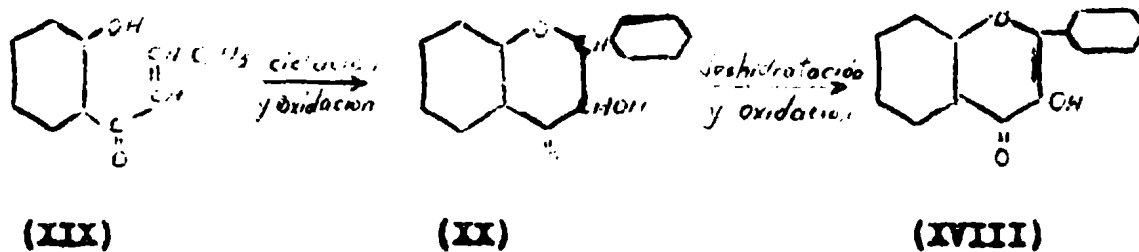
Los métodos de síntesis de flavonoles de menor importancia son:

El de Anvers y Müller⁽¹⁷⁾ que parten de una cumarona que condensan con un aldehído aromático bromado luego la benzalcumarona obtenida. El dibromoderivado por tratamiento con álcali da el flavonol. Por ejemplo: Agregando a la solución alcohólica de 4-metil-cumarona (XV) benzaldehído y unas gotas de ácido clorhídrico se forma la 4-metil-benzalcumarona cuya dibromoderivado se obtiene por agregado de una solución clorofórmica de bromo. Hirviendo este compuesto con potasa alcohólica se obtiene el 6-metilflavonol (XVII) interpretándose las reacciones como sigue:





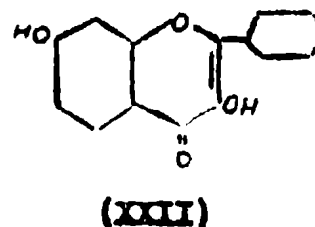
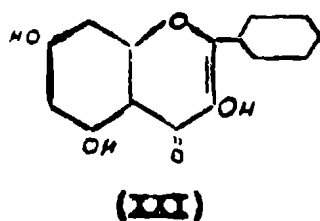
Oyamada y Marakami⁽¹⁹⁾ obtienen flavonoles oxidando una orto-hidroxicalcona con agua oxigenada en medio alcalino. Por ejemplo, en la síntesis del flavonol (XVIII), se parte de la orto-hidroxicalcona (XIX) obteniéndose a lado del flavonol, dehidraflavonol (XX). Una posible interpretación de esta reacción sería:



Kuhn y Lowy⁽²⁰⁾ han modificado el método de Robinson introduciendo unas simplificaciones. Esta modificación consiste en usar trietilamina como agente catalizador básico evitando así el empleo de la sal de ácido usándose solo el correspondiente anhídrido como uno de los componentes de la reacción.

Empleando el método de Kuhn y Loew pudo sintetizarse la embuina que resultó idéntica al producto obtenido por hidrólisis del embuósido como pudo confirmarse por el punto de fusión mezala, espectro de absorción y preparación del acetato cuyo punto de fusión mezala con el acetato de embuina natural mostró que ambas sustancias eran idénticas.

Para interiorizarnos con el método de Kuhn y Loew hemos aplicado el mismo a la síntesis de galangina (XXI) y de 7-hidroxiflavonal (XXII) obteniendo ambos con buen resultado.



En el caso de los ácidos hidroxilados hemos empleado sus derivados acetilados preparando luego con los mismos los correspondientes anhídridos. La posibilidad de utilizar los mismos fué confirmado por una síntesis de la isocoumatina (XIV) que se obtuvo por condensación de la 4-benzoxiloxifloraacetofenona (XIII) con el anhídrido del ácido acetilvanílico en la forma en que se describe en la parte experimental.

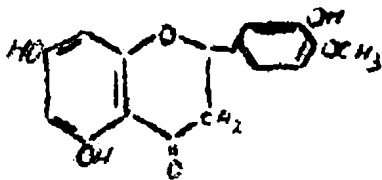
Para la preparación de los anhídridos de los ácidos acetilvanílico y acetilisevanílico a partir de los correspondientes ésteres de ácido se empleó el método usado por H. Adkins y Q. T. Thompson⁽²¹⁾ para preparar el anhídri-

de benzoles. Este método es rápido y de buen resultado.

La umbuina que hemos sintetizado se obtuvo condensando la 4-metoxi-2,6-hidroxi-4'-benzoyloxi-floracetofenona con el anhídrido del ácido acetilbovanílico en presencia de trietilamina como se describe en la parte experimental.

En la serie de las flavanonas, flavonas y flavonoles existen numerosos derivados que contienen un grupo metoxilo en el carbono 3' y un grupo hidroxilo en el carbono 4', estructura que se encuentra en la vainillina. En cambio son raras los derivados donde un grupo metoxilo se encuentre en el carbono 4' y un grupo hidroxilo en 3', estructura correspondiente a la isovainillina. Una búsqueda bibliográfica mostró que de la serie arriba mencionada solo se conocen hasta ahora las siguientes sustancias:

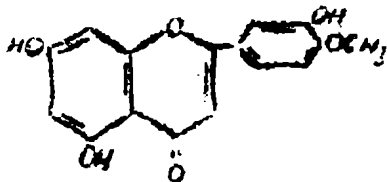
Flavanonas: Hesperitina (XXIII)



(XXIII)

que existe como glucósido, hesperidina, en las naranjas no maduras.

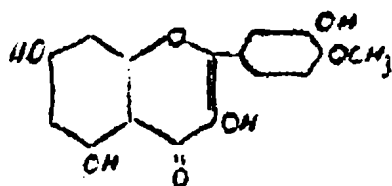
Flavonas: Diosmetina (XXIV)



(XXIV)

producto de hidrólisis del glucósido diosmina encontrado en varias plantas.

Flavonoles:

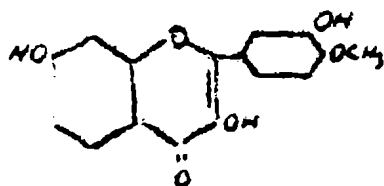


(XV)

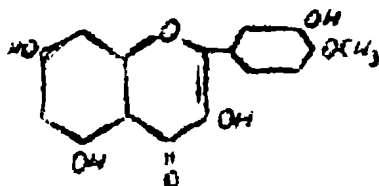
1) Reichel y Marchand⁽²²⁾ sintetizaron un glucósido cuya aglicona es un flavonol de fórmula (XV), pero el flavonol libre no fué estudiado por estos autores; fué sintetizado por nosotros como se indicará mas abajo.

2) La umbuina

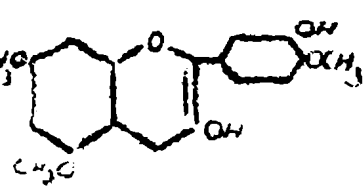
Para completar nuestro conocimiento sobre derivadas con esta estructura se sintetizaron tres nuevos flavonoles: el 3',7-hidroxil-4'-metoxiflavonol (XVI) obtenido condensando *p*-benzoyloxiresacetofenona con el anhídrido del ácido acetilovanílico; la 4'-metilquercetina (XVII) que se obtuvo condensando *p*-benzoyloxifloroacetofenona con el anhídrido del ácido acetilovanílico y que es isómera con la rhamnetina e isoramnetina. El tercer flavonol que fué sintetizado es la 4',5,7-trimetilquercetina (XVIII) obtenida condensando 2-hidroxil-4,6-metoxi-*p*-benzoyloxifloroacetofenona con el anhídrido del ácido acetilovanílico y que es una nueva trimetilquercetina que se suma a la serie de trimetilquercetinas sintetizadas por Kuhn y Loew⁽¹⁹⁾.



(XVI)

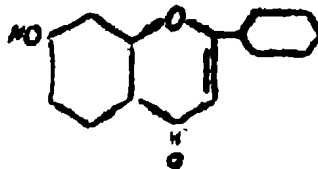


(XVII)



(XVIII)

Debido a la facilidad con que se aplica el método de Kuhn y Loew a la síntesis de flavonoles hemos de saber si dicho método puede aplicarse a la síntesis de flavonas. A tal efecto hemos sintetizado 7-hidroxiflavona (XXIX) que ya fué hecha por Robinson⁽¹⁷⁾ que empleó resacetofenona, empleando además benzoato de sodio y anhídrido benzoico. En nuestro caso, utilizando resacetofenona, anhídrido benzoico y trietilamina hemos obtenido la flavona, tal como se describe en la parte experimental pero con rendimiento menor que el obtenido por Robinson.



(XXIX)

Si esto se confirmara para otras flavonas, se recería que el método de Kuhn y Loew no tendría ventaja sobre el de Robinson para la síntesis de flavonas con excepción de evitar el uso de la sal del ácido aromático.

PARTES EXPERIMENTAL

2,6-Dicloro-4-nitro-4'-benzoiloxifloroacetofenona y 2-hidróxi-4,6-nitro-4'-benzoiloxifloroacetofenona:

El método de metilación de la p'-benzoiloxifloroacetofenona con diazometano indicado por Kuhn y Loew⁽²⁰⁾ no dió resultados constantes. La siguiente modificación nos dió resultados satisfactorios:

20 gr de p'-benzoiloxifloroacetofenona se secaron a 100°C/20 mm y se disolvieron en 200 ml de éter anhidro, dando una solución límpida que se colocó en una probeta de 1 lit colocada en un balde con hielo. La solución eterea de diazometano con la que se tratará la solución de cetona se obtuvo de 12 gr de nitrosometilurea, 55 ml de hidróxido de potasio al 40% y 110 ml de éter. La solución fué secada por agitación durante algunos minutos en una ampolla con unas granallas de hidróxido de potasio.

Esta solución se transfirió luego a otra ampolla cuyo pico se prolonga con un tubo de vidrio que llega hasta el fondo de la probeta conteniendo la solución eterea de cetona. Bajo constante agitación con varilla se deja gotear lentamente la solución de diazometano observándose un desprendimiento bien visible de nitrógeno. El agregado duró media hora y se deja luego en reposo durante 4 hs. en baño de hielo. Durante la operación de agregado de diazometano se observó la formación de un precipitado que aumentó durante el estacionamiento. Al cabo de las 4 horas

se filtró. Este precipitado funde a 120°C. Rendimiento 0,8 gr. Se recrystaliza de 50 ml metanol y da 0,5 gr de agujas blancas de punto de fusión 132°C y es la 2-hidróxi-4,6-dimetoxi- ω -benzoiloxifloroacetofenona.

El filtrado etéreo se extrajo cinco veces con 150 ml cada vez de carbonato de sodio 1 N y luego 5 veces con 25 ml de hidróxido de sodio (HONa 2 N:agua 1:2) cada vez como indican Kuhn y Loew. Por acidificación de los extractos con carbonato de sodio se recuperan 12 gr de ω -benzoiloxifloroacetofenona de punto de fusión 220-225°C. De los extractos con hidróxido de sodio se obtuvo por acidificación 5,8 gr de un sólido coloreado de punto de fusión 180-210°C. Este se trata con 15 ml de metanol a ebullición y luego se enfría. El producto no se disuelve totalmente en el metanol en estas condiciones pero sí las sustancias coloreadas que al parecer impurifican la metilcetona. Se filtra, lava con 10 ml de metanol frío y se obtiene 2,9 gr de 2,6-dioxi-4-metoxi- ω -benzoiloxifloroacetofenona de punto de fusión 215-217°C (Rendimiento: 34,5% del teórico.)

Para la síntesis de flavonoles se recrystalizó una vez más de metanol.

Las aguas madres se llevan a sequedad obteniéndose 3 gr de sólido que se lava con 7 ml de metanol caliente, filtra y lava con 4 ml de metanol frío. Se obtienen 0,2 gr de cetona monometilada de punto de fusión 215°C. Las aguas madres se vuelven a llevar a siruposo, se disuelve en 80 ml de hidróxido de sodio 2,5 % y por acidificación con

alcohólico se obtiene un sólido rojo (1,5 gr).

La 3-hidroxí-4,6-dimetoxi-~~o~~-benzociloxiflora-acetofenona que se obtuvo anteriormente se recristalizó por la síntesis de flavonolas disolviendo 4,5 gr en 300 ml de metanol hirviendo, enfria, filtra el precipitado, lava y se obtienen 3,3 gr de punto de fusión 132°C.

Por reducción de las aguas madres a mitad de volumen se recuperan 0,1 gr más.

Acido vainillico. El ácido vainílico necesario fue preparado según las indicaciones de I. Pearl⁽²³⁾. Nos fue imposible obtener la reacción espontánea como describe el autor al añadir la vainillina. Se calentó entonces lentamente con agitación hasta que la misma se iniciara. El ácido vainílico así obtenido contiene impurezas y se lo purifica por disolución en solución saturada de bicarbonato de sodio, filtración de la parte insoluble y precipitación con ácido alcohólico. El sólido filtrado y seco tenía punto de fusión 802-803°C (Pearl: 810-811°C). Este ácido fue empleado directamente para la preparación del ácido acilvainílico.

Los acetatos de los ácidos aromáticos hidroxilados empleados en este trabajo (vainílico e isovainílico) fueron preparados siguiendo el método de Lesser H. y Ged G.⁽²⁴⁾.

Acido Acetilvainílico: Se obtuvo por el método mencionado. Recristalizado de etanol 25% tenía punto de fusión 142-144°C (Harrier, Haarmann⁽²³⁾ 145°C) y se empleó sin otra purificación para la preparación de su cloruro.

Acido Isovainílico: El ácido isovainílico se preparó siguiendo la técnica de I. Pearl para el ácido vainílico. Una de las preparaciones se realizó de la siguiente manera: 25 gr de nitrato de plata disueltos en 150 ml de agua se tratan con 57 ml hidróxido de sodio al 44%. El óxido de plata se centrifuga y lava a fondo con agua para eliminar sales solubles. Se cubrió luego con 230 ml de agua y agrega 25 gr hidróxido de sodio en granallas bajo agitación mecánica. La temperatura habitualmente llega a 60°C y sino fuera así se calienta hasta esta temperatura. Se añade de golpe y con rapidez, siempre bajo continua agitación 16 gr de isovainilina. Se produce de inmediato una reacción neta con elevación de temperatura mientras que el óxido de plata pasa a plata metálica. La agitación se continua hasta que la temperatura vuelva a 50-60°C. Se filtra y lava la plata y el filtrado se vuelca sobre 150 ml de ácido clorhídrico 1:1. Da un precipitado bien cristalino que se filtra, lava y seca. Se obtienen 16 gr (80% del rendimiento teórico) de punto de fusión 244-245°C. Antes de acetilar el ácido isovainílico obtenido se lo recristaliza una vez de etanol. Una pequeña muestra de este producto se recristali-

se varias veces de etanol y se obtuvo un punto de fusión 246-248°C (Klamene: 245-257°C⁽²⁶⁾; Fischer y Freudenberg: 250°C⁽²⁷⁾).

Ácido acétilisovanilílico: Se acetiló el ácido isovanilílico por el método de Lesser R. y Ged. G. mencionado. Se disuolvieron 22,4 gr de ácido isovanilílico en 400 ml de hidróxido de sodio 1,05 N y calienta a 40°C. Mientras se agita continuamente se agregan 80 ml de anhídrido acético de tal manera que la temperatura se mantenga entre 40° y 45°C. Aproximadamente a la media hora comienzan a aparecer cristales que son del ácido acetilado. (En una oportunidad se filtraron y tenían punto de fusión 210-211°C). Terminada la adición de anhídrido acético se continúa el calentamiento hasta completar una hora. Se añaden entonces 80 ml de ácido acético produciéndose más cristales. Después de enfriar con hielo y filtrar se obtienen 22 gr (85,5% del rendimiento teórico) de un producto de punto de fusión 202-204°C. Recristalizado una vez de alcohol funde a 205-210°C y el ácido acétilisovanilílico puede ser utilizado para preparaciones posteriores.

Para análisis se recristalizó varias veces de etanol y se obtuvieron prismas largos de punto de fusión 212-213°C. (Mitsunoto⁽²⁸⁾ 204-207°C; L. G. Raicard y H. S. Revelly⁽²⁹⁾ 216-216°C).

ANÁLISIS: Calculado para $C_{10}H_{10}O_3$: C: 57,14%
H: 4,76% .- Encontrado: C: 57,52% H: 4,90%.

Cloruro del Acido Acetilvainílico: Se preparó siguiendo el método de Rosenmund y Weiler⁽³⁰⁾. Se trata con 10,5 gr de ácido acetilvainílico de punto de fusión 244-245°C con 14 ml de cloruro de tionilo hirviendo una hora y medio a reflujo. El ácido se disolvió rápidamente. Terminada la ebullición se destila el cloruro de tionilo totalmente. Al jarabe resultante se le añade 4 ml de acetato de etilo y se calienta suavemente. En general, el jarabe se disuelve bien, aunque en algunas oportunidades comienza a cristalizar. Si así no fuera se enfría y raspa las paredes con varilla de vidrio hasta comienzo de cristalización. Se añaden luego lentamente 18 ml de éter de petróleo, se deja 24 horas en heladera y filtra. Se obtienen 8,5 gr (74,5% del rendimiento teórico). Punto de fusión: 53-55°C (Rosenmund y Weiler: 57°C). Este producto puede utilizarse para la preparación del anhídrido.

Cloruro del Acido Acetilisovainílico: Se trataron 10 gr de ácido acetilisovainílico de punto de fusión 208-210°C con 25 ml de cloruro de tionilo. Se calienta a reflujo sobre baño de maría hasta disolución del ácido y luego una hora y medio a ebullición con llama directa. Se destila luego totalmente el cloruro de tionilo sobrante y se añaden 4 ml de benceno en el cual se disuelve el aceite y cristaliza con facilidad. Se añaden luego 20 ml de éter de petróleo y la cristalización es completa. Se obtienen cristales de punto de fusión 71-73°C que pueden ser utilizados

para la preparación del anhídrido. Rendimiento: 10 gr (91,5 % del rendimiento teórico).

Para análisis se recrystalizó repetidas veces de benceno-éster de petroleo obteniéndose agujas de punto de fusión: 74-76°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{10}H_8O_4Cl$: Cl: 15,50%
Encontrado: Cl: 15,92 %.

Anhídrido Acetilvanillico: 5,6 gr de cloruro de ácido vanillico de punto de fusión 53-55°C, colocado en tubo de ensayo grande, se disolvieron con facilidad en 15 ml de dicxano anhidro. Se enfria a 5°C, añade bajo agitación 3,75 ml de piridina produciéndose un precipitado. Siempre bajo agitación se agregan ahora 0,40 ml de agua. Durante esta agitación el precipitado se disuelve en parte y comienza a producirse la formación de otro sólido. Se deja luego esta mezcla 10 minutos en baño de hielo agitando continuamente. Se vuelve después sobre una mezcla de 50 gr de hielo, 45 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se produce un precipitado que se vuelve friah rápidamente, se centrifuga y lava con solución saturada de bicarbonato de sodio y luego con agua. Se seca bien en desecador y se obtienen 7,3 gr (95,5% del rendimiento teórico) de punto de fusión: 131-135°C. Este producto se recrystaliza una vez de acetato de etilo y éter de petroleo obteniéndose 6,5 gr de punto de fusión 135-137°C que puede usarse para la síntesis de flavonoles.

Para análisis se recrystalizó de benceno ob-

teniendo agujas finas de punto de fusión: 137-138°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{20}H_{18}O_2$: C: 59,64%
H: 5,22%. - Encontrado: C: 59,84% H: 5,12%

Anhidrido Acetilvainílico: Se preparó siguiendo exactamente el mismo método usado para el anhidrido de acetilvainílico. Se partió de 11,4 gr de cloruro del ácido isovainílico de punto de fusión 71-75°C que se disolvieron en 20 ml de cloruro. Se agregaron luego a la solución enfriada 5 ml de piridina y a diferencia de la preparación del anhidrido acetilvainílico no dió precipitado sino después de un tiempo de agitar con la varilla. Se agregaron luego 0,5 ml de agua, pero no hubo disolución total sino que el precipitado cambia de aspecto a medida que se agita. Se sigue como se indicó en la preparación agitador obteniéndose finalmente 10,3 gr de anhidrido (Punto de fusión 147-148°C). Recristalizando una vez de benceno-éter de petróleo se obtienen 9,3 gr (90% del rendimiento teórico) de cristales que pueden ser empleados para la síntesis de flavonoles y que funden a 155-156°C.

Para el análisis se recristalizaron varias veces de benceno obteniéndose placas hexagonales, habiéndose observado en una oportunidad prismas largos, siendo el punto de fusión 155-157°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{20}H_{18}O_2$: C: 59,64%
H: 5,22%. - Encontrado: C: 59,98% H: 4,71%.

Tristilamina. La tristilamina fué secada sobre hidróxido de potasio y destilada cada vez antes de usarse.

Galantamina(5,7-dihidroflavina); 2,8 gr(0,01 mol) de-benzoiloxifloracetofenona⁽¹⁸⁾ secado a 100°C/3mm y 9,2 gr(0,04 mol) de anhídrido benzoico⁽²⁰⁾ secado sobre ácido sulfúrico a 5 mm, ambos bien pulverizados se colocan en un tubo largo de borde esmerilado. Se agregan 7 mm(0,03 mol) de tristilamina y se coloca un refrigerante ascendente atravesado de un agitador que llega hasta el fondo. Se calienta la mezcla bajo continua agitación durante 4 horas y medio entre 160°C y 180°C con baño de aceite. La mezcla permanece fluida. El producto final, pardo oscuro, se hierve 30 minutos con 150 ml de alcohol en baño de vapor, agrega luego una solución de 20 gr de hidróxido de potasio en 20 ml de agua e hierve otros 40 minutos. Se destila luego el alcohol al vacío y el residuo se vuelca sobre 150 ml de agua fría. Se hace pasar una corriente de anhídrido carbónico durante 4 horas. Se obtiene un precipitado amarillo pegajoso que se separa por centrifugación y lava con agua fría. El precipitado obtenido se seca, tiene olor a tristilamina, pesa 2,55 gr y comienza a fundir a 245°C.

Se toman 2 gr de este producto, suspende en 50 ml de agua y agrega 5 ml de ácido clorhídrico 2 N. Se obtiene un coágulo que decanta bien, se filtra, lava hasta neutro

lidad de aguas madres y se obtiene así 1,8 gr (que equivale a un rendimiento del 88%) de galangina de punto de fusión 211°C. Recristalizado de metanol de ramos alargados de punto de fusión 214°C (Heap y Robinson⁽¹⁸⁾; 214-215°C).

TRIACETILGALANGINA: 200 mgr de galangina se acetilan con 4 ml de anhídrido acético y 0,5 ml de piridina calentando a reflujo con llama directa durante 2 horas. El producto obtenido se vuelca sobre agua fría y se obtiene una sustancia que recristalizada de metanol (carbón) es triacetilgalangina que forma cristales en forma de agujas prismáticas. Punto de fusión: 148°C. Rendimiento 180 mgr. (Heap y Robinson: 148,5 - 143,5 °C).

7-Hidroxiflavonol: A 2,5 gr (0,01 mol) de w-benziloxiresacetofenona⁽¹⁸⁾ y 8,3 gr (0,04 mol) de anhídrido benzoico secados en la forma ya indicada y bien degmanuzados se agregan 7 ml (0,05 mol) de trietilamina. Se aglienta como ya se indicó durante 4 horas y medio. La masa permanece fluida tornándose pastosa por enfriamiento. Se hierve durante media hora con 150 ml de alcohol sobre baño de vapor. La disolución era casi completa. Se agregan luego 20 gr de hidróxido de potasio en 20 ml de agua y se hierve otros 45 minutos. Se disuelve todo. El alcohol es luego eliminado por destilación al vacío quedando en el balón un precipitado de reflejos dorados. Se disuelve completamente en 150 ml de agua. A esta solución se la hace pasar una rápida corriente de anhídrido carbónico. (Este gas se obtuvo para estas síntesis con unos trozos de hielo seco colocados

des en un kitasato tapado a cuyo pico lateral iba unido un tubo de goma un tubo de vidrio que se sumergía en la solución). Se obtiene un precipitado amarillo oscuro que filtrado y lavado funde a 245-250°C (con ensucamiento a 245°C).

Este precipitado se suspende en agua, adiciona 10 ml de ácido clorhídrico al 10%, filtra, lava con agua y se obtienen 2,05 gr. (90% del rendimiento teórico). Recristalizado una vez de metanol (carbón) se obtienen agujas amarillo pálido. Punto de fusión: 255-256°C. Dos nuevas recristalizaciones dieron el mismo punto de fusión (Heap y Robinson⁽¹⁸⁾; 256°C).

ACETIL 7-HIDROXIFLAVONOL: Se acetilaron 200 mgr de 7-hidroxi flavonol con 10 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina hirviendo a reflujo durante 2 horas. Se vuelca sobre agua helada, filtra, lava y recristaliza de alcohol. Se obtienen 180 mgr de delgadas agujas blancas que funden a 157-158°C. (Heap y Robinson; 157,5-158,5°C).

Isouranatina (4',5,7-hidroxil-3' metoxiflavonol):

A 1,4 gr de *O*-benzoyloxifloracetofenona (0,005 mol) y 8 gr (0,08 mol) de anhídrido acético vainillico ambos secados a 100°C/20 mm se agregan 3,5 ml (0,025 mol) de trietilamina. Se calienta 4 horas y medio obteniéndose una pasta espesa parda mezclada con partículas blancas. Se hierve a reflujo durante media hora con 75 ml de alcohol. Se observa una suspensión amarilla y un residuo en el fondo del balón de color pardo. Se agregan luego 10 gr de hidróxido de potasio disuelto en 10 ml de agua. Se hierve 1 hora 10 minutos más. Queda una solución parda y un residuo amarillo pulverulento.

te que no se disuelve por más agregado de agua (30 ml) y más hidróxido de potasio (1 gr en 5 ml de agua). Se elimina el alcohol por destilación al vacío. El remanente se toma con 100 ml de agua. La solución oscura así obtenida se filtra y queda un residuo (350 mgr) oscuro que suspendido en ácido clorhídrico da flóculos amarillos y no funde hasta 320°C ; es insoluble en alcohol y ácido acético caliente.

A la solución se le hace pasar anhídrido carbónico hasta no más precipitación (1 hora). El precipitado formado se separa por centrifugación, tiene color amarillo grisáceo, oscurece a 290°C y se descompone a 330°C . Se toma con agua agrega 10 ml de ácido clorhídrico al 10% y se obtienen 550 mgr (34,8% del rendimiento teórico) de flavonal de punto de fusión alrededor de 290°C .

ACETILISORAMNETINA: Se acetilaron 500 mgr de isoramnetina con 25 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina, hirviendo 2 horas a reflujo. Volcando sobre agua se obtiene un precipitado oscuro que se filtra, lava y recristaliza de alcohol (carbón) y se obtienen 550 mgr de agujas incoloras de punto de fusión $203-204^{\circ}\text{C}$ (Heap y Robinson⁽¹⁸⁾; $205-207^{\circ}\text{C}$).

300 mgr de este acetato se hidralizan hirviendo durante 1 hora con 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión toma primero un color anaranjado y luego amarillo claro. Se obtienen 180 mgr de flavonal que recristalizado de alcohol funde a 306°C (Heap y Robinson: 305°C).

de 2,6-hidroxil-4-metoxi-(γ)-benzoxiloxiflorocacetofenona y 5,5 ml (0,035 mol) de trietilamina se calentaron durante 5 horas entre 160-180°C. Durante este período la masa permanece fluida y no se observa precipitación. Por enfriamiento se vuelve gelatinoso. Se añaden 75 ml de alcohol y se hierve 30 minutos apareciendo un sólido. Se agrega luego 10 gr de hidróxido de potasio en 10 ml de agua disolviéndose todo. Después de hervir otros 40 minutos se eliminó el alcohol por destilación al vacío, vuelca el remanente sobre agua y hace pasar una corriente de anhídrido carbónico siendo la precipitación completa a los 30 minutos. Se obtiene un precipitado verdoso, se suspende en ácido clorhídrico al 10%, filtra, lava hasta que las aguas de lavado no den más reacción félica. Se obtienen 800 mgr (57,5% del rendimiento teórico) de sólido amarillo de punto de fusión 230-235°C. De las aguas madres se recupera por acidificación 5,5 gr de ácido isovanilílico de punto de fusión 243-244°C.

TRIACETILOMBUINA: Se acetilan los 800 mgr anteriormente obtenidos con 40 ml de anhídrido acético y 4 ml de piridina hirviendo a reflujó durante 3 horas. Se vuelca sobre agua helada y filtra. Se obtienen 1,1 gr. Para recristalizar se disuelve el precipitado en 170 ml de alcohol absoluto a ebullición (carbón) y se obtienen 760 mgr de punto de fusión 209-210°C. 50 mgr de este acetato se vuelven a recristalizar de 15 ml del mismo solvente. Se obtienen 23 mgr de triacetato de punto de fusión 211-215°C en forma de cristales rómbicos incoloros. Punto de fusión del acetato de umbina natural: 218°C. Punto de fusión mezcla: 211-215°C.

Se desacetilaron 400 mgr de triacetato con 40 ml de ácido clorhídrico hirviendo 1 hora a reflujo. Se obtienen 270 mgr de umbuina de punto de fusión 223-225°C. Se recrystaliza repetidas veces de ácido acético obteniéndose agujas finas de punto de fusión 222-229°C. Punto de fusión de la umbuina natural: 229-230°C. Punto de fusión mezcla: 222-229°C. Espectro de absorción: Umbuina natural: Máximos en 374 mμ y 256 mμ. Umbuina sintética: Máximos en 375 mμ y 256 mμ.

4'-Metilquercetina (3',5,7-hidroxí-4'-metoxiflavanol): 1,4 gr (0,005 mol) de ω-benziloxifloroacetofenona y 2 gr (0,02 mol) de anhídrido acético isovanilílico se condensan en presencia de 5,5 ml (0,025 mol) de trietilamina. Se obtiene una pasta parda que oscurece por enfriamiento. Se hierve con 100 ml de alcohol disolviéndose el precipitado amarillo pulverulento que se observa al principio obteniéndose una solución rojo oscura. Se agrega luego el álcali, la solución se oscurece y se hierve media hora más. Se elimina el alcohol, véase sobre agua y hace pasar una corriente de anhídrido carbónico durante 4 horas. Se obtienen 750 mgr de un precipitado que se filtra, suspende en ácido clorhídrico al 10%, filtra y lava, quedando 670 mgr (42,5% del rendimiento teórico) de punto de fusión 240°C. De las aguas madres se recupera ácido isovanilílico por acidificación.

TETRAACETIL-4'-METILQUERCETINA: Los 670 mgr obtenidos anteriormente se acetilan con 34 ml de anhídrido acético y 1,2 ml de piridina. Se obtienen 940 mgr de acetato de punto de fusión 184-191°C. Se recrystaliza 690 mgr de 60 ml

ANALISIS: Calculado para $C_{24}O_{11}H_{20}$: C: 59,50%
H: 4,12%.-Encontrado: C: 59,80% H: 4,45%

Para obtener el flavonol se desacetilaron 215 mgr hirviendo a reflujo durante 1 hora con 21 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se observa primero una suspensión roja que pasa luego a amarillo grisáceo. Se obtienen 130 mgr de flavonol de punto de fusión 245-255°C. Para el análisis se recristaliza repetidas veces de ácido acético-agua (75:25) obteniendo placas amarillas que funden a 256-258°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{16}H_{12}O_7$: C: 60,76%
H: 3,79%.-Encontrado: C: 60,42% H: 3,99%.- OCH_3 : Calculado: 9,81%.-Encontrado: 10,84%

4',5,7-Trimetilquercetina (3'-hidroxi-4',5,7-tri
metoxiflavonol): 1,06 gr de 3'-hidroxi-4,6-dimetoxi-(ω)-
benzoiloxifloracetofenona (0,005 mol); 6,7 gr de anhídrido
acético-vainílico (0,02 mol) y 3 ml (0,025 mol) de trietil-
amina se condensan en la forma acostumbrada. Se sigue luego
el tratamiento en forma similar a los otros flavonoles y por
pase de anhídrido carbónico durante 4 horas se obtienen
600 mgr de producto de punto de fusión aproximado de 150°C.
De las aguas madres se recupera por acidificación ácido iso-
vainílico.

DIACETIL-4',5,7-TRIMETILQUERCETINA: 600 mgr del
producto obtenido se acetilan con 30 ml de anhídrido acético

y 1 ml piridina obteniendo 600 mgr de acetato. Para el análisis se recristaliza repetidas veces de metanol(carbón)obteniendo placas unidas en resetas incoloras de punto de fusión 202-208°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{22}H_{20}O_9$: C: 61,66%
H: 4,57%. - Encontrado: C: 61,25% H: 4,99%.

Para obtener el flavonol se desacetilaron 120 mgr de acetato con 12 ml de ácido clorhídrico concentrado. Durante la hidrólisis el producto se disuelve totalmente, dando una solución de color rojo. Por agregado de agua precipita el flavonol en forma de grumos amarillos obteniéndose 100 mg(41% del rendimiento teórico calculado en base a los 600 mgr de flavonol bruto obtenido) de punto de fusión 208-211°C. Para el análisis se recristaliza repetidas veces de alcohol-agua(75:25) obteniendo agujas muy finas que funden a 213-215°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{18}H_{16}O_7$: C: 62,79%
H: 4,69% OCH_3 : 27,03% - Encontrado: C: 62,47% H: 4,99%
 OCH_3 : 26,65%

3',7-Hidroxil-4'-Metoxiflavonol: Se condensan 1,15 gr(0,003 mol) de ω -benzoiloxiresacetofenona (12) con 8 gr(0,03 mol) de anhídrido acetilovanilílico en presencia de 3,5 ml(0,025 mol) de trietilamina. Se sigue luego el procedimiento usual y por pasaje de anhídrido carbónico hasta total precipitación se obtienen 760 mgr(50,7% del rendimiento teórico) de flavonol que se filtra, suspende en ácido clorhídrico al 10%, filtra y lava. Punto de fusión: 265-270°C. De las

aguas madres se recupera ácido isovanillico por acidificación.

TRIACETIL-3',7-HIDROXI-4'-METOXIFLAVONOL: El producto anteriormente obtenido se acetila con 33 ml de anhídrido acético y 1,5 ml de piridina. Se obtienen 880 mgr de triacetato. 800 mgr del mismo se recrystalizaron de 500 ml de metanol obteniéndose agujas largas casi prismáticas, incoloras. Para el análisis se recrystalizó varias veces del mismo solvente obteniéndose un acetato de punto de fusión 212-213°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{23}H_{18}O_9$: C: 61,97%
H: 4,88% .- Encontrado: C: 61,80% H: 4,11%.

Para obtener el flavonol se desacetilan 400 mgr con 40 ml de ácido clorhídrico obteniéndose 265 mgr de flavonol que recrystalizado repetidas veces de etanol-agua (1:1) se obtiene en forma de largas agujas unidas en forma de rosetas amarillas de punto de fusión: 282-283°C.

ANALISIS: Calculado para $C_{16}H_{12}O_6$: C: 64,00%
H: 4,03% OCH_3 : 10,58% .- Encontrado: C: 63,88% H: 4,52%
 OCH_3 : 11,14%.

dorado. Estas se disuelven completamente en 200 ml de agua. Se hace pasar una corriente de anhídrido carbónico hasta tal precipitación (4 horas) obteniéndose 260 mgr de punto de fusión 215° - 225° C.

Se recrystalizan 50 mgr de 1 ml de ácido acético. Se obtiene un producto que funde mal alrededor de 235° C endureciendo antes. Dos nuevas recrystalizaciones dan agujas blancas que funden a 235° C pero parece haber algo que ya fue de a 225° C.

DIACETIL-7-HIDROXI-FLAVONA: Se aceticila 200 mgr del producto con 50 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina. Se obtienen 215 mgr que recrystalizados de alcohol (carbón) se presentan en forma de agujas de punto de fusión 129 - 130° C (Heap y Robinson⁽¹⁸⁾; 129 - 130° C).

Para volver a obtener la flavona se desacetilan 65 mgr con 6 ml de ácido clorhídrico. Se obtienen 55 mgr (9,6% del rendimiento teórico calculado en base a los 260 mgr de flavona bruta obtenida) de grumos amarillos cuyo color pasó a casi blanco por agregado de agua. Punto de fusión: 238 - 239° C. Se recrystaliza de ácido acético y se obtienen agujas largas de punto de fusión 239 - 240° C con ablandamiento en 230° C que no se producía antes. Se deja un día y funde a 230° C aún con calentamiento rápido (Heap y Robinson: 240° C).-

CONCLUSION

1) Se ha aplicado el método de Kuhn y Loew a la síntesis de flavonales obteniéndose los siguientes:

a) Galangina

b) 7-hidroxi-flavonol

c) Isoramnetina

d) Ombuina

e) 4'-metilquercetina

f) 4',5,7-trimetilquercetina

g) 5',7-hidroxi-4'-metoxiflavonol

2) El método fue aplicado con éxito a la preparación de 7-hidroxi-flavona pero obteniendo un rendimiento bajo.

3) Se confirmó la estructura de la ombuina como una 4',7-dimetilquercetina.

4) Se emplearon sin inconveniente los acetilderivados de los anhídridos de ácidos aromáticos hidroxilados.

5) Se han preparado algunos nuevos derivados de los ácidos vainílicos e isovainílicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Balland: Comp. Rend. Acad. Sci., 22, 1439 (1921)
- 2) Tazzeil: Comp. Rend. Acad. Sci., 21, 806 (1920)
- 3) Braschi: Rend. Acad. Lincei, 16, 8, 360 (1907)
- 4) Dominguez: Anal. Soc. Quim. Arg., 2, 113-8 (1917)
- 5) Dominguez: Materia Médica Argentina, Buenos Aires, 1928
- 6) Arreguine: Anal. Asoc. Quim. Arg., 2, 229 (1920)
- 7) Reichert: Anal. Asoc. Quim. Arg., 25, 221 (1927)
- 8) Valenzuela y Wester: Philippine J. Sci., 21, 85-100 (1930)
- 9) Steyn D.G.: Onderstepoort J. Vet. Sci., 1, 399-415 (1935)
Chem. Abstr., 22, 7424^B (1935)
- 10) Marini-Bettolo, Deulofeu y E. Bag: Ciencia Invest., 2, 304 (1949)
- 11) Marini-Bettolo, Deulofeu y E. Bag: Anal. Asoc. Quim. Arg., 22, 40
(1921).- Gazz. Chim. Ital., 20, 63 (1930)
- 12) Deulofeu, Noir y E. Bag: Gazz. Chim. Ital., 22, 726 (1932)
- 13) Sechedri y Rajagolapen: Proc. Ind. Acad. Sci., 22A, 34 (1948)
- 14) Bogner H.: Research, 2, 594 (1933)
- 15) v. Kostanecki: Ber., 27, 773 y 1402 (1904)
- 16) Allen y Robinson: Journ. Chem. Soc. London, 123, 2192 (1924)
- 17) Anvers y Müller: Ber., 41, 4223 (1908)
- 18) Hoop y Robinson: Journ. Chem. Soc. London, 127, 2342 (1926)
- 19) Kurokuni o Irie: Chem. Zentr. 1955, II, 3435
- 20) Kuhn y Low: Ber., 77, 207 (1944)
- 21) Atkins y Thompson: J. Am. Chem. Soc., 71, 2842 (1949)
- 22) Reichel y Marchand: Ber., 76, 1152-4 (1943)
- 23) Pearl I.: Org. Synth., Coll. Vol. XXX, 101
- 24) Lasser H. y Gad. G.: Ber., 22, 235 (1923)

33
F E F H A

- 25) Harrier y Haarmann: Ber., 48, 38 (1915)
26) Klemme: Ber., 42, 1575 (1916)
27) Fischer y Freudenberg: Ann., 224, 256
28) Matznote: Ber., 11, 130 (1878)
29) Raissard L. y Ravely M.: J. Org. Ch. 5, 204 (1940)
30) Rosenmund K. y Weiler G.: Ber., 56B, 1481 (1923)
31) Cooper: Org. Synth., Coll. Vol. XII, 103.

W. Deulifera

- FIN -

N. J. Klopffloche