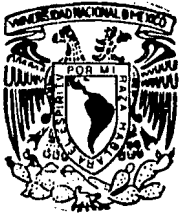


2e1
134



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS Y ESPECTROSCOPIA DE NITRILOS
NAFTALENICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

IRENE MARICELA VENADO DURAN



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

México, D. F.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

C O N T E N I D O

- I.- INTRODUCCION.
- II.- PARTE TEORICA.
- III.- FORMULAS Y ESQUEMAS.
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL.
- V.- ESPECTROGRAMAS.
- VI.- CONCLUSIONES.
- VII.- BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

P A R T E T E O R I C A

Aún cuando el naftaleno es un compuesto aromático, tiene una reactividad diferente a la del benceno. Esto se debe, obviamente, a la interacción electrónica entre los dos anillos aromáticos fusionados. La influencia que ejerce un sustituyente en la molécula del naftaleno, va más allá de las posiciones clásicas orto, meta y para. Estos prefijos sólo son operantes cuando los sustituyentes se encuentran en el mismo anillo de la molécula del naftaleno, es decir, en los derivados isonucleares. Cuando los sustituyentes se hayan en anillos diferentes (derivados hetero-nucleares) se recurre a la numeración. Sin embargo, existen posiciones interanulares que portan sustituyentes con tal frecuencia, que se le ha dado nombre a algunas relaciones de posición. Así, se dice que dos grupos están en relación anfi cuando ocupan las posiciones 2 y 6 ó la 3 y 7. Igualmente, se dice que están en relación peri cuando ocupan las posiciones 1 y 8 ó la 4 y 5. La frecuencia de derivados con sustituyentes en las posiciones 2 y 6 se debe a que, si el grupo en 2 es electrodonador, va a orientar la entrada de un segundo grupo a las posiciones 1 (orto) ó 6 (anfi), dependiendo ésto tanto de la reacción que se efectúe como de las condiciones experimentales que se empleen. Por el contrario, cuando se tiene un grupo electro-captor, como en el caso del ácido α -naftalen-sulfónico, la nitración de esta molécula conduce a la formación de dos isómeros en los cuales el grupo ni-

tro se encuentra en la posición 5 ó en la 8, predominando el segundo compuesto en una proporción que varía de 2 a 3 respecto al isómero 1, 5.

Se ha obtenido un gran número de derivados del naftaleno, v. gr. los ácidos nitro-naftalen-sulfónicos, los amino-naftalen-sulfónicos, los naftoles sulfonados, etc., en los cuales varían tanto las posiciones de los sustituyentes como el número de éstos.

En el presente estudio se comenta las principales rutas existentes para la preparación de varios nitrilos naftalénicos con el grupo ciano en la cadena. Se ensayaron experimentalmente dos rutas no descritas para obtener este tipo de compuestos. La discusión de los resultados teórico-prácticos obtenidos es el objeto de la presente tesis.

Las moléculas objetivo en el presente estudio fueron el 5-bromo-2-cianometil-6-metoxi-naftaleno, I, el 2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, II y el 2(6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, III. El interés de estos compuestos radica en que son intermediarios importantes en la síntesis de compuestos con actividad biológica¹.

El 5-bromo-2-cianometil-6-metoxi-naftaleno, I, así como los intermediarios conducentes a esta molécula, fueron preparados por Quelet y Paty². Sin embargo, la comunicación de estos autores es sumamente breve, limitándose a indicar qué reacciones se efectuaron y a dar los puntos de fusión de los productos obtenidos. Ya que en el estudio anterior las técnicas experimentales no fueron descritas y no se hizo el estudio espectroscópico de los compuestos involucrados, se dan en la presente tesis todos los datos teórico-prácticos faltantes.

Se partió de β -naftol, el cual se hizo reaccionar en metanol y ácido sulfúrico^{3,4}, dando el éter metílico IV, conocido con el nombre propio de nerolina. Este tipo de metilación se lleva a cabo vía la forma cetónica del β -naftol, la cual al protonarse origina un ión carbonio en C-2; éste, al reaccionar con el alcohol metílico, origina un hemiacetal cuya deshidratación conduce al éter β -naftil-metílico⁵ (Ver es-

quema I).

La siguiente etapa de la síntesis fue la obtención del 1-bromo-2-metoxi-naftaleno, V. Este se obtuvo por reacción de la nerolina con bromo en ácido acético. Véase ⁶. Los espectros infrarrojos de la nerolina y del derivado bromado presentan bandas diferenciales importantes: las bandas en 1218, 1030, 838, 740 y 490 cm^{-1} , presentes en el espectro de la nerolina, no se encuentran en el espectro del derivado bromado. Por el contrario, este último tiene bandas en 1275, 1065 y 768 cm^{-1} , no existentes en el espectro de la nerolina. En los espectros de resonancia magnética nuclear de estos compuestos, los hidrógenos aromáticos presentan señales superpuestas; sin embargo, debido al diferente patrón de sustitución, estos multipletes son distintos. En el espectro de la bromo-nerolina se observa un corrimiento paramagnético, ya que las señales se localizan entre 7.1 y 8.3 ppm, siendo que en la nerolina aparecen entre 7.0 y 7.8 ppm. La señal correspondiente al grupo metoxilo en los compuestos IV y V se localiza en 3.81 y 3.99, respectivamente.

En la bromo-nerolina, V, se ha eliminado una de las dos posiciones reactivas de la nerolina, C-1 y C-6. Por lo tanto, cuando el bromo-éter V se somete a clorometilación ésta ocurre en la posición anfi (C-6). La reacción de clorometila-

ción^{7,8} puede efectuarse sin disolvente, pero por lo general se emplea como tal cloroformo, tetracloruro de carbono, o ácido acético. Puede usarse cloruro de zinc como agente de condensación o como catalizador. El añadir ácido fosfórico eleva el rendimiento en algunos casos. Dado que en la clorometilación del naftaleno sin sustituyentes no se hace uso de cloruro de zinc⁹, no se usó éste en nuestro caso. El formol se utiliza en la forma de trímero (trioximetileno) o de polímero (paraformaldehído). Cf.^{10,11}. El 5-bromo-2-clorometil-6-metoxi-naftaleno, VI, se obtuvo al hacer reaccionar bromonerolina con paraformaldehído y ácido clorhídrico. El compuesto presenta en su espectro de RMP las siguientes señales: 3.97, s, OCH₃; 5.08, s, CH₂; y dobletes en 7.23 y 7.71, ambos con J=9, correspondientes a H-7 y a H-8. El sistema ABX origina las siguientes señales: 7.57, dd (J=2, J=9), H-3; 7.87, d (J=9), H-4 y 7.91, d (J=2), H-1. Habiendo asegurado en esta forma la presencia del grupo clorometilo, no se considera importante dar las bandas diferenciales de los espectros de infrarrojo de la bromo-nerolina y del derivado clorometilado. Ambos espectros, al igual que los de los demás compuestos, se reproducen después de la Parte Experimental.

La reacción de clorometilación tiene la ventaja de introducir en un solo paso el grupo clorometilo en el anillo aromá

tico. Además, la halogenación de un metilo no es fácil. Por ejemplo, la bromación del metilo en el β -metil-naftaleno¹² se lleva a cabo a 240-260° en un matraz de cuarzo expuesto a la radiación de una lámpara de vapor de mercurio. El rendimiento de β -bromometil-naftaleno es de sólo 22%. En caso de no emplear la radiación se obtiene un sólido negro de tipo vítreo, del cual no es posible aislar el bromo-derivado deseado.

Del 5-bromo-2-clorometil-6-metoxi-naftaleno, VI, se preparó el acetoxi-derivado VII al hacer reaccionar el primero con acetato de potasio anhidro en ácido acético glacial. Cf¹³. El acetoxi-compuesto presenta en el infrarrojo una banda de éster en 1718 cm^{-1} . En su espectro de resonancia magnética protónica se observan las siguientes líneas: 2.06, s (metilo del acetoxilo); 3.96, s (metoxilo); 5.61, s (metileno). Los hidrógenos aromáticos originan un sistema AB en 7.28 y 7.76. Ambos dobletes tienen una $J=9$ Hz y corresponden a H-7 y H-8, respectivamente. El sistema ABX, generado por los protones del otro anillo, da lugar a las siguientes señales: 7.54, dd ($J=9$, $J=2$), H-3; 7.82, d ($J=9$), H-4; y 7.93, d ($J=2$), H-1. Al expandir la zona de protones aromáticos a una amplitud espectral de 2 ppm, se observan, además, las interacciones a larga distancia: H-8 origina una señal doble de doble con $J=9$ y $J=0.5$ Hz, esta última debida a interacción a larga distancia en M con H-4; éste da lugar a una señal ddd, $J=9$, $J=0.5$ y $J=0.5$ de-

bido a las interacciones con H-3, H-1 y H-8, respectivamente. H-1 debe originar una señal dd con $J=2$ y $J=0.5$ ésta última por interacción en para con H-4. Sin embargo, este último desdoblamiento no es apreciable en este espectro por falta de resolución adecuada.

La siguiente etapa sintética fué sustituir en el compuesto VI el átomo de cloro por el grupo ciano. Se han descrito diferentes métodos y técnicas experimentales relacionados con este tipo de sustitución nucleofílica, los cuales se indican más adelante al comentar la reactividad del bromo-compuesto XII. En el presente caso se utilizó cianuro de sodio en sulfóxido de dimetilo. El 5-bromo-6-metoxi-2-naftil-acetonitrilo obtenido, I, presenta en su espectro infrarrojo una banda corta en 2266 cm^{-1} (grupo ciano). En su espectro de RMP se observan las siguientes señales: 3.97, s, OCH_3 ; 4.04, s, CH_2 ; 7.28, d ($J=9$), F-7; 7.61, dd ($J=9$, $J=2$), H-3; 7.76, d ($J=9$) H-4 y H-8; y 7.95, d ($J=2$), H-1.

Finalmente, en esta serie de derivados bromados, el compuesto II se obtuvo por metilación del acetonitrilo anterior. Esta reacción se llevó a cabo generando el carbanión en α al grupo ciano, empleando amiduro de sodio (sodamida) y benceno anhidro como disolvente; como agente de metilación se empleó yoduro de metilo. Compárese¹⁴⁻¹⁶. El 2(5-bromo-6-metoxi-2-naf

til)-propionitrilo muestra en su espectro infrarrojo la banda de cianuro orgánico en 2244 cm^{-1} . El espectro de resonancia magnética protónica muestra las siguientes señales: 1.66, d (J=7), CH_3 ; 3.98, s, OCH_3 ; 4.88, c (J=7), CH; 7.26, d (J=9), H-7; 7.71, d (J=9), H-8; 7.60, dd (J=9, J=2), H-3; 7.94, d (J=2), H-1; y 7.96, d (J=9), H-4. El espectro presenta, además, dos señales simples, en 2.05 y 2.33 ppm correspondientes a dos grupos metilo sobre carbono cuaternario. Estas señales corresponden al compuesto dimetilado VIII. La intensidad relativa de las señales anteriores indica que la proporción del producto secundario de reacción respecto al producto principal es de 1:6. Los metilos geminales no resultan equivalentes debido a la presencia de dos grupos diferentes (arilo y ciano) en el carbono en que están insertados.

Otra ruta sintética que se estudió fué la conducente a la preparación del 2(6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, III. Se parte de nerolina como materia prima y tiene la ventaja de abviar la bromación (bloquear la posición 1) ya que la reacción de Friedel y Crafts con cloruro de acetilo y tricloruro de aluminio como catalizador puede conducir, preferentemente, a la sustitución en C-1 ó en C-6, dependiendo del disolvente que se emplee. Cuando se utiliza nitrobenzono predomina la sustitución en la posición anfi¹⁷⁻¹⁹. La metil-cetona se obtuvo por destilación al alto vacío de la mezcla de

reacción. Otro método de separación de las cetonas isómeras IX y X emplea la cristalización fraccionada de sus respectivos picratos¹⁹. La 6-metoxi-2-acetonafona, IX, presenta en su espectro infrarrojo una banda de carbonilo en 1680 cm^{-1} . En su espectro de resonancia magnética protónica se observan señales intensas en 2.65 (metil-cetona) y 3.90 (metoxilo). Los hidrógenos aromáticos (6H) dan lugar a dos sistemas ABX, no equivalentes, cuyas señales están muy superpuestas.

La siguiente etapa de la síntesis es la reducción de la cetona anterior al metil-carbinol XI. Se han descrito diferentes métodos para la reducción de aril-metil-cetonas. Por ejemplo, el fenil-metil-carbinol, también conocido como fenetilol, puede prepararse por reducción de la acetofenona con sodio^{20,21}. El 1-fenil-etanol también puede prepararse por reducción de la acetofenona, con hidruro doble de litio y aluminio en medio etéreo²². Sin embargo, el método más cómodo para este tipo de reducciones es el empleo de borohidruro de sodio, empleando metanol como disolvente²³. Esta reducción suele hacerse a temperatura ambiente. En nuestro caso, este fue el método de elección para preparar el compuesto XI, el cual presenta en el infrarrojo una banda de alcohol en 3350 cm^{-1} , desapareciendo por completo la banda de carbonilo cetónico. En su espectro de resonancia magnética nuclear el metilo vecino

al metino da lugar a un doblete ($J=7$) en 1.52 y el metino origina un cuadruplete en 4.98, con la misma constante de acoplamiento. La señal propia del metoxilo se localiza en 3.88. Las señales de los 6 hidrógenos aromáticos aparecen entre 7.0 y 7.7 ppm. La señal del OH se encuentra en 1.92 y desaparece al agregar D_2O .

El oxhidrilo en el compuesto anterior se reemplazó por bromo para tener un buen nucleófilo, con el fin de sustituirlo después por el grupo ciano. El paso de un alcohol al correspondiente derivado bromado puede llevarse a cabo mediante ácido bromhídrico seco²⁴. Este puede obtenerse^{25,26} al bromar tetralina (tetrahydro-naftaleno). Otra alternativa para obtener bromo-derivados a partir de alcoholes es emplear tribromuro de fósforo^{27,28}. La preparación de este último ha sido descrita detalladamente²⁹.

El 2-(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, XII, se obtuvo al hacer reaccionar el metil-carbinol XI con tribromuro de fósforo en el seno de éter anhidro. En su espectro infrarrojo se observa la completa desaparición de la banda de oxhidrilo. En su espectro de resonancia magnética protónica la señal proveniente del metilo se localiza ahora en 2.08 (d, $J=7$), lo cual indica un corrimiento paramagnético de 0.5 ppm respecto a la posición en que aparece en XI. El cuadruplete del metino

sufre un desplazamiento del mismo tipo, aunque de menor intensidad, ya que se localiza ahora en 5.35 ppm. Las señales correspondientes al metoxilo y a los hidrógenos aromáticos se encuentran en las mismas posiciones que en el compuesto anterior.

La sustitución de un halógeno por el grupo ciano es una reacción muy útil en química orgánica. El método más común es disolver el compuesto orgánico halogenado en alcohol etílico y el cianuro alcalino en agua y calentar a reflujo la disolución resultante. Se pueden citar ejemplos tales como la preparación del cianuro de bencilo³⁰, del cianuro de 3,5-dicloro-4-metoxi-bencilo²⁸, del mesitil-acetonitrilo³¹ y del 1-naftil-acetonitrilo³². Cuando el 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, XII, se hizo reaccionar con cianuro de potasio en medio hidro-alcohólico, se obtuvo un compuesto que por sus constantes espectroscópicas se identificó como 2(1-etoxietil)-6-metoxi-naftaleno, XIII. Este éter resulta de la reacción del bromo-derivado con etanol (solvólisis). En efecto, el espectro infrarrojo del compuesto XIII no presenta banda de cianuro ni absorción en las regiones de oxhidrilo y de carbonilo. Su espectro de resonancia magnética protónica asegura la estructura de éter etílico ya que muestra las siguientes líneas: 1.17, t (J=7), -O-CH₂-CH₃; 1.48, d (J=6.5), -CH-CH₃; 3.36, c (J=7), -O-CH₂-CH₃; 3.88, s, -O-CH₃; y 4.52, c (J=6.5),

-CH-CH₃. Las señales provenientes de los 6 hidrógenos aromáticos se encuentran entre 7.1 y 7.8 ppm. Al disminuir el tiempo de reacción no se logró evitar la reacción de solvólisis, teniéndose el inconveniente de disminuir el rendimiento de la reacción. Hewett indica³³ que en la preparación del 3,4-dimetil-1-naftil-acetonitrilo a partir del 1-clorometil-3,4-dimetil-naftaleno, se obtiene una gran cantidad de otro producto, en realidad la mayor parte, el cual él considera que es el etoxi-compuesto. Señala que se trata de un compuesto neutro, pero éste no fue investigado.

Con el fin de evitar la solvólisis antes mencionada se sustituyó el alcohol etílico por tetrahidrofurano en la reacción anterior. En este caso se obtuvo un alcohol cuyos espectros de infrarrojo y de RMP resultaron idénticos a los del metil-carbinol XI. Como se vé, al eliminar el alcohol etílico, pero habiendo agua en el medio de reacción, ocurre entonces la hidrólisis del bromo-derivado XII.

Debido a lo anterior no se ensayaron otros métodos descritos para sustituir un halógeno por el grupo ciano ya que, aunque utilizan otros disolventes orgánicos, efectúan la reacción en medio acuoso, v. gr.: acetona-agua³⁴ y tricloroetileno-agua^{35,36}.

Otro método descrito para la sustitución de halógeno por ciano, que no utiliza ni alcohol ni agua, emplea sulfóxido de dimetilo anhidro como disolvente³⁷. En nuestro caso, al hacer reaccionar el 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno con KCN en DMSO, se obtuvieron 2 fracciones. Una resultó ser el metilcarbinol XI y la otra, una mezcla en la que predomina el alqueno XIV. Este se forma por dehidrohalogenación del bromoderivado XII, en tanto que el carbinol puede resultar del desplazamiento del ion bromuro por ataque del oxígeno del dimetilsulfóxido. El intermediario formado conduce al alcohol como se indica en el esquema II.

Otro método, similar al anterior en cuanto que no utiliza ni alcohol ni agua, emplea acetona seca³⁸. Cuando la reacción se llevó a cabo con el bromoetil-derivado XII no se obtuvo el nitrilo esperado, III. Además, el espectro de resonancia magnética nuclear del aceite obtenido, es muy complejo en la zona de 1 a 3.5 ppm, por lo que se ensayó otra técnica. Esta consistió en emplear dimetil-formamida como disolvente. Se obtuvo una mezcla de reacción de la cual se separaron por cromatografía relámpago (Flash Chromatography³⁹) dos componentes principales los cuales se identificaron como el carbinol XI y el alqueno XIV. En el espectro IR de este último no hay absor

ción en las zonas de oxhidrilo, de cianuro o de carbonilo. En su espectro de RMP aparece en 3.86 la señal intensa característica del metoxilo. Los protones vinílicos originan dobletes en 5.25 ($J_{cis}=11$) y 5.78 ($J_{trans}=17$), mismos que se observan como dobletes de dobletes al correr el espectro a una amplitud espectral doble, es decir, se observa en ambos casos la interacción geminal ($J=1.3$). El hidrógeno vinílico restante da lugar a una señal doble de doble en 6.85 ($J_{trans}=17$ y $J_{cis}=11$). Finalmente, los 6 hidrógenos aromáticos originan multipletes alrededor de 7.1 y 7.6 ppm.

Otra alternativa para la obtención de nitrilos a partir de haloderivados es el empleo de catalizadores de transferencia de fase⁴⁰, en especial cuando los métodos ordinarios no conducen al compuesto deseado. Un ejemplo sencillo que ha sido descrito⁴¹ es la reacción de 1-clorooctano con solución acuosa de cianuro de sodio. Esta mezcla heterogénea no reacciona después de 2 semanas de calentamiento a 100°; la única reacción observada es la hidrólisis del cianuro de sodio a formiato de sodio. Se menciona que este tipo de problema ha sido resuelto empleando un disolvente mutuo apropiado y se propone como alternativa el uso de un catalizador de transferencia de fase. Los catalizadores que han dado buenos resultados en este tipo de transferencia son, entre otros, el bromuro de tetrabutil-amonio, el cloruro de bencil-trimetil-amonio,

el bromuro de cetil-trimetil-amonio y el cloruro de tricaprilil-metil-amonio (Aliquat), conocido también como cloruro de trioctil-metil-amonio (TOMAC). Como se vé, el uso de este tipo de catalizadores solamente está resolviendo el problema de lo heterogéneo de las fases, pero en nuestro caso se tiene una situación diferente ya que no sólo hay reacciones en competencia, si no que éstas son más rápidas, como la solvólisis y la hidrólisis. En un experimento en el que se empleó 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno disuelto en benceno, cianuro de so dio parcialmente disuelto en agua y bromuro de tetrabutyl-amonio como catalizador de transferencia de fase, se obtuvo una mezcla de reacción cuyos componentes son el metil-carbinol XI y el alqueno XIV. No se usó el cloruro de trioctil-metil-amonio por no tenerlo a nuestra disposición ni estar a la venta en México.

Los cianuros de tetraalquil-amonio⁴²⁻⁴⁴ son reactivos es pecialmente eficaces para el intercambio de un átomo de halógeno por cianuro. Sin embargo, dado los resultados obtenidos con el bromuro de tetrabutyl-amonio, es de esperar que el lla mado cianuro "desnudo" (cianuro no solvatado por moléculas de agua) actúe, en nuestro caso, más bien como base que como nucleófilo, siendo de esperar que predomine la formación del al queno, si no es que resulta el único producto formado.

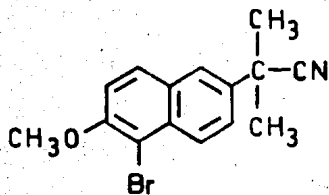
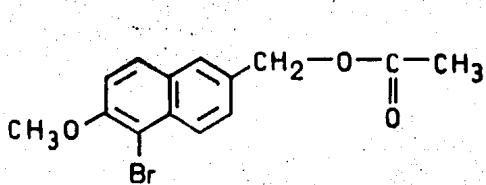
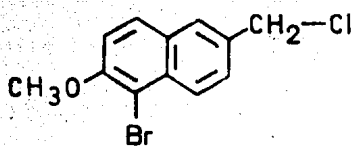
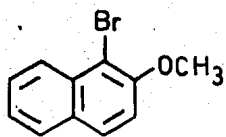
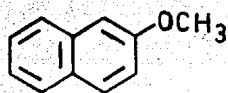
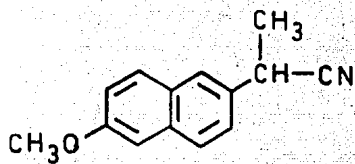
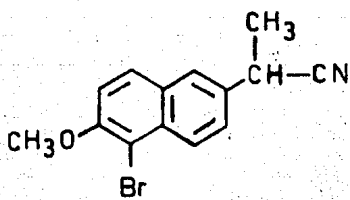
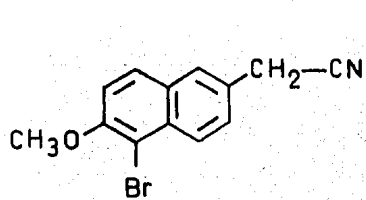
Como resultado del presente estudio teórico-práctico se puede concluir que la preparación de naftil-propionitrilos del tipo de las moléculas II y III se lleva a cabo más fácilmente siguiendo la primera ruta sintética descrita, y no la segunda.

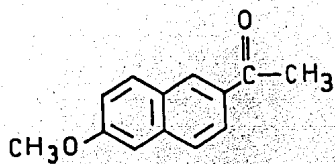
Finalmente, se hace una consideración teórica sobre la hidrólisis de los nitrilos ya que, aun cuando no se ensayó experimentalmente esta reacción, es una transformación usual cuando se tienen nitrilos como intermediarios, y en especial, porque el ácido 2(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, XV, tiene actividad antirreumática, analgésica y antiinflamatoria.

Uno de los métodos más usados es la hidrólisis alcalina. Se pueden dar muchos ejemplos, pero los más interesantes son aquellos en los cuales se obtiene precisamente un ácido 2-aril-propiónico. Una variante es emplear hidróxido de sodio en medio hidro-alcohólico y calentar a reflujo, con agitación, durante 72 h³⁷. Con el fin de disminuir el tiempo de reacción se ha descrito⁴⁵ el empleo de una mezcla de hidróxido de potasio, agua y etilenglicol, calentando a 125° durante 7 h. Sin embargo, es sabido desde tiempo atrás que el calentamiento prolongado de un nitrilo en medio alcalino, sobre todo cuando se tienen hidrógenos en α , da malos rendimientos. Esto indujo a Bouveault⁴⁶ a buscar un método cómodo y rápido de

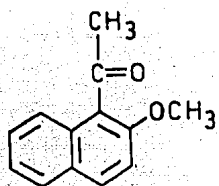
hidrólisis de nitrilos. Este consiste en hacer reaccionar una amida con ácido nitroso. El empleo de la amida se debe a que la hidrólisis de los nitrilos en medio ácido conduce, en muchos casos, solamente a la amida, requiriéndose condiciones experimentales mucho más drásticas para la hidrólisis de la amida al ácido; además en algunos casos, esta última no ocurre. El método de Bouveault fué ligeramente modificado por Sudborough⁴⁷ extendiendo de esta manera la aplicación del método. Este ha sido utilizado posteriormente⁴⁸ en moléculas sensibles, por ejemplo en la hidrólisis del nitrilo en el 5-ciano-1-metil-4-nitro-imidazol. Como corolario, cabe mencionar que la hidrólisis de nitrilos particularmente impedidos, como por ejemplo el tributil-acetonitrilo, se ha efectuado en dos pasos: primero a la amida, con ácido sulfúrico al 80 %, y luego al ácido, empleando anhídrido nitroso y ácido acético como disolvente⁴⁹.

FORMULAS Y ESQUEMAS

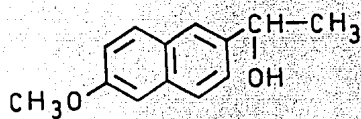




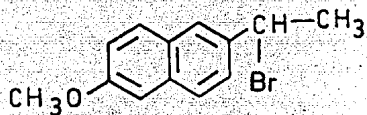
IX



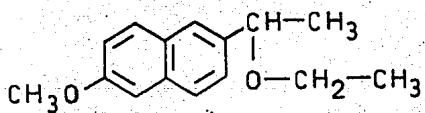
X



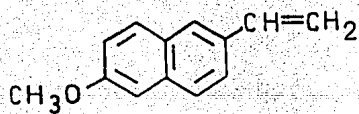
XI



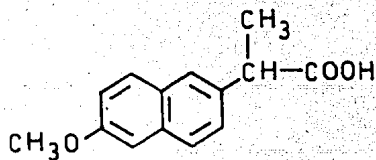
XII



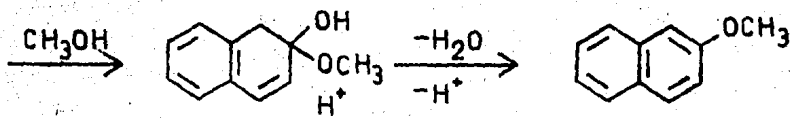
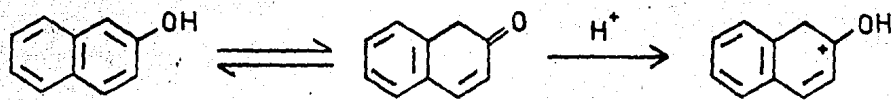
XIII



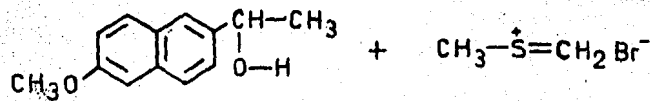
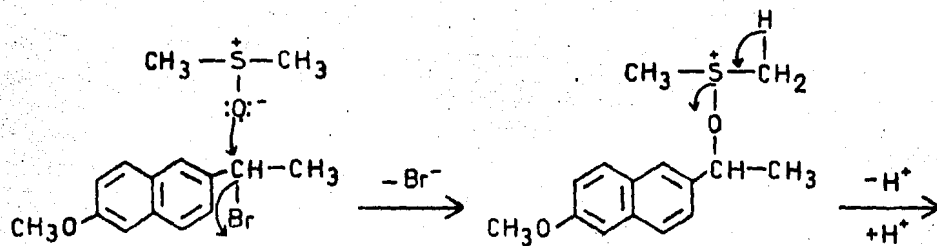
XIV



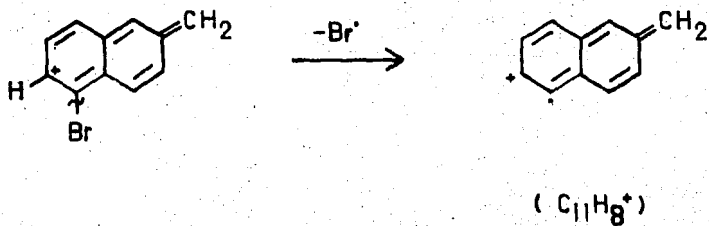
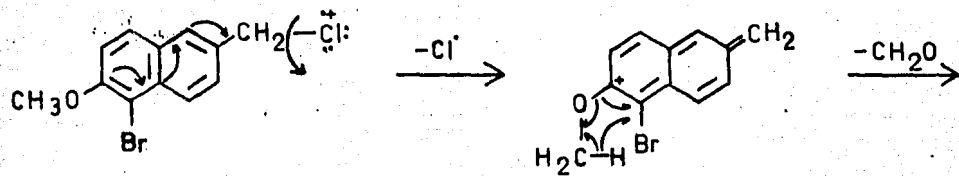
XV



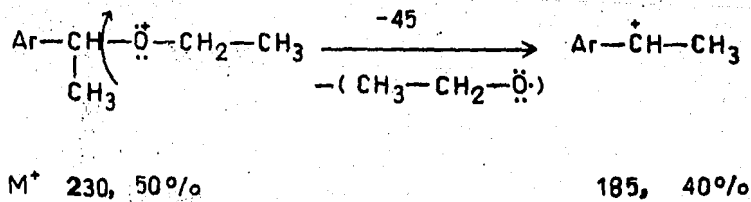
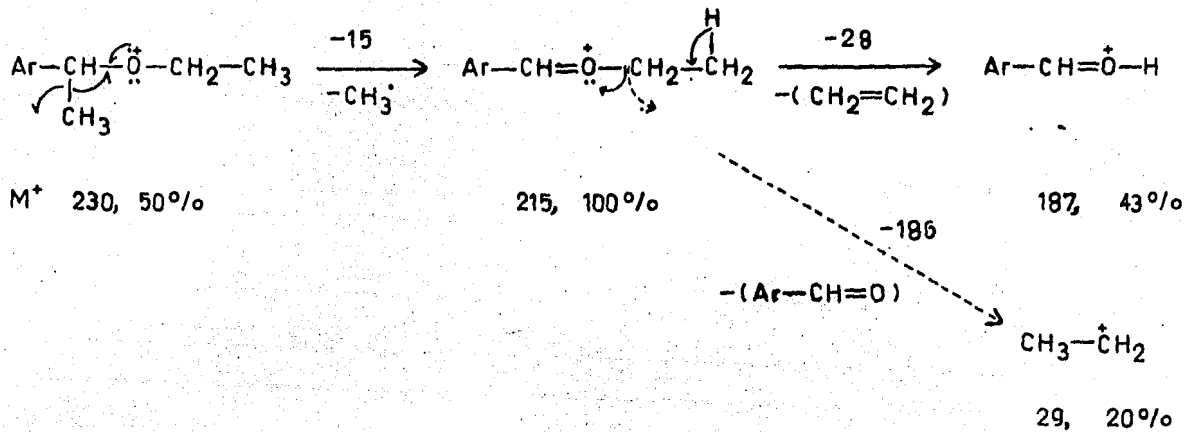
ESQUEMA I



E S Q U E M A II



E S Q U E M A III



ESQUEMA IV

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de RMP fueron determinados en CDCl_3 en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

Nerolina (2-Metoxi-naftaleno), IV.- Se preparó siguiendo el método descrito⁴. Se destiló al vacío, p.e. $118-124^\circ/6$ mm. Se obtuvo un sólido blanco el cual funde a 66° . RMP (δ), 3.81 ppm (metoxilo). P.M. calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}$, 158. Encontrado, M^+ 158, 74 %; m/z 115, 100 % $\{M^+-(\text{CH}_3+\text{CO})\}$. Compárese⁵¹.

1-Bromo-2-metoxi-naftaleno (Bromo-nerolina), V.- En un matraz redondo de 250 ml, de 2 bocas, provisto de un refrigerante con salida de gases que va a una trampa de NaOH, un embudo de adición y un agitador magnético, se disolvieron, agitando a temperatura ambiente, 10 g de nerolina en 90 ml de ácido acético. Se agregó gota a gota y con agitación, una mezcla de 3.24 ml de bromo en 25 ml de ácido acético (30 min). Terminada la adición, se dejó con agitación 30 min más. La mezcla de reacción se vertió en 1.2 l de agua helada, agitando fuertemente con una varilla, para evitar la formación de grumos grandes. Se filtró y lavó con bastante agua helada. Se digirió 2 veces con agua, lavando con agua helada hasta pH

neutro. Se dejó secar, obteniendo 13.7 g (91.3 %) de sólido con p.f. 77-80°. Al cristalizar de etanol (50 ml), se obtuvieron 12.33 g de cristales con p.f. 83-84°. IR (KBr) 1275 (metoxilo)⁵⁰, 1065 y 768 cm⁻¹ (bandas diferenciales, no aparecen en el espectro de la nerolina). RMP (δ), 3.99 ppm (OCH₃). P.M. calc. para C₁₁H₉OBr, 237. Encontrado, M₁⁺ 236, 100 % y M₂⁺ 238, 95.8 %; m/z 221, 19 % (M₁⁺ - CH₃); 223, 19 % (M₂⁺ - CH₃); 193, 64 % (221⁺ - CO) y 195, 60 % (223⁺ - CO). Compárese⁵¹.

5-Bromo-2-clorometil-6-metoxi-naftaleno, VI.- En un matraz redondo de 100 ml, de 2 bocas, provisto de un tubo para burbujeo de gases que llega casi hasta el fondo, un refrigerante con salida a una trampa con solución de hidróxido de sodio, y un agitador magnético, se colocaron 10 g de 1-bromo-2-metoxi-naftaleno, 20 ml de dioxano seco, 1.8 g de paraformaldehído y 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se inició la agitación y se calentó en un baño de aceite de silicón, hasta disolución. La mezcla de reacción toma color ámbar-rojizo. Se inicia el burbujeo de ácido clorhídrico gaseoso, manteniendo la agitación y la temperatura a 70°. El HCl (g) se generó en un matraz redondo de 2 l, de 2 bocas, conteniendo 700 ml de ácido clorhídrico concentrado, al que se le gotea ácido sulfúrico concentrado mediante un embudo de adición. El ácido clorhídrico gaseoso se pasa por una trampa con ácido sulfúrico.

co concentrado para eliminar la humedad. Después de 7 h se suspendió el burbujeo, se tapó el matraz y el refrigerante y se dejó con agitación, a 60°, durante 13 h más. Terminado este tiempo se observa una sola fase, de color ámbar-rojizo muy oscuro. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se pasó una corriente de nitrógeno para eliminar el HCl sobrante, con lo cual empezó a cristalizar. Se enfrió en hielo y sal y se filtró la masa cristalina de color rojo oscuro. El sólido se pasó a un vaso de precipitados y se digirió con 15 ml de acetona, se filtró y lavó con acetona fría, obteniendo 3.87 g de cristales de color rosa oscuro, con p.f. 143-144°. Se purificó disolviendo en acetona y decolorando en caliente con Tonsil Optimum. El filtrado se concentró y enfrió en hielo-agua, obteniendo cristales blancos con p.f. 143-145° (2.4 g) ν_{\max} (KBr) 1210 y 1085 cm^{-1} (bandas diferenciales, no existentes en la bromo-nerolina). RMP (δ), 3.97, s (OCH₃) y 5.08, s (CH₂-Cl). P.M. calc. para C₁₂H₁₀OBrCl, 285.5. Encontrado, M₁⁺ 284, M₂⁺ 286 y M₃⁺ 288, con la distribución isotópica esperada⁵²; m/z 249, 100 % (M₁⁺ - ³⁵Cl y M₂⁺ - ³⁷Cl); 251, 99 % (M₂⁺ - ³⁵Cl y M₃⁺ - ³⁷Cl), cf⁵³; 219, 17 % (249⁺ - CH₂O); 221, 17 % (251⁺ - CH₂O), cf⁵⁴; 140, 57.6 % (219⁺ - ⁷⁹Br; C₁₁H₈⁺). Ver esquema III.

2-Acetoximetil-5-bromo-6-metoxi-naftaleno, VII. - En un matraz redondo de 25 ml, provisto de un refrigerante con tubo

de cloruro de calcio en su extremo superior, y de un agitador magnético, se colocaron 0.5 g de 5-bromo-6-metoxi-2-clorometil-naftaleno, 1 g de acetato de potasio anhidro previamente pulverizado y 4 ml de ácido acético glacial. Se inició la agitación y se calentó a reflujo durante 30 min. Se filtró en caliente, para eliminar el cloruro de potasio. El filtrado, al enfriarse, comenzó a cristalizar; se enfrió en un baño de hielo-agua y se filtró. El sólido se digirió y lavó con agua helada y se dejó secar, obteniendo 0.38 g de rosetas de agujas muy pequeñas, de color blanco-rosáceo, con p.f. 116-118°. ν_{max} (KBr) 1718 cm^{-1} (CH_3COO). RMP (δ), 2.06, s (CH_3COO) y 5.61, s (CH_2). P.M. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}$, 309. Encontrado, M_1^+ 308, 100 % y M_2^+ 310, 97 %; m/z 265, 56 % ($M_1^+ - \text{CH}_3\text{CO}$); 267, 50 % ($M_2^+ - \text{CH}_3\text{CO}$); 249, 82 % ($\text{Ar}_1 - \text{CH}_2^+$); 251, 68 % ($\text{Ar}_2 - \text{CH}_2^+$); 219, 21 % ($249^+ - \text{CH}_2\text{O}$); 221, 22 % ($251^+ - \text{CH}_2\text{O}$); 140, 85 % ($219^+ - {}^{79}\text{Br}$ y $221^+ - {}^{81}\text{Br}$); 43, 47 % (CH_3CO^+).

5-Bromo-6-metoxi-2-naftil-acetonitrilo, I.- En un matraz de 50 ml y 2 bocas 24/40, provisto de un refrigerante con tubo de cloruro de calcio en su extremo superior y en la otra boca un tubo de ensaye (adaptado mediante plástico flexible) que contiene 1.4 g del derivado clorometilado VI, se colocan 0.3 g de cianuro de sodio pulverizado y 10 ml de sulfóxido de dimetilo anhidro (Ver nota). Se agitó magnéticamente y se calentó en un baño de silicón a 45°. Iniciada la agitación se co-

menzó a agregar poco a poco (30 min) el cloroderivado sólido. Terminada la adición se agitó durante 2 h. a 40° y 20 h. más a temperatura ambiente. Se vertió en 20 ml de agua helada, formando una emulsión lechosa que al enfriar en baño de hielo-agua y tallar con una espátula, formó un sólido, el cual se filtró y lavó con agua fría. Se obtuvieron 0.95 g (70 %) de polvo color crema, con p.f. 145-147°. Cristalizado de metanol fundió a 147-148° (0.76 g, agujas blancas pequeñas). ν_{\max} (KBr) 2266 cm^{-1} (CN). RMP (δ), 3.97, s, OCH₃; y 4.04, s, CH₂CN. P.M. calc. para C₁₃H₁₀ONBr, 276. Encontrado, M₁⁺ 275, 85 %, M₂⁺ 277, 83 %; m/z 260, 37 % (M₁⁺ - CH₃); 262, 37 % (M₂⁺ - CH₃).

Nota: Purificación del sulfóxido de dimetilo. Este (~75 ml) se dejó sobre mallas moleculares durante 2 días y se destiló al alto vacío, empleando la fracción que destiló a 72.5-73°/11.5 mm Hg. Se eliminó la cabeza de destilación, con p.e. 70-72°/11.5 mm Hg.

2(5-Bromo-6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, II. - En un matraz redondo de 25 ml, de 3 bocas, provisto de: un refrigerante con tubo de cloruro de calcio en su extremo superior, una entrada de gases con llave, un tapón en la tercera boca, y un agitador magnético, se colocaron 540 mg de 5-bromo-6-metoxi-2-naftil-acetonitrilo y 10 ml de benceno anh. (destilado de ami

duro de sodio) y se hizo pasar una corriente de nitrógeno seco. Se inició la agitación para disolver. A la solución se le agregaron ~ 97 mg de NaNH_2 (se le puso un exceso) y se calentó a reflujo durante 1 h. Fue tomando color amarillo y desprendiendo amoníaco (olor característico y pH alcalino al papel tornasol húmedo). Se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron, con agitación, por el refrigerante, 0.2 ml de yoduro de metilo. Se pasó nitrógeno seco y se cambió el tubo de cloruro de calcio por un globo. Se dejó con agitación y a temperatura ambiente durante 22 h, quedando una solución ámbar y un precipitado gris. Se filtró el sólido, se lavó con benceno y el filtrado se enfrió en hielo-agua; se le agregaron 5 ml de agua helada, se pasó a un embudo de separación frío, se separó la fracción acuosa y la fracción orgánica se lavó con agua helada hasta pH neutro. Se secó con cloruro de calcio, se trasvasó y se secó con cloruro de calcio pulverizado y sulfato de sodio anhidro. Se evaporó a sequedad en Rotavapor, primero usando la trompa de agua y luego al alto vacío. Quedó un residuo aceitoso, espeso, de color amarillo oscuro. ν_{max} (KBr) 2244 cm^{-1} (CN). RMP (δ), 1.66, d (J=7), metilo y 4.88, c (J=7), metino. Aparecen, además, señales sencillas en 2.05 y 2.33 ppm (metilos) correspondientes al compuesto dimetilado VIII (relación molar 1/6).

6-Metoxi-2-acetonaftona, IX. - Se obtuvo por reacción de

Friedel y Crafts a partir de nerolina y cloruro de acetilo, empleando nitrobenzeno como disolvente y tricloruro de aluminio como catalizador, siguiendo una técnica descrita¹⁸. Se purificó por destilación a presión reducida. Se separó la fracción con punto de ebullición 195-200^o/10 mm Hg. Compárese⁵⁵. Por cristalización de metanol fundió a 105-107^o. Da color verde oscuro muy intenso al contacto con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} 1675 cm^{-1} (aril-cetona). RMP (δ), 2.65, s (metil-cetona) y 3.90, s (metoxilo). P.M. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2$, 200. Encontrado, M^+ 200, 58.8 %; m/z 185, 100 % (Ar-CO^+); 157, 49.5 % (Ar^+).

2-Metoxi-1-acetonaftona, X. - Se aisló como subproducto de la preparación anterior, tanto en la destilación fraccionada como en las aguas madres de cristalización. Se obtienen cristales amarillos que funden a 42-43^o cuyo espectro de RMP indica la presencia de la metil-cetona IX, ~25 %. Se destiló al vacío, p.e. 160-163^o/4 mm Hg, y se cristalizó de éter de petróleo con p.e. 30-50^o, obteniendo sólido con p.f. 45-46^o; que contiene 20 % del compuesto IX. La completa separación de ambos isómeros sólo se logró por cromatografía líquido/líquido. Se utilizó un cromatógrafo de líquidos, de alta resolución, Waters Associates 600 A, equipado con un detector de Índice de refracción Mod. R 401. Se utilizó una columna radial de sílice y cloruro de metileno (100 %) como fase móvil. p.f.

55-56°. Da color amarillo-naranja al contacto con ácido sulfúrico concentrado. ν_{\max} (KBr) 1690 cm^{-1} (aril-cetona). RMP (δ), 2.61, s (metil-cetona) y 3.90, s (metoxilo).

Metil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol, XI.- En un matraz redondo de 100 ml, de 2 bocas, provisto de un refrigerante con tubo de cloruro de calcio en la parte superior, un tapón de corcho en la otra boca y un agitador magnético, se colocan 30 ml de metanol, se inicia la agitación y se agregan 10 g de 6-metoxi-2-acetonaftona. A la suspensión agitada se le va agregando, en porciones, durante el transcurso de 1 h y a temperatura ambiente, 2.5 g de borohidruro de sodio (pesado en un pesa-filtros y mantenido tapado). Se produce espuma y se calienta un poco (reacción exotérmica). Terminada la adición se deja con agitación a temperatura ambiente otra hora o hasta que se disuelva todo el NaBH_4 . Luego se calienta a reflujo durante 2 h. Se enfría a temperatura ambiente y luego en baño de hielo-agua, con lo que se forman cristales. Se le agregan 40 ml de agua helada, agitando suavemente, se deja reposar un poco en el baño de hielo, se filtra, y los cristales se lavan con agua helada (~ 60 ml). Se deja secar, obteniendo 9.9 g (98 %) de cristales pequeños, blancos, con p.f. 109-110°.

ν_{\max} (KBr), 3350 cm^{-1} (OH). RMP (δ), 1.52, d (J=7), metilo; 4.98, c (J=7), metino; y 1.92, s, oxhidrilo, desaparece al a-

gregar D₂O. F. M. calc. para C₁₃H₁₄O₂, 202. Encontrado, M⁺ 202, 75.5 %; m/z 187, 100 % (M⁺ - 15).

2(1-Bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, XII.- En un matraz redondo de 500 ml con 3 bocas 24/40, provisto de un termómetro, un refrigerante vertical con tubo de cloruro de calcio, una pipeta de 5 ml (ó un embudo de adición) y un agitador magnético, se colocaron 6 g del metil-carbinol XI y se disolvió, a temperatura ambiente, en 270 ml de éter anhidro. Ya disuelto, se enfrió a 0° en un baño de agua, hielo y sal y se comenzaron a agregar, gota a gota y con agitación, 3 ml de tribromuro de fósforo. Terminada la adición, se cambió el baño por uno de hielo-agua y se dejó con agitación durante 20 min. y luego en reposo durante la noche. Después de 17 h de reposo, se agregaron 90 ml más de éter y se pasó una corriente de nitrógeno seco para eliminar el tribromuro de fósforo sobrante. Se enfrió en hielo-agua y se agregaron 120 ml de agua helada. Se pasó a un embudo de separación y se eliminó el agua. Se lavó con 90 ml de solución de bicarbonato de sodio al 4 % y otra vez con agua fría hasta pH neutro. La fracción etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad en un Rotavapor (baño tibio y atmósfera de nitrógeno), quedando un sólido blanco, que se filtró en atmósfera de nitrógeno para terminar de secar. Se obtuvieron 7.16 g (91 %) de microcristales blancos con p.f. 82-84°. ν_{\max} (KBr) desaparece la banda de OH existente en el carbinol XI, siendo el resto del

espectro muy similar al del compuesto XI. RMP (δ), 2.08, d, metilo y 5.35, c, metino, ambas señales con $J=7$ Hz. P.M. calc. para $C_{13}H_{13}OBr$, 265. Encontrado, M_1^+ 264, M_2^+ 266; m/z 185, 100 % ($Ar-CH-CH_3$)⁺.

2(1-Etoxietyl)-6-metoxi-naftaleno, XIII.- 0.75 g del bromo-derivado XII se disolvieron en 6 ml de etanol caliente y se agregó una solución de 0.28 g de cianuro de potasio en 0.4 ml de agua. Al agregar la solución acuosa hubo algo de precipitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. A las 2 h, además de sólido blanco insoluble, la solución es de color amarillo oro. Después de 6:30 h de reflujo, debido a la presencia de sólido insoluble se agregaron 0.2 ml de agua y 4 ml de etanol y se reflujo durante 30 min más. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en Rotavapor. Se agregaron 30 ml de éter y 10 ml de agua, la fracción etérea se lavó con solución salina hasta pH neutro, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó en Rotavapor. El aceite residual, por reposo, dió un sólido amarillento (0.55 g) con p.f. 43-45°.

ν_{max} (KBr) 1090 cm^{-1} (tensión C-O-C en éteres bencílicos⁵⁶) y 1305 cm^{-1} (banda diferencial, no existente en el bromo-derivado XII): RMP (δ), 1.17, t ($J=7$), $-O-CH_2-\underline{CH_3}$; 1.48, d ($J=6.5$); $-\underline{CH}-CH_3$; 3.36, c ($J=7$), $-O-\underline{CH_2}-CH_3$; y 4.52, c ($J=6.5$), $-\underline{CH}-CH_3$. P. M. calc. para $C_{15}H_{18}O_2$, 230. Encontrado, M^+ 230, 50 %; m/z 215, 100 % ($Ar-CH=\overset{\ominus}{O}-C_2H_5$); m/z 185, 40 %

(Ar- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$); m/z 187, 43 % (Ar- $\text{CH}=\overset{+}{\text{O}}\text{H}$); y m/z 29, 20 % ($\text{CH}_3-\text{CH}_2^+$). Compárese ⁵⁷. Ver esquema IV. En otro experimento en el cual se redujo el tiempo de reflujo a 2 h ó a 1 h, se volvió a obtener el éter XIII, pero el rendimiento de reacción fué más bajo.

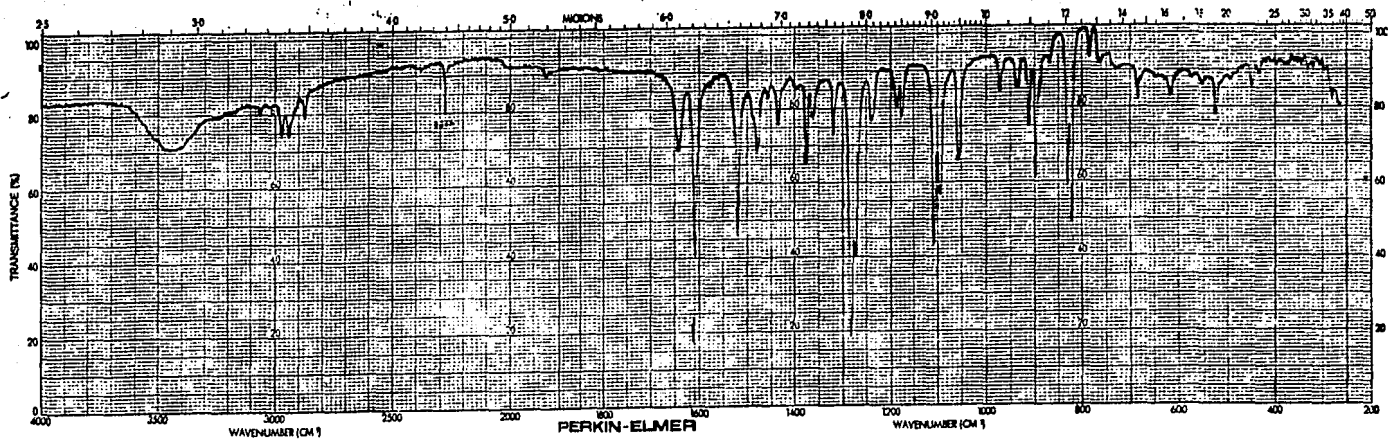
Cuando la reacción se llevó a cabo empleando 1 g del bromo-derivado XII disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano y una solución de 0.38 g de KCN en 0.55 ml de H_2O , y se calentó a reflujo durante 4 h se obtuvo el metil-carbinol XI (espectroscopía idéntica).

Reacción del 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno con KCN en dimetil-formamida.- En un matraz redondo de 25 ml, provisto de un refrigerante con tubo de CaCl_2 , se colocaron 0.5 g del bromo-derivado XII, 1 g de cianuro de potasio previamente pulverizado y 3 ml de dimetil-formamida. Se calentó en un baño de Silicón a 70° durante 28 h, sin observar variación por cromatografía en placa, por lo que se aumentó la temperatura a 115° y se calentó durante 18 h más. Se filtró en caliente, se lavó con agua y el filtrado se extrajo con éter-benceno. Se evaporó en Rotavapor, quedando 0.34 g de un sólido residual con p.f. $45-60^\circ$. 280 mg del producto anterior se purificaron por cromatografía relámpago (Flash Chromatography) empleando una columna de 50 X 2 cm, cargada en seco hasta

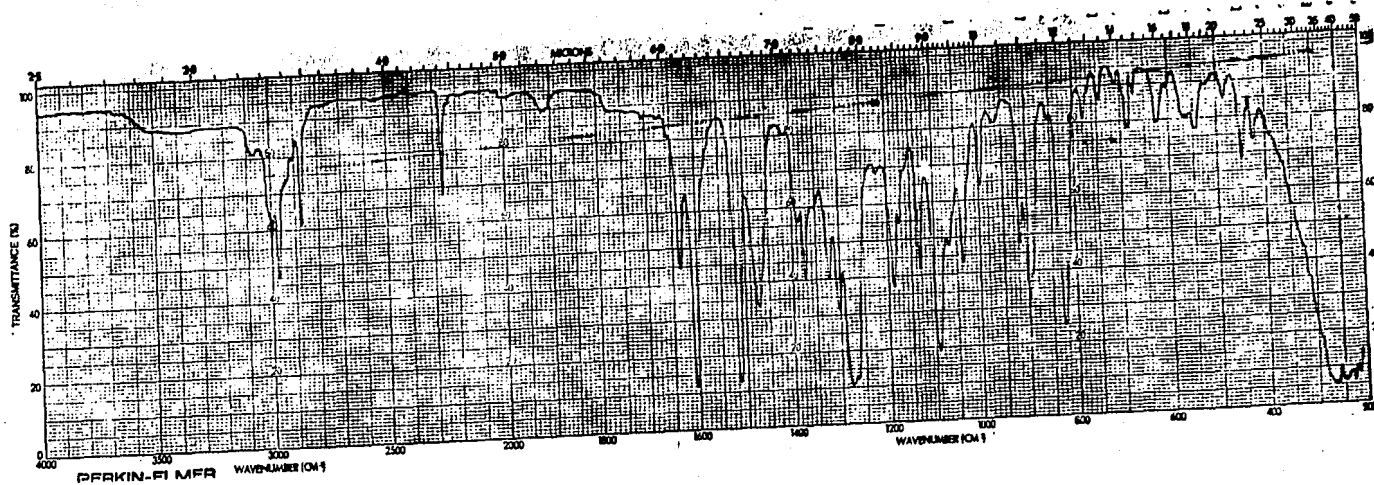
una altura de 15 cm. con Silicagel 60 (230-400 mesh, ASTM, Merck). Como eluyente se usó una mezcla de hexano-acetato de etilo (70-30) y se separaron fracciones de 10 ml, utilizando un tanque de nitrógeno para darle presión a la columna. De la fracción 1 se aisló 6-metoxi-2-vinil-naftaleno, XIV, p.f. 85-87° (de cloroformo-metanol). ν_{\max} (KBr) 1625 cm^{-1} (alqueno conjugado con anillo⁵⁸). RMP (δ), 5.25, d ($J_{\text{cis}}=11$); 5.78, d ($J_{\text{trans}}=17$) y 6.85, dd ($J_{\text{trans}}=17$, $J_{\text{cis}}=11$). P.M. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$, 184. Encontrado, M^+ 184, 100 %; m/z 141, 81.4 % M^+ - (CH_2+CO) ; m/z 115, 46 % (141^+ - $\text{CH}=\text{CH}$). Compárese⁵⁹.

De las fracciones 6 y 7 de la cromatografía se aisló un compuesto que se identificó como el carbinol XI (IR y RMP).

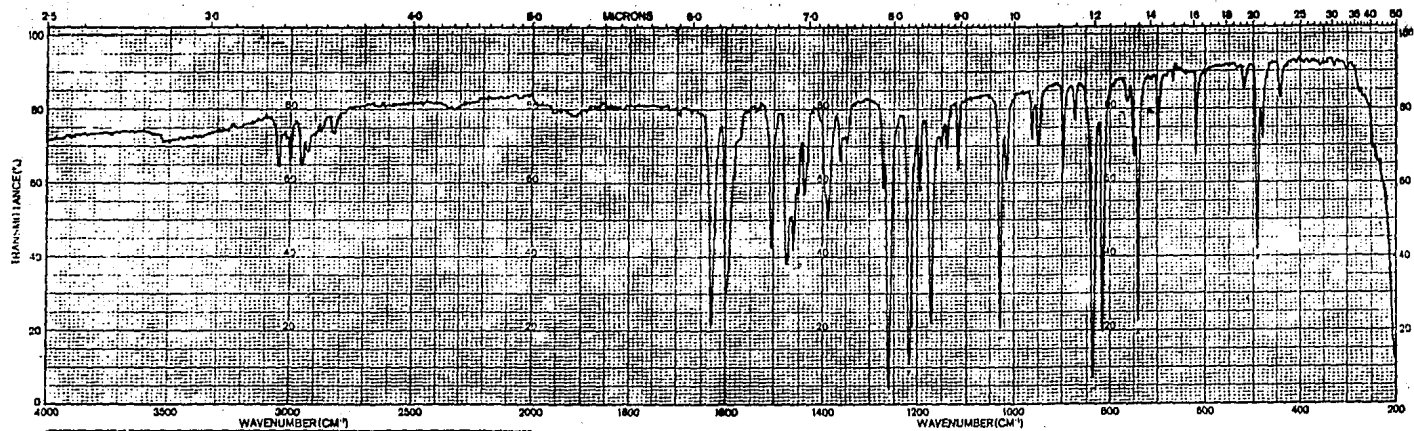
ESPECTROGRAMAS



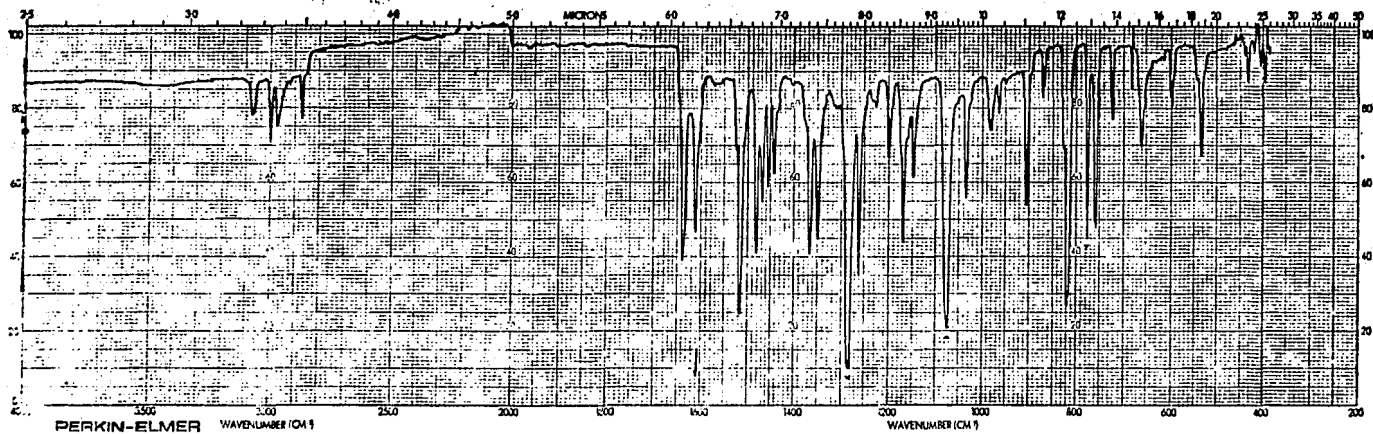
5-Bromo-6-metoxi-2-naftil
-acetonitrilo, I.



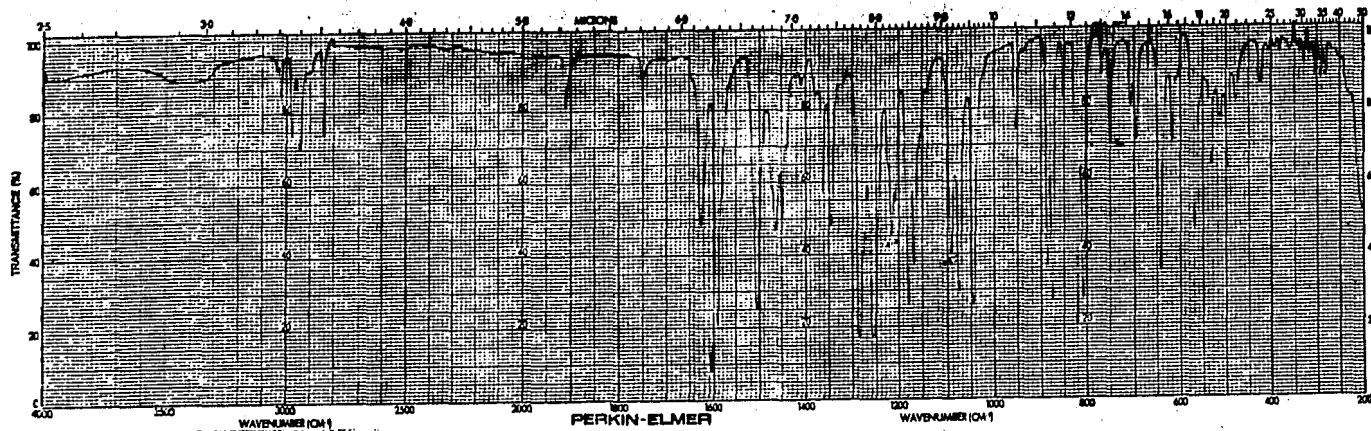
2(5-Bromo-6-methoxy-2-naftil)-
-propionitrilo, II.



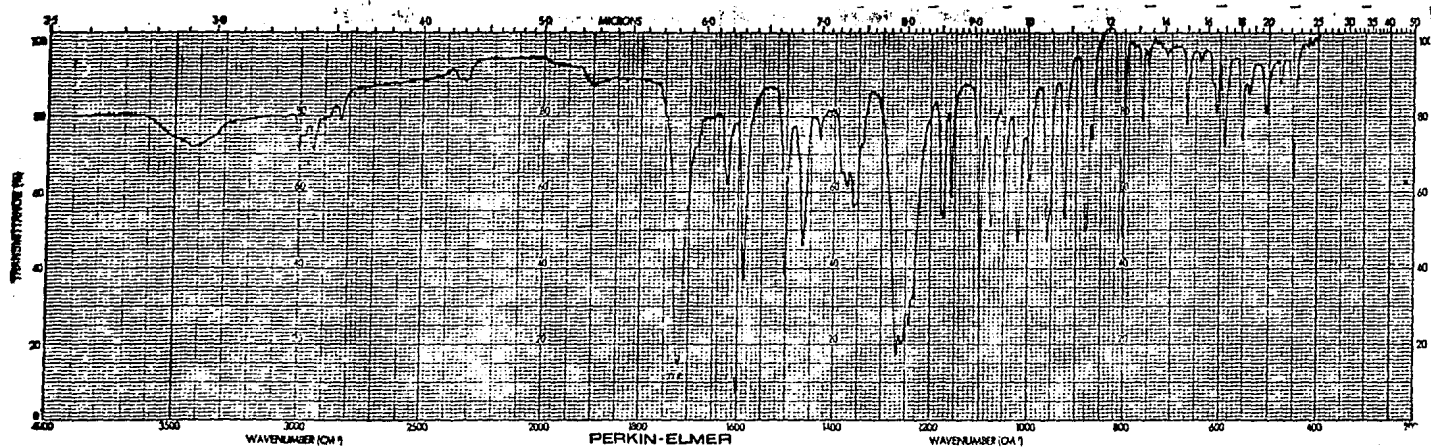
2-Metoxi-naftaleno (Nerolina), IV.



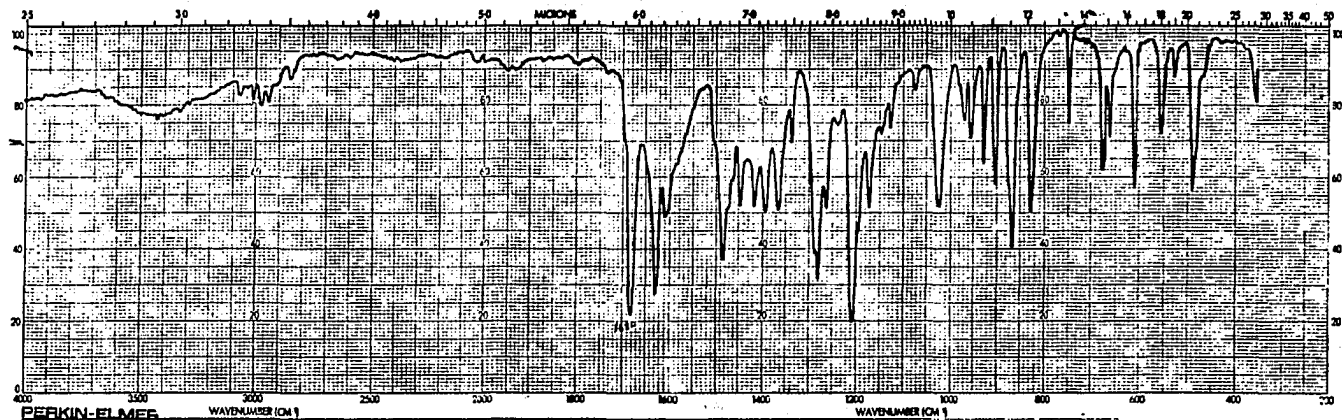
1-Bromo-2-metoxi-naftaleno
(Bromo-nerolina), V.



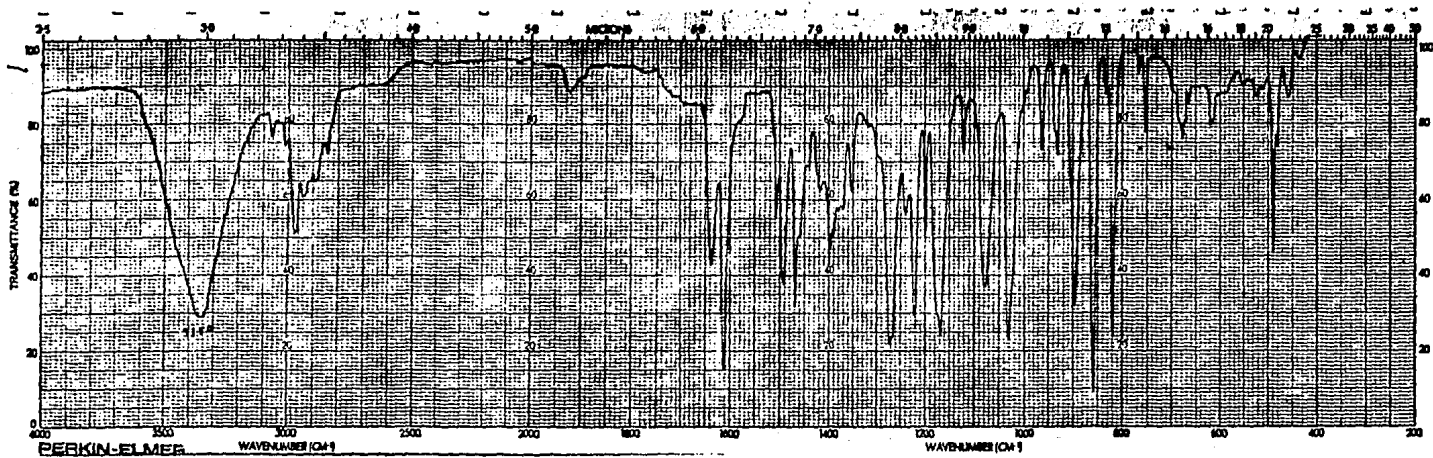
5-Bromo-2-clorometil-6-metoxi
-naftaleno, VI



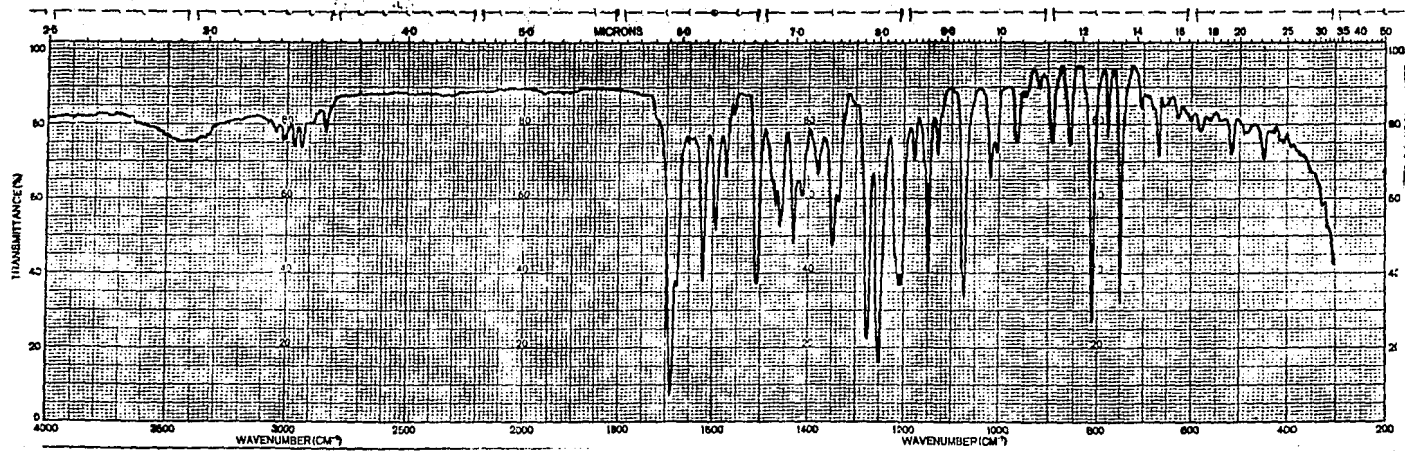
2-Acetoxyethyl-5-bromo-6-methoxy-
-naftaleno, VII.



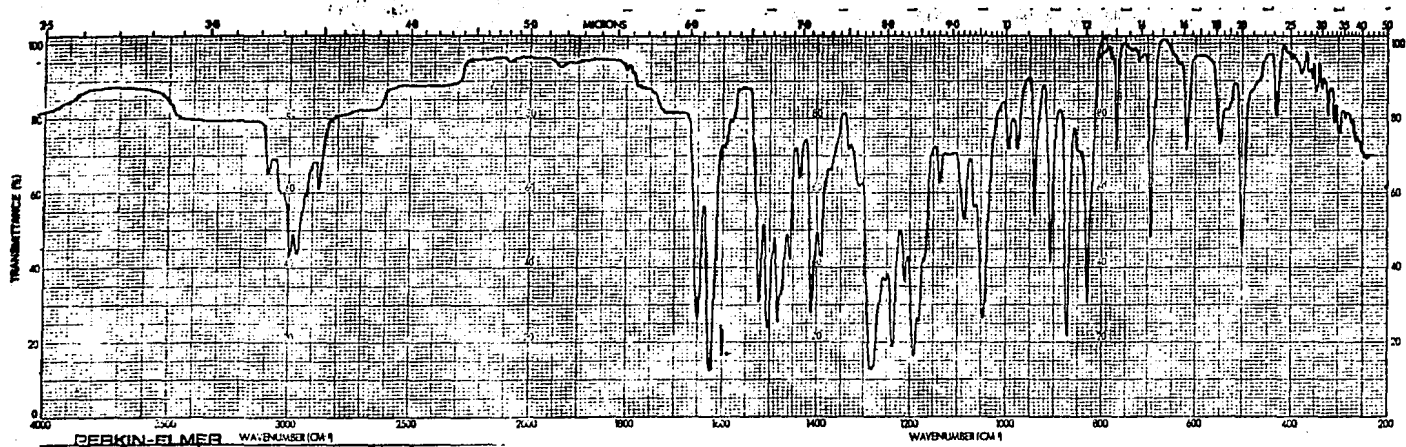
6-Metoxi-2-acetonaftona, IX.



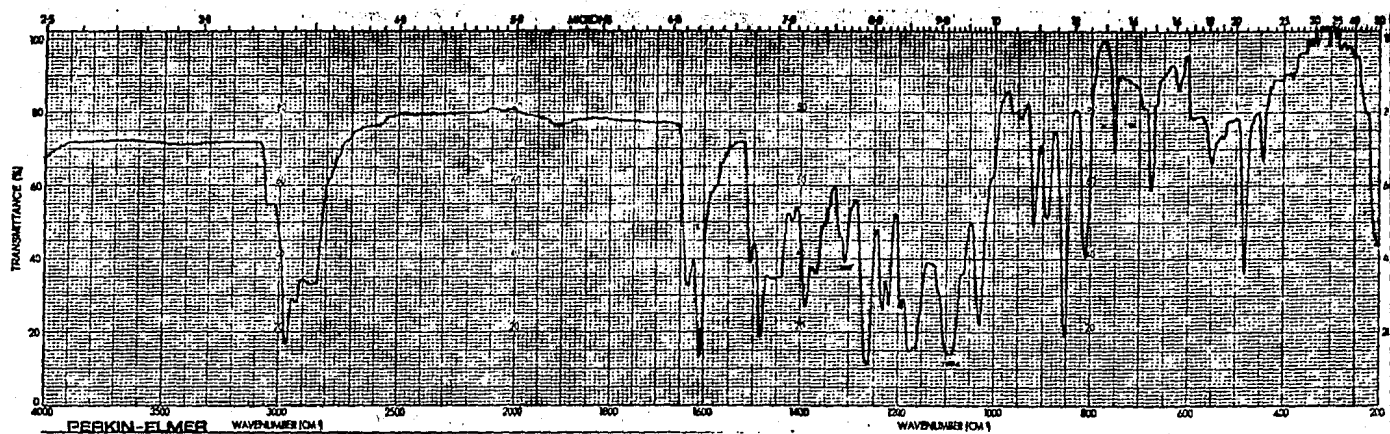
Metil-(6-metoxi-2-naftil)-
-carbinol, XI.



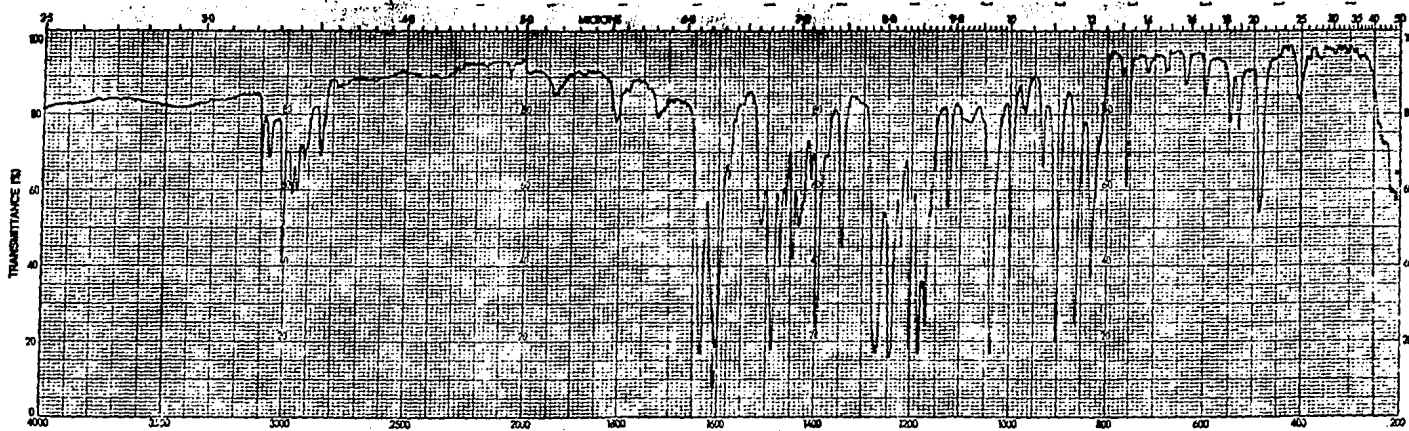
2-Metoksi-1-acetonaftona, X



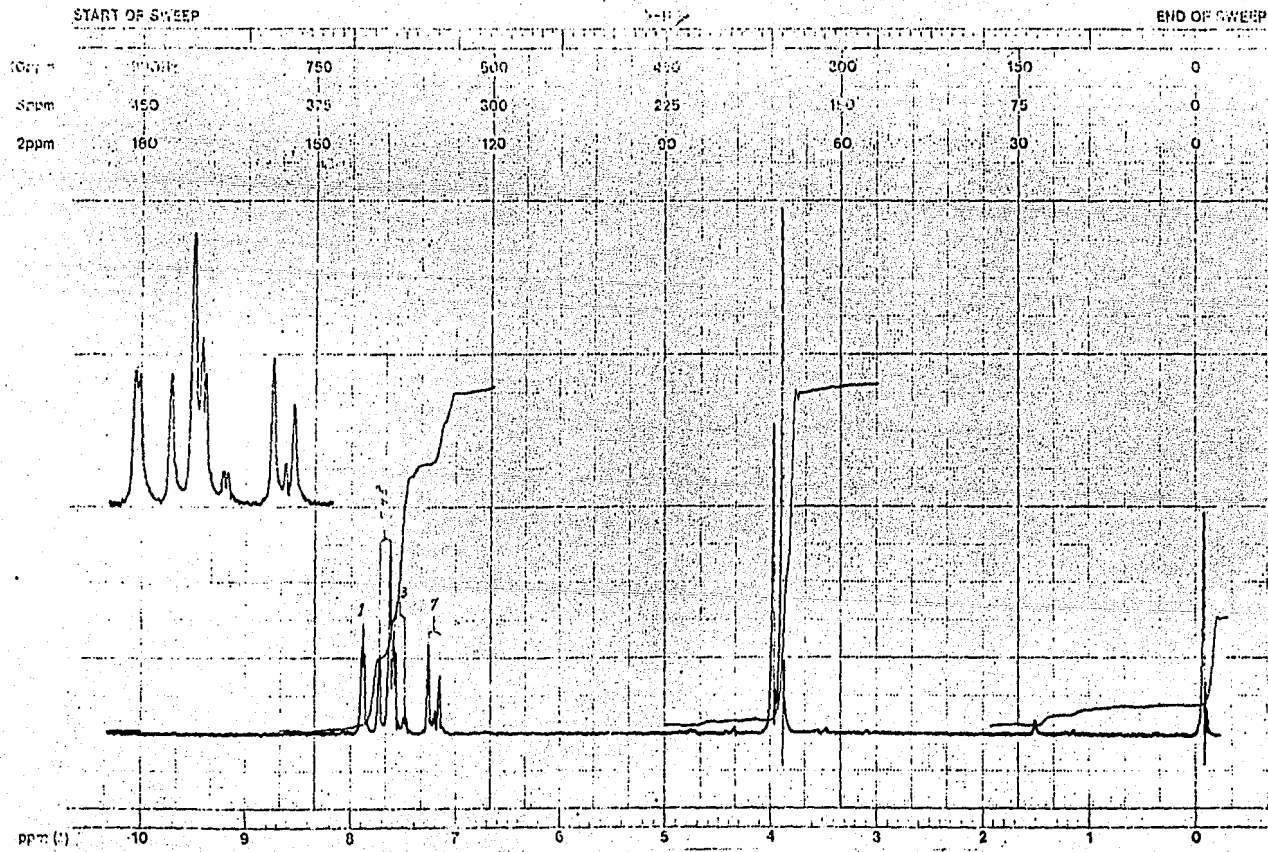
2(1-Bromoethyl)-6-methoxy-
-naftaleno, XII.



2(1-Etoxietyl)-6-metoksi-
-naftaleno, XIII.



6-Metoxi-2-vinil-naftaleno, XIV.

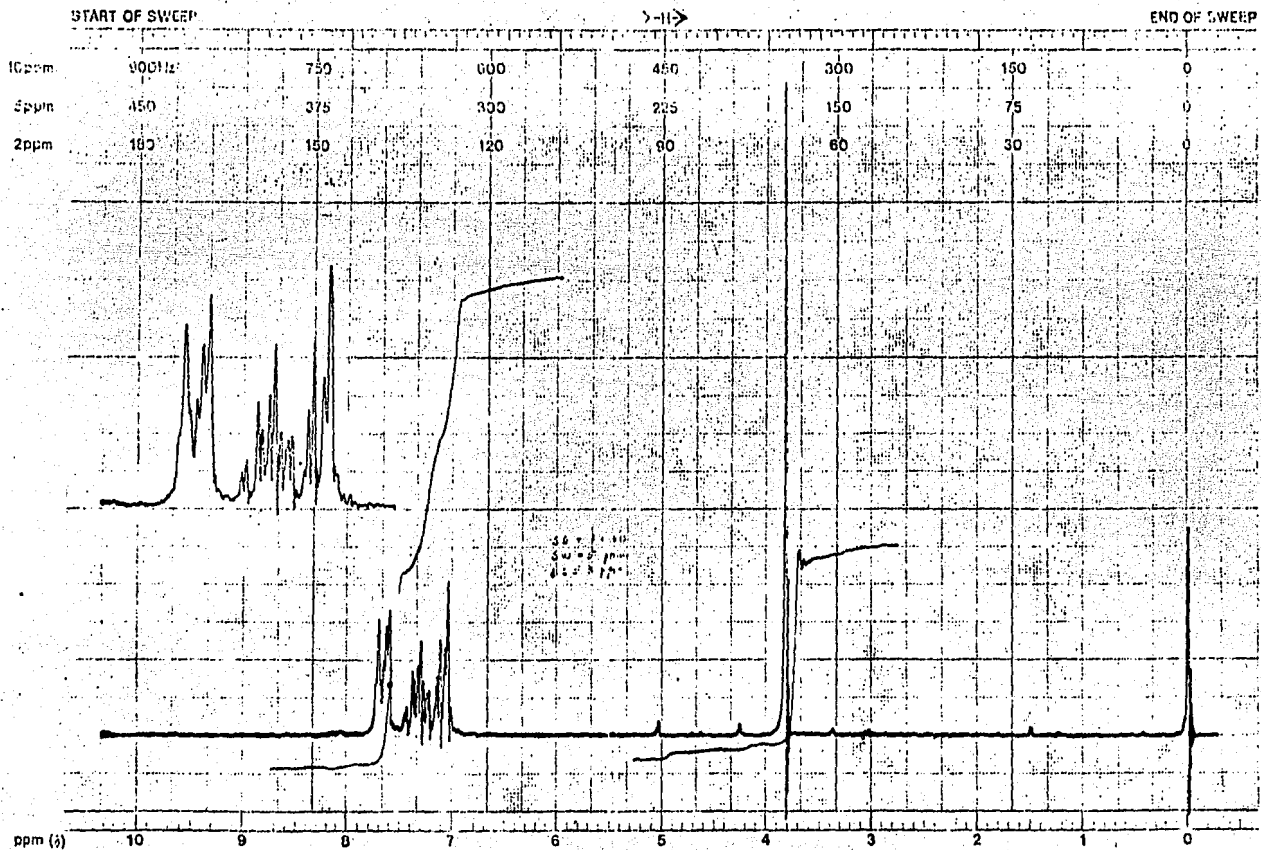


5-Bromo-6-methoxy-2-naftil-
-acetonitrilo, I.

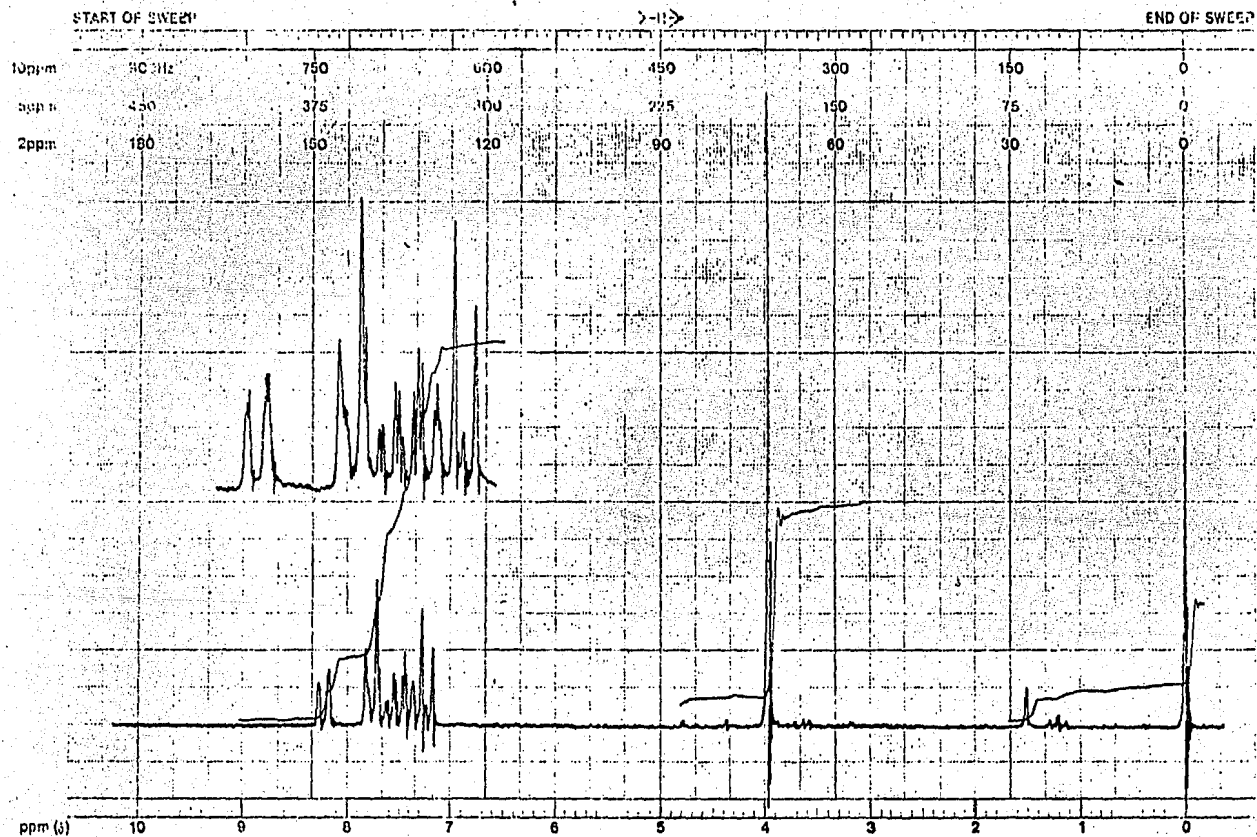
EM-390 60 Mc NMR SPECTROMETER



2(5-Bromo-6-metoxi-2-naftil)-
-propionitrilo, II.

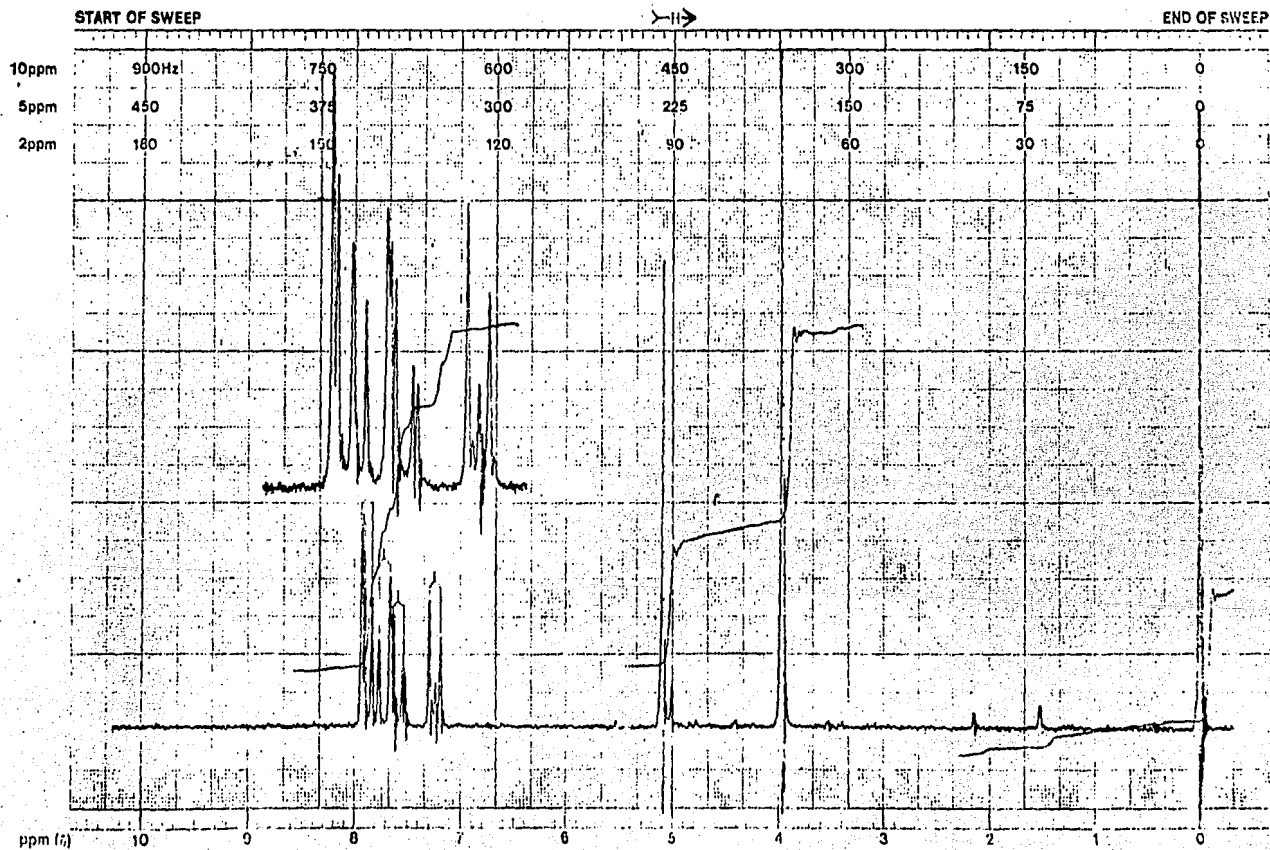


2-Metoxi-naftaleno (Nerolina), IV.



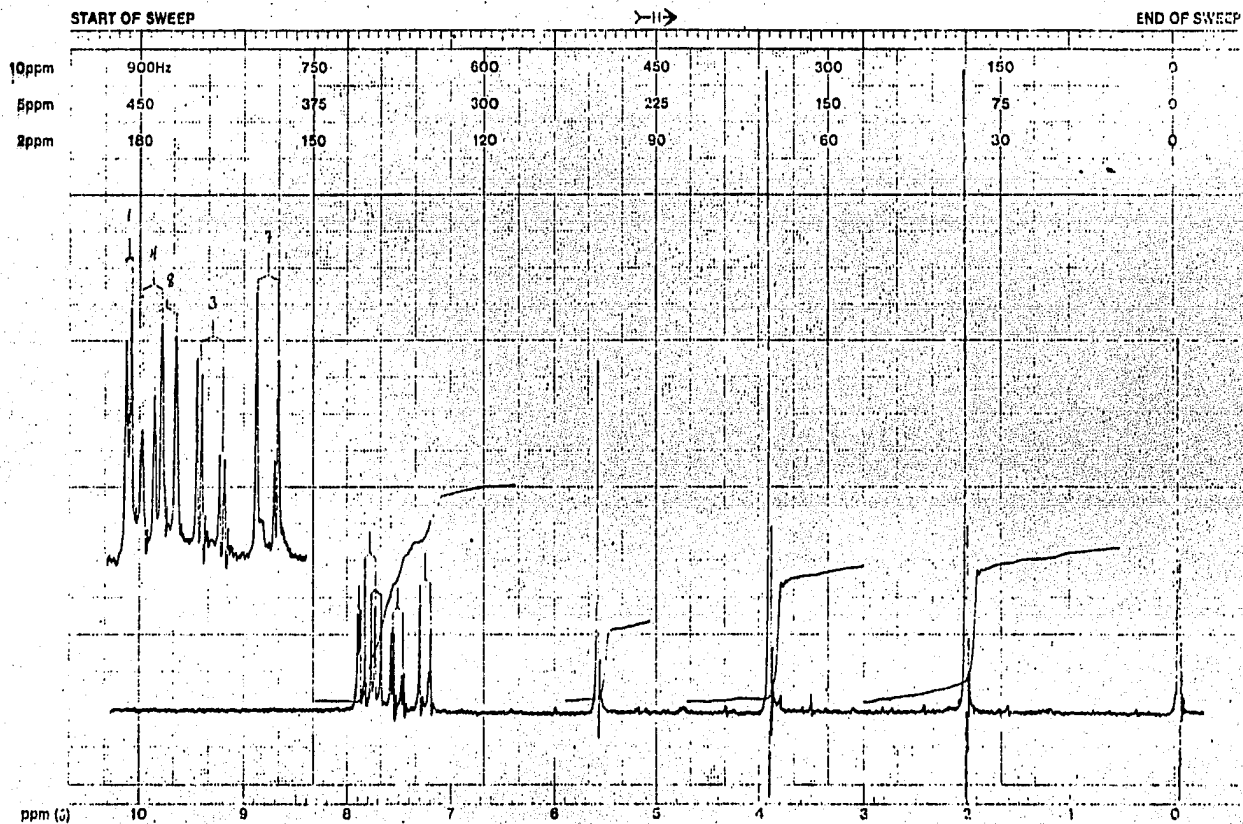
EM-390 90 MC NMR SPECTROMETER

1-Bromo-2-metoxi-naftaleno
(Bromo-nerolina), V.



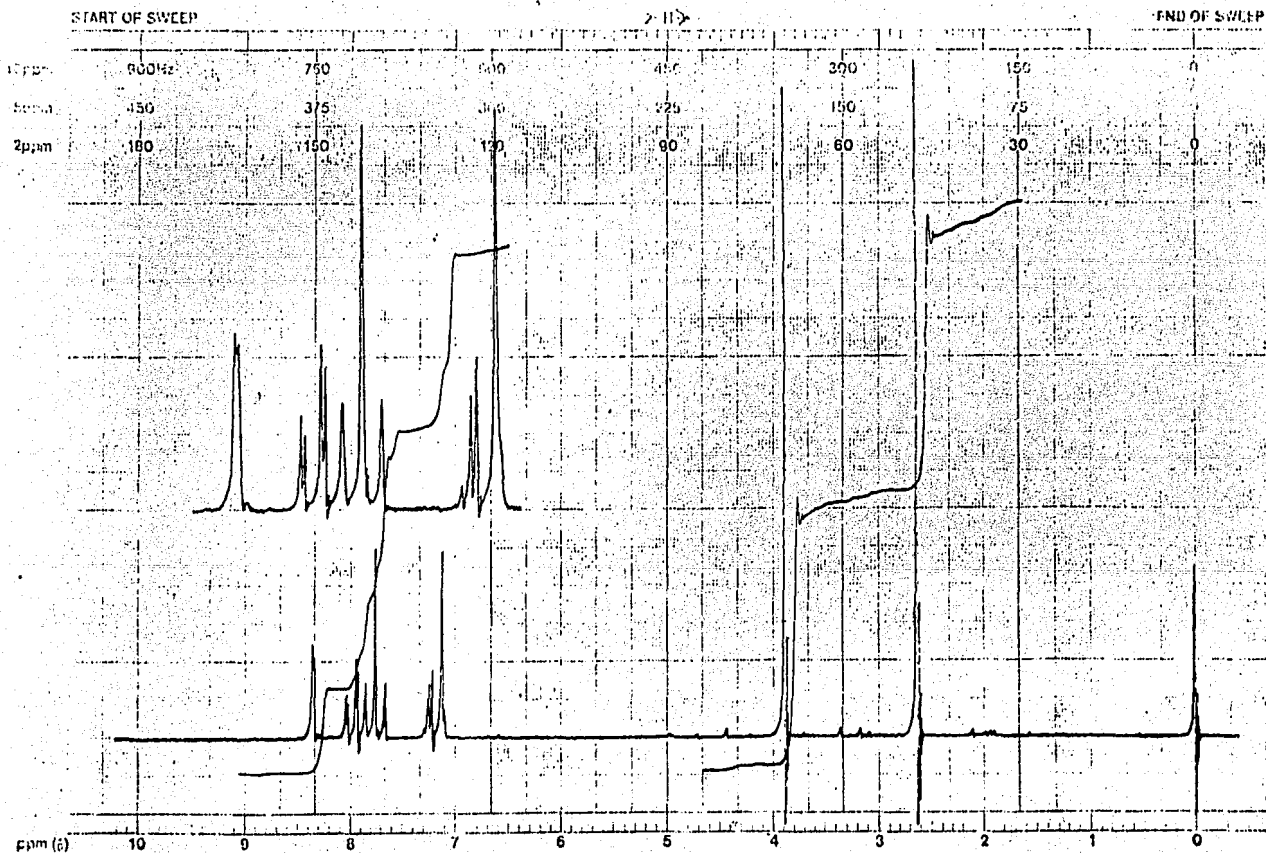
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

5-Bromo-2-clorometil-6-metoxi-
-naftaleno, VI.



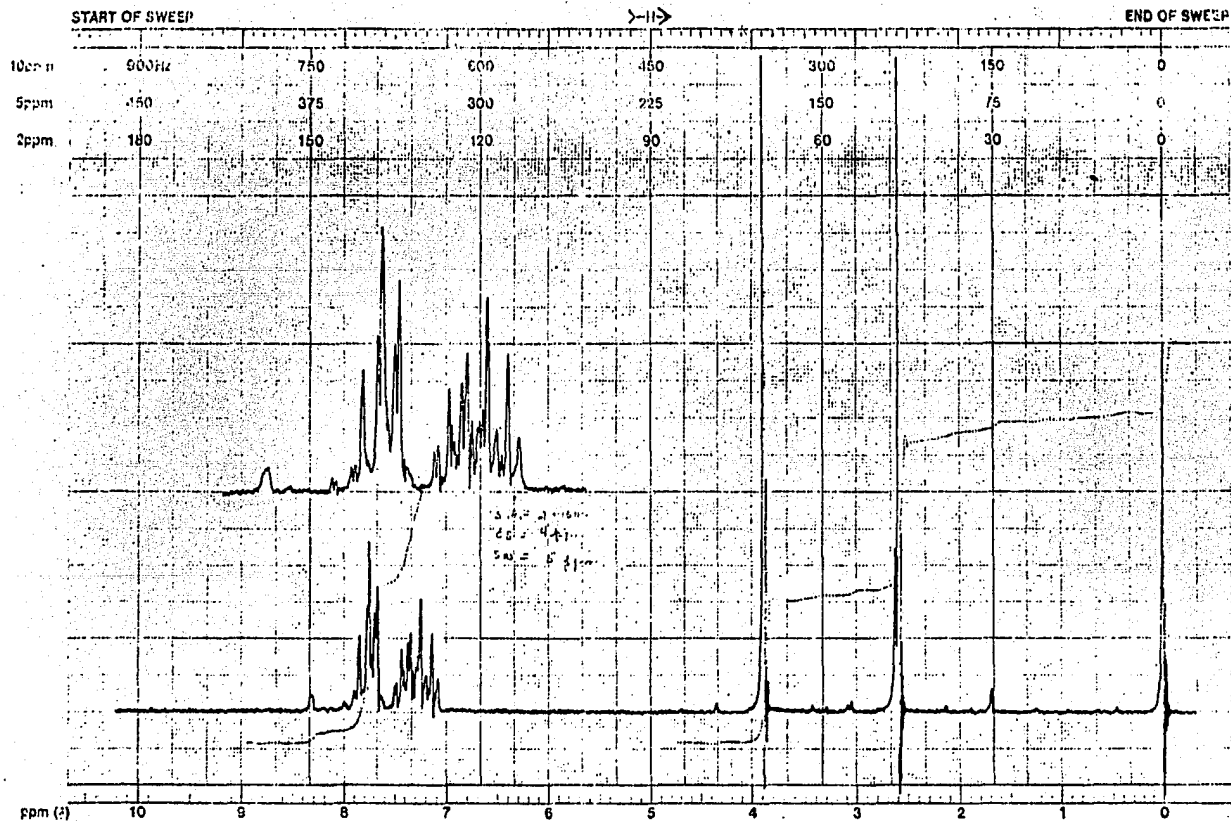
EASING 60 MHz NMR SPECTROMETER

2-Acetoxyetil-5-bromo-6-metoxi-
-naftaleno, VII.



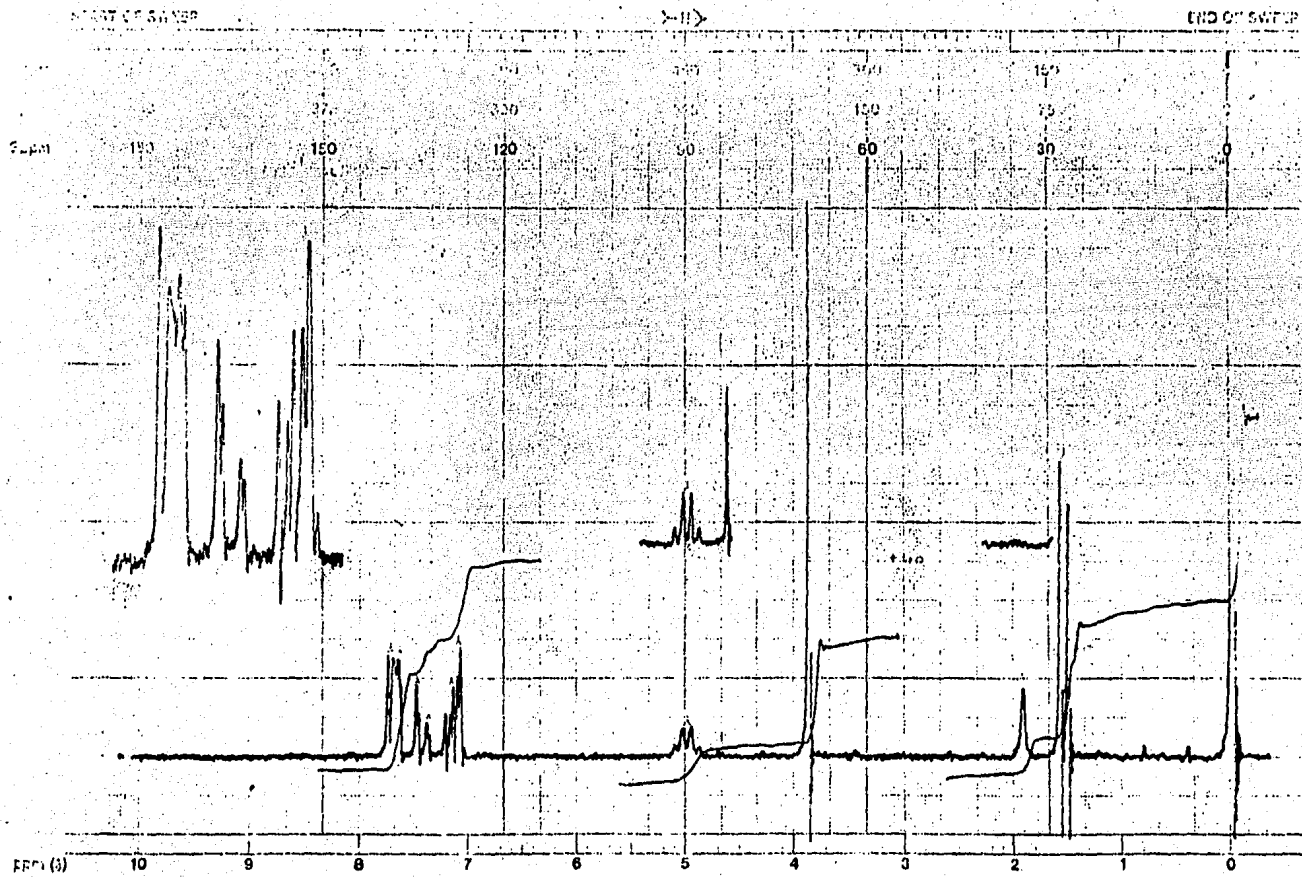
EM-360 30 MHz NMR SPECTROMETER

6-Methoxy-2-acetonaphthone, IX.



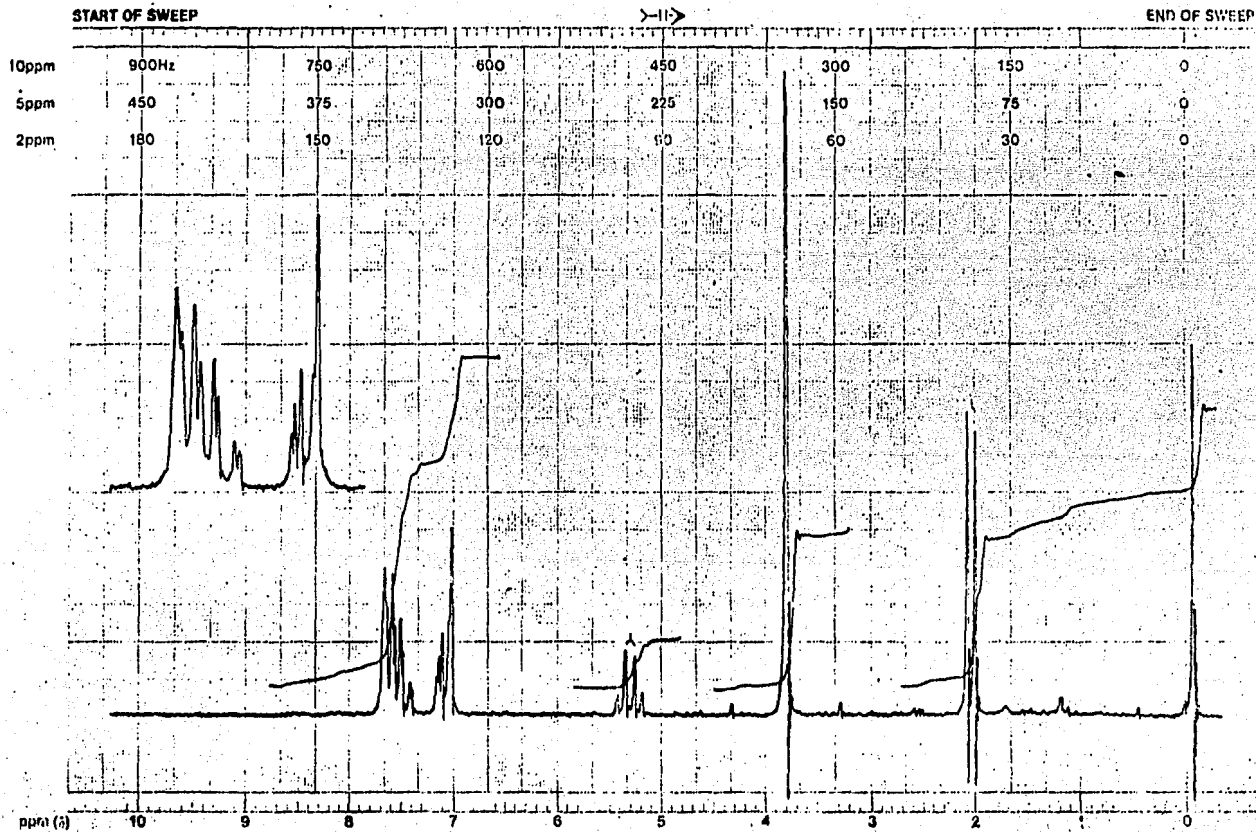
EM-390 50 MHz NMR SPECTROMETER

2-Metoxi-1-acetonafona, X.



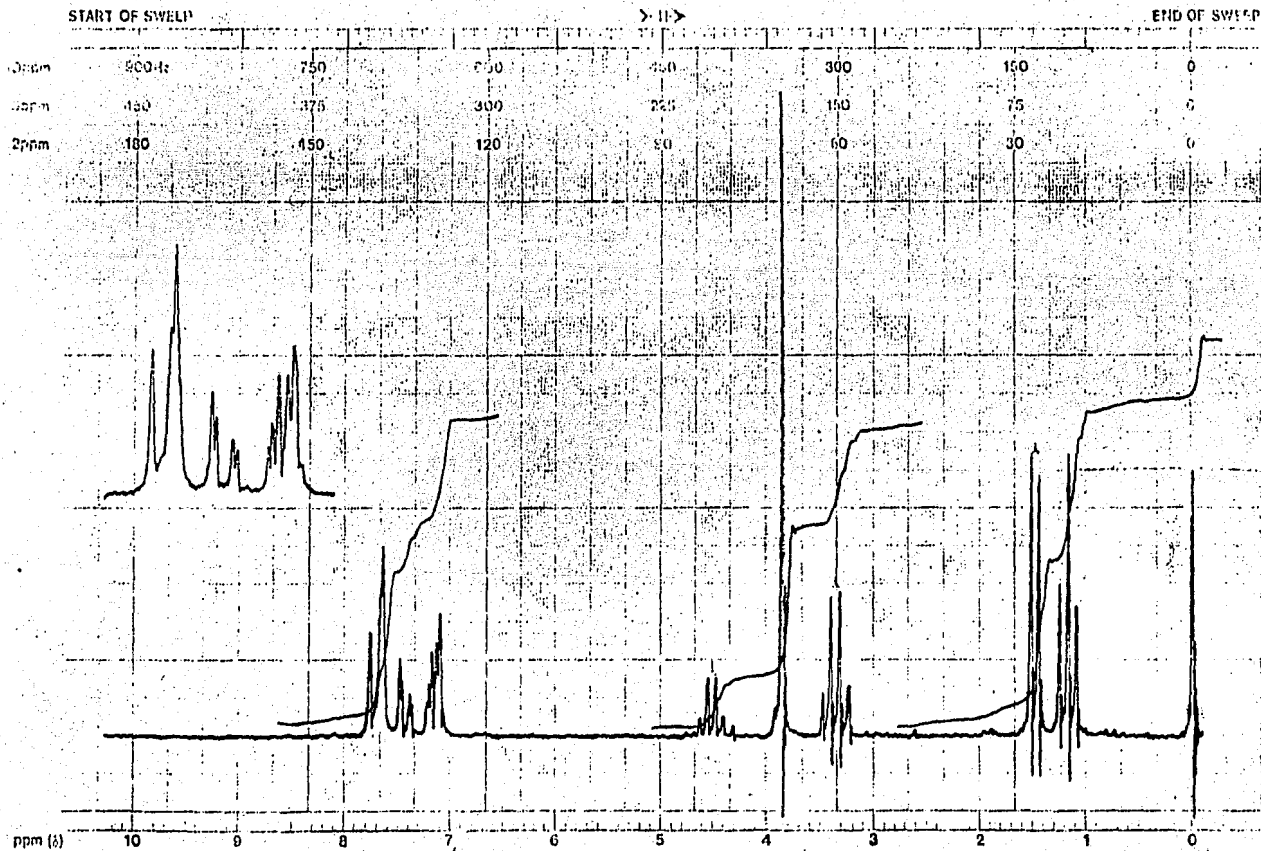
EM-600 60 MHz NMR SPECTROMETER

Metil-(6-metoksi-2-naftil)-
-carbinol, XI.



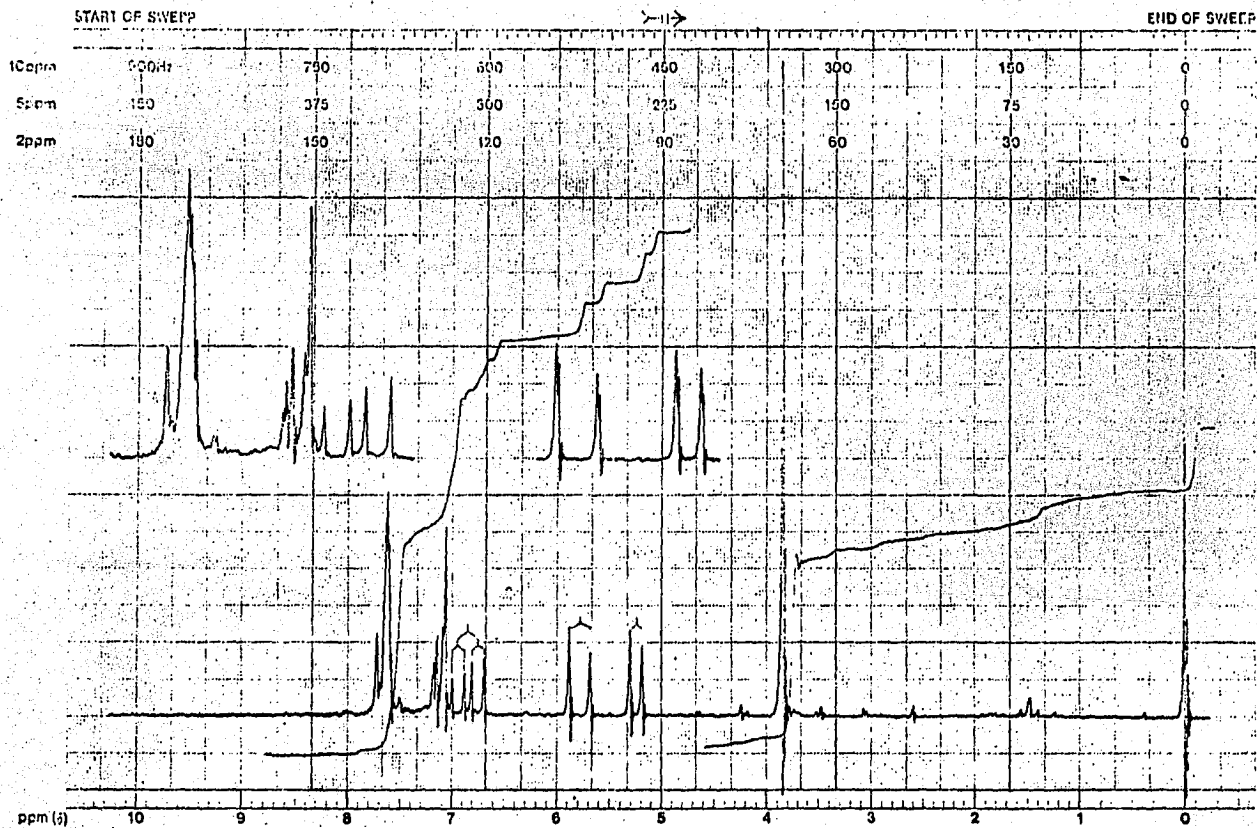
2(1-Bromoetil)-6-metoxi-
-naftaleno, XII.

BRUNNEN UNIVERSITÄT WÜRZBURG



2(1-Etoxietyl)-6-metoksi-
-naftaleno, XIII.

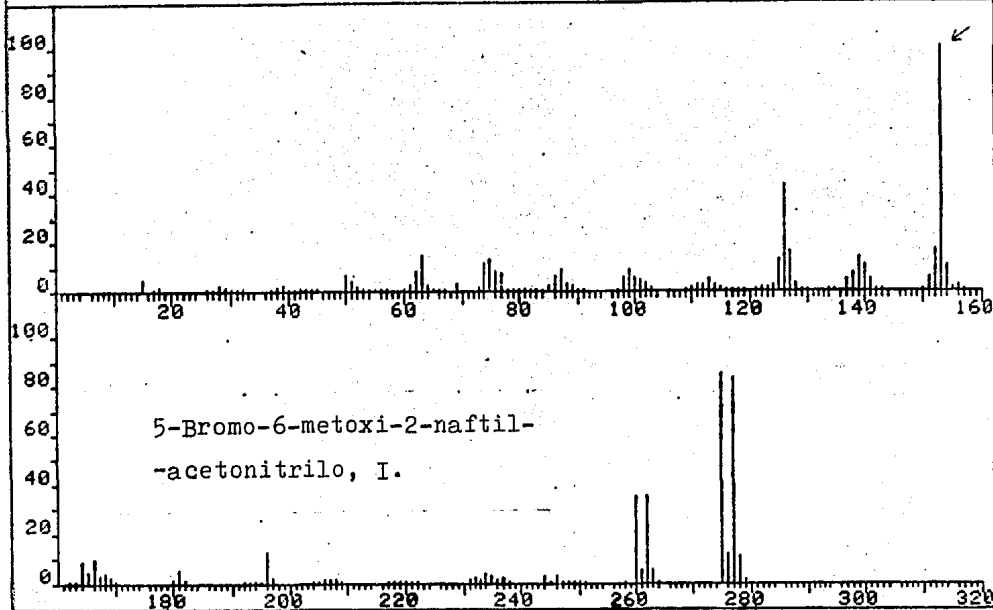
EM-300 90 MHz NMR SPECTROSCOPY



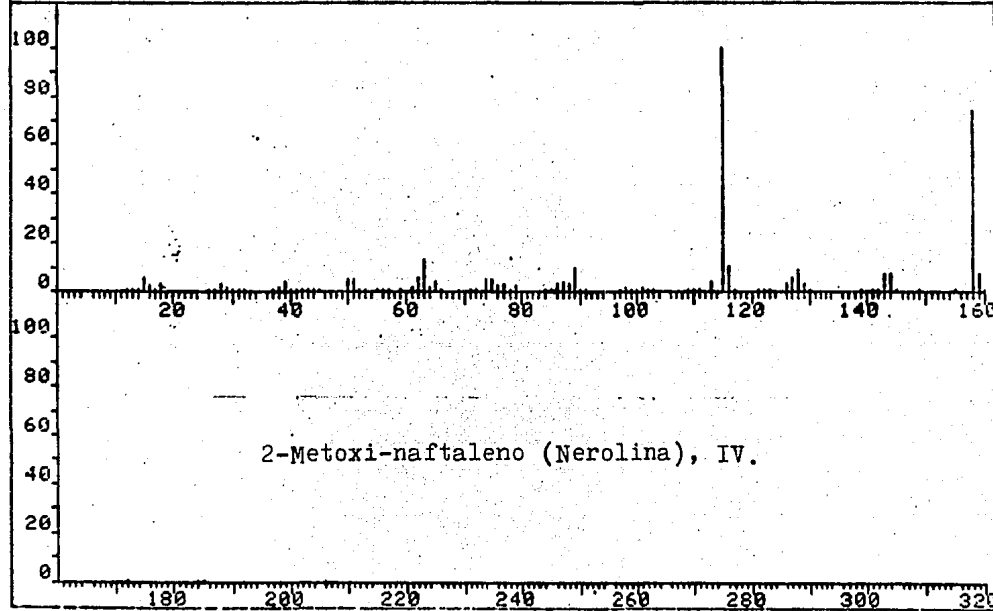
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

6-Metoxi-2-vinil-naftaleno, XIV.

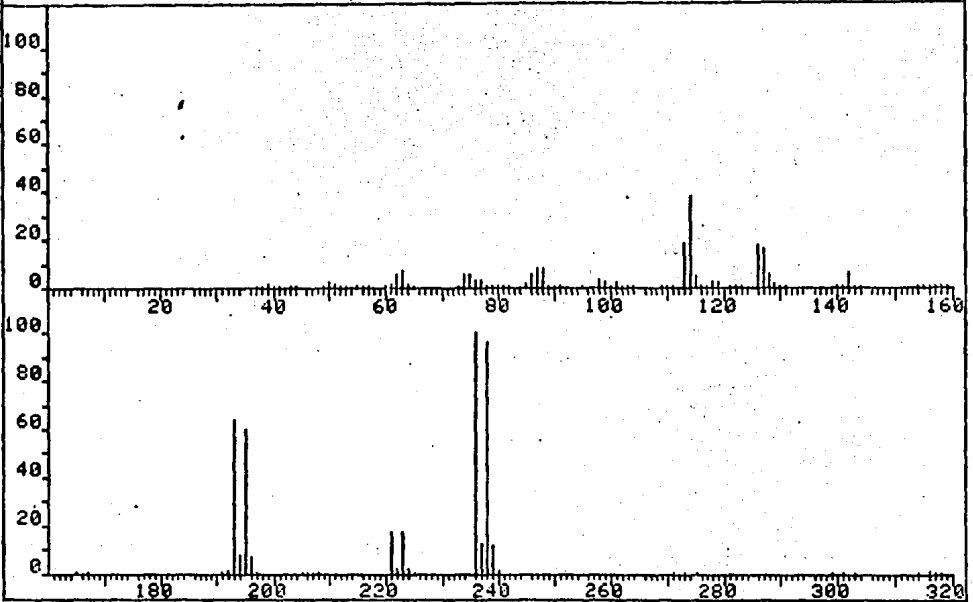
FRN 5160	SPECTRUM 52	RETENTION TIME 2.6
LARGST 4: 153.1, 100.0	275.0, 85.0	126.1, 43.4
LAST 4: 276.0, 11.6	277.0, 83.2	278.0, 10.9
		279.0, 1.0
		PAGE 1 Y = 1.00



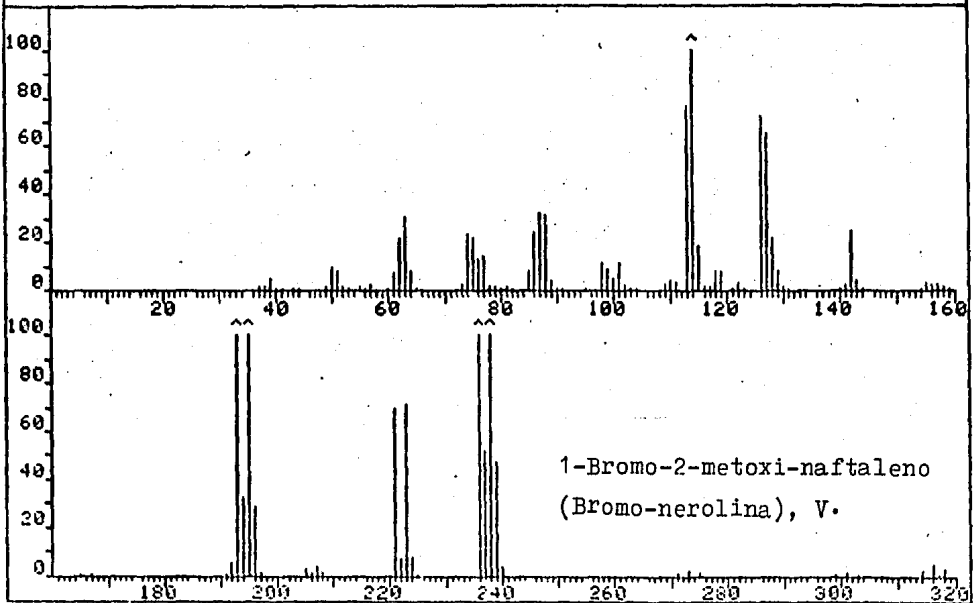
FRN 5191	SPECTRUM 51	RETENTION TIME 2.2
LARGST 4: 115.2, 100.0	158.2, 73.8	63.1, 13.1
LAST 4: 160.2, .7	172.2, .1	116.1, 10.5
		184.2, .3
		185.2, .1
		PAGE 1 Y = 1.00



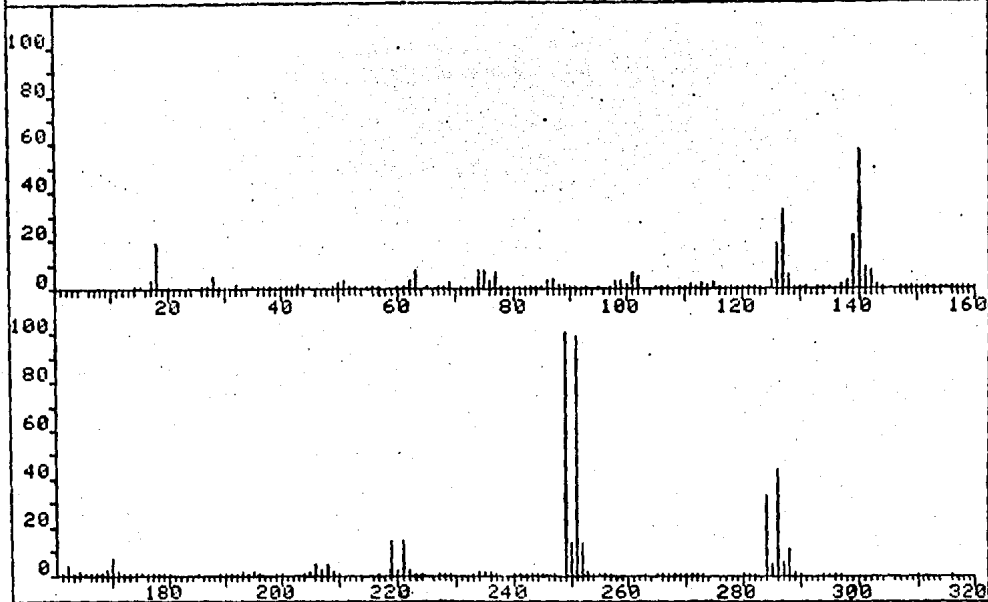
FRN 5156	SPECTRUM 3		RETENTION TIME .2	
LARGST 4:	236.1, 100.0	238.1, 95.8	193.0, 64.1	195.1, 60.1
LAST 4:	313.9, .6	315.9, 1.1	316.9, .1	317.9, .6
PAGE 1 Y = 1.00				



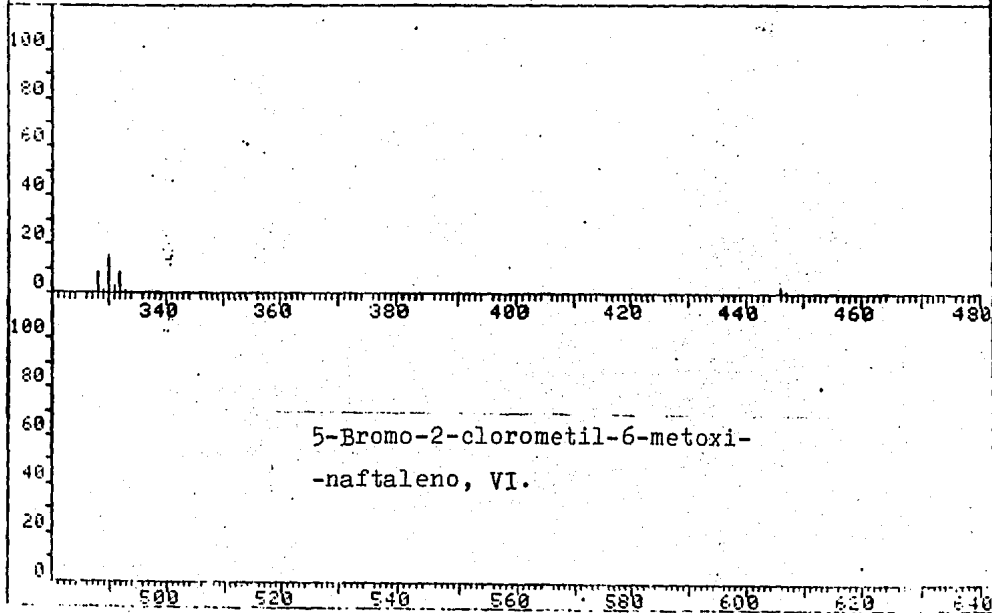
FRN 5156	SPECTRUM 3		RETENTION TIME .2	
LARGST 4:	236.1, 100.0	238.1, 95.8	193.0, 64.1	195.1, 60.1
LAST 4:	313.9, .6	315.9, 1.1	316.9, .1	317.9, .6
PAGE 1 Y = 4.00				



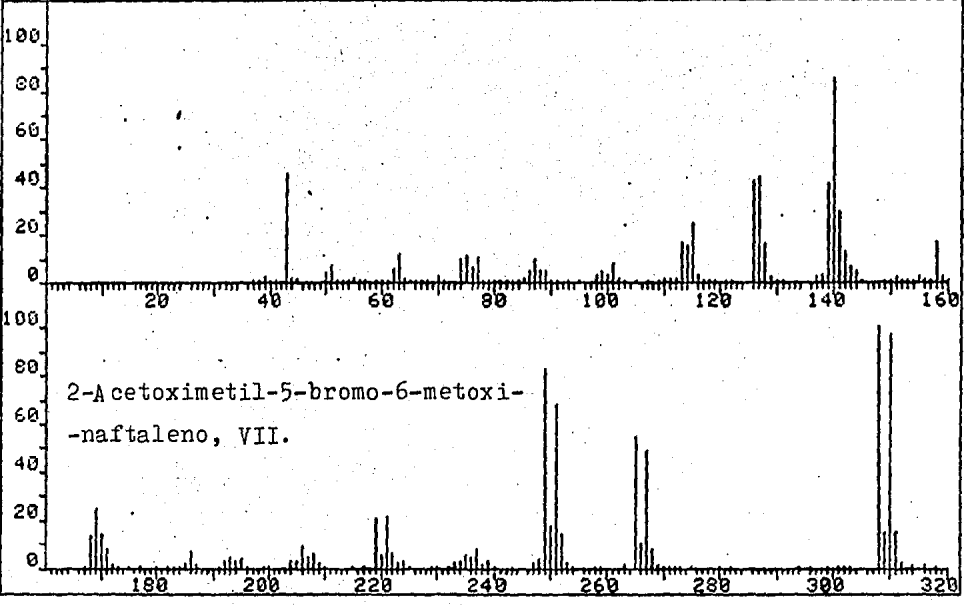
FRN 5159	SPECTRUM 20	RETENTION TIME .9
LARGST 4:	249.1, 100.0 251.1, 98.9	140.1, 57.6 286.0, 43.9
LAST 4:	332.0, 1.0 333.0, .1	446.3, .3 447.3, .1
		PAGE 1 Y = 1.00



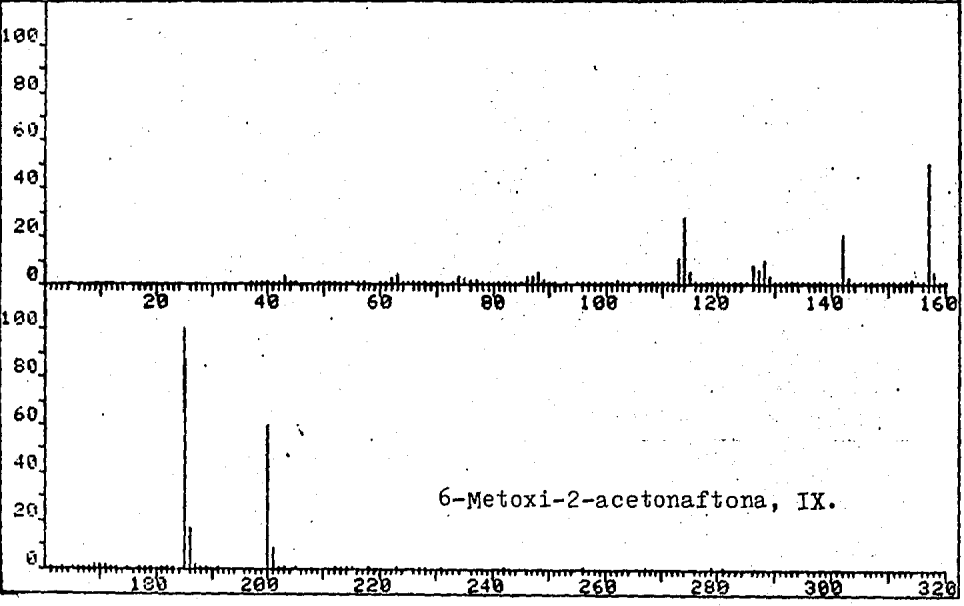
FRN 5159	SPECTRUM 20	RETENTION TIME .9
LARGST 4:	249.1, 100.0 251.1, 98.9	140.1, 57.6 286.0, 43.9
LAST 4:	332.0, 1.0 333.0, .1	446.3, .3 447.3, .1
		PAGE 2 Y = 8.00



FRN 5157	SPECTRUM 42	RETENTION TIME 2.0
LARGST 4: 308.1, 100.0	310.1, 96.8	140.1, 85.0 249.1, 82.3
LAST 4: 315.9, 1.5	318.0, .9	446.3, .7 447.1, .2
PAGE 1 Y = 1.00		

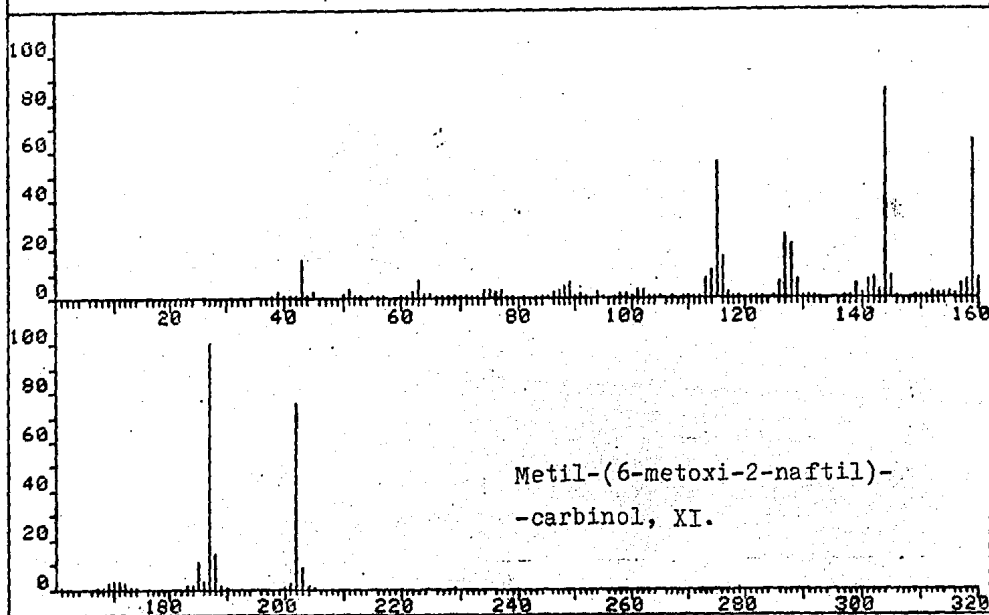


FRN 5124	SPECTRUM 26	RETENTION TIME 1.1
LARGST 4: 185.3, 100.0	200.3, 58.8	157.3, 49.5 114.2, 27.9
LAST 4: 429.4, .0	430.6, .0	446.5, .1 447.5, .0
PAGE 1 Y = 1.00		



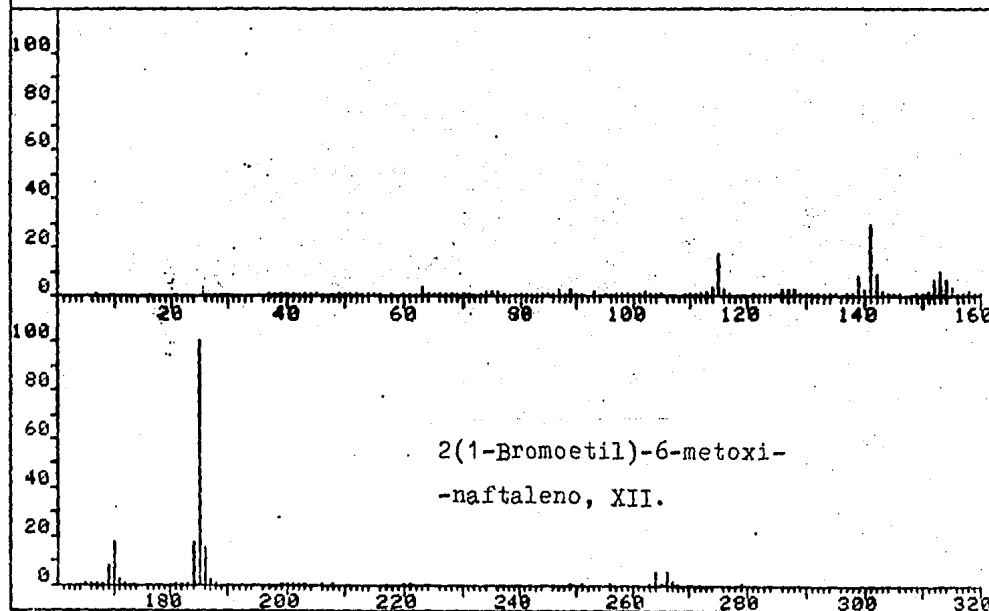
FRN	5126	SPECTRUM	34	RETENTION TIME	1.4
LARGST 4:	187.4, 100.0	144.3, 85.0	202.3, 75.5	159.2, 64.8	
LAST 4:	205.4, .1	229.5, .1	279.5, .2	446.4, .1	

PAGE 1 Y = 1.00

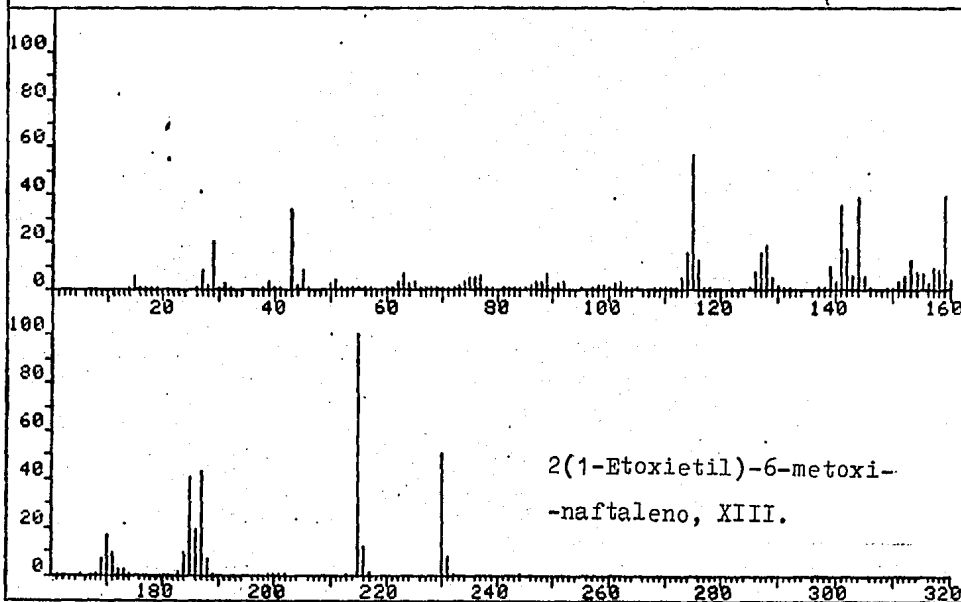


FRN	5125	SPECTRUM	33	RETENTION TIME	1.4
LARGST 4:	185.3, 100.0	141.2, 29.1	184.4, 17.5	170.3, 16.9	
LAST 4:	268.4, .1	279.4, .0	354.5, .0	446.5, .1	

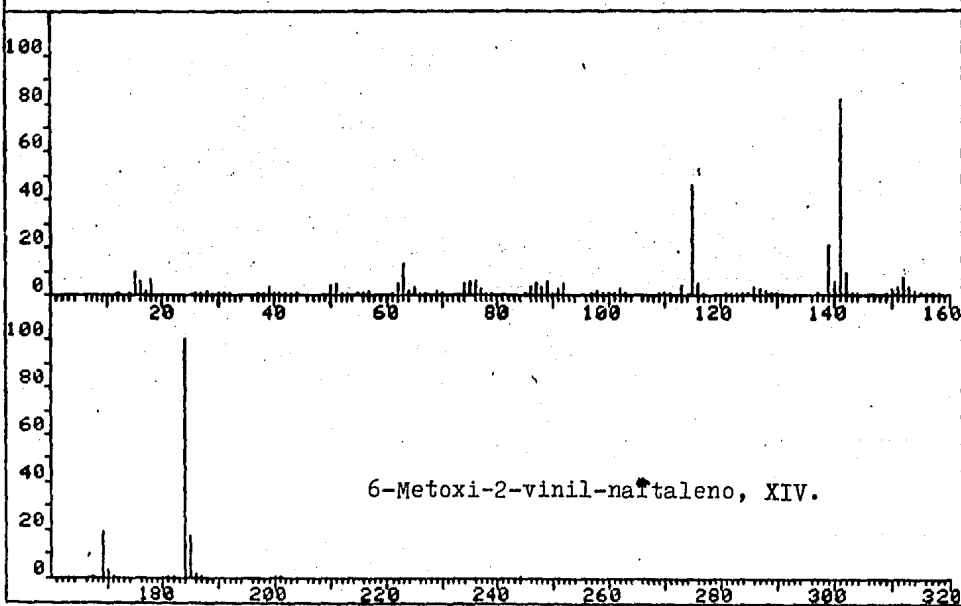
PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5152	SPECTRUM 50	RETENTION TIME 2.2	
LARGST 4: 215.2, 100.0	115.1, 56.3	230.2, 50.0	187.1, 43.0
LAST 4: 230.2, 50.0	231.1, 8.1	232.3, .8	244.2, .3
			PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5190	SPECTRUM 45	RETENTION TIME 1.9	
LARGST 4: 184.2, 100.0	141.2, 81.4	115.2, 46.3	139.1, 21.0
LAST 4: 187.2, .2	200.1, .4	201.1, .1	244.2, .1
			PAGE 1 Y = 1.00



CONCLUSIONES

- 1.- A partir de β -naftol se preparó nerolina, la cual por bromación condujo al 1-bromo-2-metoxi-naftaleno.
- 2.- Por clórometilación del bromo-éter anterior, se obtuvo 5-bromo-2-clorometil-6-metoxi-naftaleno.
- 3.- La sustitución del cloro por el grupo ciano en el cloro-derivado anterior, dió origen al 5-bromo-6-metoxi-2-naftil-acetonitrilo.
- 4.- Dicho nitrilo, por metilación, dió 2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo.
- 5.- La 6-metoxi-2-acetonaftona se obtuvo por reacción de Friedel y Crafts, empleando nerolina, cloruro de acetilo, tricloruro de aluminio y nitrobenzeno como disolvente.
- 6.- El metil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol se obtuvo por reducción de la cetona anterior con borohidruro de sodio.
- 7.- El 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno se obtuvo al hacer reaccionar el alcohol anterior con tribromuro de fósforo.
- 8.- A partir del bromo-derivado se preparó, en diferentes condiciones de reacción, el 2(1-etoxietil)-6-metoxi-naftaleno y el 6-metoxi-2-vinil-naftaleno.
- 9.- Se discute la espectroscopía infrarroja, de resonancia magnética protónica y espectrometría de masas de los compuestos obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- D. Lednicer y L. A. Mitscher, The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 1, p. 86. J. Wiley. Nueva York, 1977.
- 2.- R. Quelet y M. Paty, Bull. Soc. Chim. France, [5] 9 57 (1942).
- 3.- X. A. Domínguez y X. A. Domínguez, Química Orgánica Experimental, p. 166. Limusa. México, 1982.
- 4.- J. Cason y H. Rapoport, Laboratory Text in Organic Chemistry, p. 344. Prentice-Hall. Englewood Cliffs, 1959.
- 5.- C. A. Buehler y D. E. Pearson, Survey of Organic Syntheses, p. 307. Wiley-Interscience. Nueva York, 1970.
- 6.- R. C. Fuson y D. H. Chadwick, J. Org. Chem., 13 484 (1948).
- 7.- G. Hilgetag y A. Martini, Preparative Organic Chemistry, p. 952. J. Wiley. Nueva York, 1972.
- 8.- J. March, Advanced Organic Chemistry, p. 424. Mc. Graw-Hill. Nueva York, 1968.
- 9.- O. Grummitt y A. Buck, Org. Synth., Coll. III, 195 (1955).
- 10.- V. Richter, Organic Chemistry, p. 199. Blakiston. Filadelfia, 1921.

- 11.- I. L. Finar, Organic Chemistry, 6^a ed., Vol 1, p. 225.
Longman. Londres. 1973.
- 12.- N. Campbell, W. Anderson y J. Gilmore, J. Chem. Soc.,
1940 820.
- 13.- D. S. Tarbell, D. K. Fukushima y H. Dam, J. Am. Chem.
Soc., 67 198 (1945).
- 14.- L. H. Baldinger y J. A. Nieuwland, J. Am. Chem. Soc., 55
2851 (1933).
- 15.- H. M. Crawford, J. Am. Chem. Soc., 56 140 (1934).
- 16.- A. Campbell y J. Kenyon, J. Chem. Soc., 1946 25.
- 17.- Referencia 4, pp. 341 y 344.
- 18.- L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau y J. Jacques,
Org. Synth., 53 5 (1973).
- 19.- L. Rousset, Bull. Soc. Chim. Paris, | 3 | 15 59 (1896).
- 20.- W. A. Noyes, Organic Chemistry for the Laboratory, 3^a ed.,
pp. 72-73. Chemical Publishing Co. Easton. Pa., 1916.
- 21.- W. M. Cumming, I. V. Hopper y T. S. Wheeler, Systematic
Organic Chemistry, 4^a ed., p. 192. Constable. Londres,
1950.

- 22.- M. S. Kharasch, A. Fono y W. Nudenberg, J. Org. Chem., 15
759 (1950).
- 23.- F. Sánchez-Viesca y R. Ma. García, Ciencia, Méx., 27 195
(1972).
- 24.- J. B. Conant y A. H. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 50 554
(1928).
- 25.- G. Brauer, Química Inorgánica Preparativa, p. 184. Rever-
té. Barcelona, 1958.
- 26.- D. R. Duncan, Inorg. Synth., 1 151 (1939).
- 27.- C. R. Noller y R. Dinsmore, Org. Synth., Coll. II, 358
(1943).
- 28.- Ch. K. Bradsher, F. G. Brown y P. H. Leake, J. Am. Chem.
Soc., 79 1468 (1957).
- 29.- J. F. Gay y R. N. Maxson, Inorg. Synth., 2 147 (1946).
- 30.- R. Adams y A. F. Thal, Org. Synth., Coll. I, 107 (1932).
- 31.- R. C. Fuson y N. Rabjohn, Org. Synth., Coll. III, 557
(1955).
- 32.- F. Mayer y T. Oppenheimer, Ber., 49 2139 (1916).

- 33.- C. L. Hewett, J. Chem. Soc., 1940 293.
- 34.- C. L. Hewett y R. H. Martin, J. Chem. Soc., 1940 1396.
- 35.- G. Tsatsas, Ann. pharm. franc., 10 282 (1952).
- 36.- J. Mathieu y A. Allais, Cahiers de Synthèse Organique, Vol. 1, p. 96. Masson. Paris, 1957.
- 37.- M. Sittig, Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia, p. 254. Noyes Data Corp. Park Ridge. N. J. 1979.
- 38.- K. Rorig, J. Johnston, R. W. Hamilton y Th. J. Telinski, Org. Synth., Coll. IV, 576 (1963).
- 39.- W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, J. Org. Chem., 43 2923 (1978).
- 40.- Ch. M. Starks y Ch. Liotta, Phase Transfer Catalysis, pp. 98, 110. Academic Press. Nueva York, 1978.
- 41.- Ch. M. Starks, J. Am. Chem. Soc., 93 195 (1971).
- 42.- G. Simchen y H. Kobler, Synthesis, 1975 605.
- 43.- N. Sugimoto, T. Fujita, N. Shigematsu y A. Ayada, Chem. Pharm. Bull., 10 427 (1962).
- 44.- D. A. White y M. M. Baizer, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1973 2230.

- 45.- F. S. Alvarez, U. S. Patent 3,637,767, enero 25, 1972.
- 46.- L. Bouveault, Bull. Soc. Chim. Paris, [3] 9 368 (1893).
- 47.- J. J. Sudborough, J. Chem. Soc., 67 601 (1895).
- 48.- F. G. Mann y J. W. G. Porter, J. Chem. Soc., 1945 751.
- 49.- N. Sperber, D. Papa y E. Schwenk, J. Am. Chem. Soc., 70
5091 (1948).
- 50.- F. Sánchez-Viesca, Ciencia, Méx., 27 143 (1972).
- 51.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, p. 237. Holden-Day. San Francisco, 1967.
- 52.- J. Seibl, Espectrometría de masas. p. 22. Alhambra. Madrid, 1973.
- 53.- A. Frigerio, Essential Aspects of Mass Spectrometry, p. 52. Spectrum Publ. Nueva York, 1974.
- 54.- Referencia 51, pp. 238 y 444.
- 55.- R. D. Haworth y G. Sheldrick, J. Chem. Soc., 1934 865.
- 56.- M. St. C. Flett, Characteristic Frequencies of Chemical Groups in the Infrared, p. 41. Elsevier. Amsterdam, 1963.

57.- Referencia 52, p. 136.

58.- G. Socrates, *Infrared Characteristic Group Frequencies*,
p. 32. J. Wiley. Chichester, 1980.

59.- E. I. Quinn y F. L. Mohler, *J. Res. Natl. Bur. Stand.*, 62
39 (1959).