

24 57

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



PREPARACION DEL 6 - Metoxi - 2 - vinil-  
naftaleno, INTERMEDIARIO PARA LA  
SINTESIS DE FARMACOS

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
ELVIA HERNANDEZ CAMACHO



México, D. F.

EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

1987



## **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.

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

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 iso-nucleares. 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 electro-donador, 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  $\alpha$ -naftalen-sulfónico, la nitración de esta molécula conduce a la formación de dos isómeros en los cuales el grupo nitró 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.

En el presente estudio se describe la preparación del 6-metoxi-2-vinil-naftaleno y se comentan las diferentes rutas descritas para la obtención de vinil-naftalenos.

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

El ácido  $\alpha$ -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético ó ácido d-2 (6-metoxi-2-naftil)-propiónico, I, tiene interés biológico, ya que es un antirreumático no hormonal, analgésico, antipirético y anti-inflamatorio<sup>1,2</sup>.

Dado el interés farmacológico de este ácido naftalen-acético, se han llevado a cabo diferentes síntesis.

A continuación se indica la ruta sintética que se estudió para la preparación del 2(6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, II, precursor de dicho ácido.

Se partió de  $\beta$ -naftol, el cual se hizo reaccionar en metanol y ácido sulfúrico<sup>3,4</sup>, dando el éter metílico III, conocido con el nombre propio de nerolina. Este tipo de metilación se lleva a cabo vía la forma cetónica del  $\beta$ -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  $\beta$ -naftil-metílico<sup>5</sup> (Ver esquema I).

La siguiente etapa de la síntesis fué la preparación de la 6-metoxi-2-acetonafona, IV. Es de hacer notar que la reacción de Friedel y Crafts a partir de nerolina, 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 nitrobenzeno predomina la sustitución en la posición anfi<sup>6-8</sup>. La metil-cetona IV se obtuvo por destilación al alto vacío de la mezcla de reac

ción. Otro método de separación de las cetonas isómeras IV y V emplea la cristalización fraccionada de sus respectivos picratos<sup>8</sup>. La 6-metoxi-2-acetonaftona, IV, presenta en su espectro infrarrojo una banda de carbonilo en  $1680\text{ cm}^{-1}$ . 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.

El siguiente paso de la síntesis es la reducción de la cetona anterior al metil-carbinol VI. 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<sup>9,10</sup>. El 1-fenil-etanol también puede prepararse por reducción de la acetofenona, con hidruro doble de litio y aluminio en medio etéreo<sup>11</sup>. Sin embargo, el método más cómodo para este tipo de reducciones es el empleo de borohidruro de sodio, empleando metanol como disolvente<sup>12</sup>. Esta reducción puede hacerse a temperatura ambiente. En el caso nuestro, este fué el método de elección para preparar el compuesto VI, el cual presenta en el infrarrojo una banda de alcohol en  $3350\text{ cm}^{-1}$ , 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 seco<sup>13</sup>. Este puede obtenerse<sup>14,15</sup> al bromar tetralina (tetrahidro-naftaleno). Otra alternativa para obtener bromo-derivados a partir de alcoholes es emplear tribromuro de fósforo<sup>16,17</sup>. La preparación de este último ha sido descrita detalladamente<sup>18</sup>.

El 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, VII, se obtuvo al hacer reaccionar el metil-carbinol VI con tribromuro de fósforo en el seno de éter anhidro. En su espectro infrarrojo se observó un 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 VI. 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 bencilo<sup>19</sup>, del cianuro de 3,5-dicloro-4-metoxi-bencilo<sup>17</sup>, del mesitil-acetonitrilo<sup>20</sup> y del 1-naftil-acetonitrilo<sup>21</sup>. Cuando el 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, VII, se hizo reaccionar con cianuro de potasio en medio hidroalcohólico, se obtuvo un compuesto que por sus constantes espectroscópicas se identificó como 2(1-etoxietil)-6-metoxi-naftaleno, VIII. Este éter resulta de la reacción del bromo-derivado con etanol (solvólisis). En efecto, el espectro infrarrojo del compuesto VIII no presenta banda de cianuro ni absorción en las regiones del oxhidrilo y del carbonilo. Su espectro de resonancia magnética protónica asegura la estructura de éter etílico ya que muestra las siguientes líneas:

1.17, t (J=7),  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ; 1.48, d (J=6.5),  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ; 3.36, c (J=7),  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ; 3.88, s,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ; y 4.52, c (J=6.5),  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ .

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 indica<sup>22</sup> 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 fué 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 VI. Como se vé, al eliminar el alcohol etílico, pero habiendo agua en el medio de reacción, ocurre entonces la hidrólisis del bromo-derivado VII.

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-agua<sup>23</sup> y tricloroetileno-agua<sup>24,25</sup>.

Otro método descrito para la sustitución de halógeno por ciano, que no utiliza ni alcohol ni agua, emplea sulfóxido de dimetilo anhidro como disolvente<sup>26</sup>. 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 metil-carbinol VI y la otra, una mezcla en la que predomina el alqueno IX. Este se forma por dehidrohalogenación del bromo-derivado VII, en tanto que el carbinol puede resultar del desplazamiento del ión bromuro por ataque del oxígeno del dimetil-sulfóxi-

do. 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 seca<sup>27</sup>. Cuando la reacción se llevó a cabo con el bromoetil-derivado VII no se obtuvo el nitrilo esperado, II. 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 Chromatography<sup>28</sup>) dos componentes principales los cuales se identificaron como el carbinol VI y el alqueno IX. En el espectro IR de este último no hay absorción en las zonas de oxhidrilo, de cianuro ó 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 fase<sup>29</sup>, en especial cuando los métodos ordinarios no conducen al compuesto deseado. Un ejemplo sencillo que ha sido descrito<sup>30</sup> 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<sup>o</sup>; 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, sino 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 sodio parcialmente disuelto en agua y bromuro de tetrabutil-amonio como catalizador de transferencia de fase, se obtuvo una mezcla de reacción cuyos componentes son el metil-carbinol VI y el alqueno IX. Sin embargo, cuando se usó bromuro de cetil-trimetil-amonio se obtuvo el alqueno antes

mencionado con un rendimiento de 65%.

Estando en este grado de avance nuestras investigaciones apareció un artículo<sup>31</sup> en el cual se describe la hidrocianación de IX, al que los autores llaman 2-metoxi-6-vinil-naftaleno, la cual conduce al 2-(6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, II. Como se vé esta reacción continúa la serie de pasos antes mencionados ya que se forma la molécula objetivo, el nitrilo II.

Sin embargo, es de hacer notar que nuestra secuencia de reacciones para obtener el intermediario clave, es decir, el 6-metoxi-2-vinil-naftaleno, IX, no sólo es diferente a la empleada por Nugent y McKinney<sup>31</sup> sino incluso más conveniente. En efecto, estos autores obtienen el areno IX al hacer reaccionar 2-bromo-6-metoxi-naftaleno, X, con bromuro de vinil-magnesio, empleando como catalizador 1,2-bis(dimetilfosfino)-etano/cloruro de níquel II. Este derivado de fosfina tiene el inconveniente de ser un líquido inflamable, irritante y caro. Además, se procura evitar el empleo de una reacción de Grignard en la síntesis de compuestos con interés industrial. Por otra parte, el 2-bromo-6-metoxi-naftaleno no es un producto de síntesis directa, ya que la bromación de la nerolina, III, conduce<sup>32</sup> al 1-bromo-2-metoxi-naftaleno, XI. Por lo anterior, se consideró de interés revisar la bibliografía relacionada con la preparación del 2-bromo-6-metoxi-naftaleno. Para este fin, se parte de  $\beta$ -naftol, el cual se hace reaccionar con 2 equivalentes de bromo,

empleando ácido acético glacial como disolvente<sup>33</sup>. El 1,6-dibromo-2-naftol resultante, XII, se reduce con estaño y ácido bromhídrico, obteniéndose el 6-bromo-2-naftol, XIII. Véase<sup>34</sup> y la bibliografía allí citada, relativa a otros métodos de reducción. Finalmente, el 2-bromo-6-metoxi-naftaleno, X, se forma al hacer reaccionar el bromo-naftol XIII con metanol en presencia de ácido sulfúrico. Davis<sup>35</sup> publicó un estudio detallado sobre la eterificación de derivados de  $\beta$ -naftol empleando éste método. Además, propuso el mecanismo de reacción que es aceptado actualmente<sup>5</sup>. Este tipo de eterificación fué seleccionado por Woodward<sup>36</sup> para preparar el 2-bromo-6-metoxi-naftaleno, ya que el producto resulta más puro y con mejor rendimiento que cuando se utiliza sulfato de dimetilo y álcali.

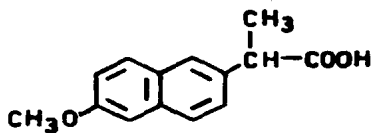
Finalmente, cabe mencionar y comentar los métodos de obtención de vinil-naftalenos que han sido descritos. El 1-vinil-naftaleno, XIV, y el 6-metoxi-1-vinil-naftaleno, XV, fueron preparados a partir del 1-( $\beta$ -hidroxietil)-naftaleno y del 6-metoxi-derivado correspondiente, XVI y XVII, mediante calentamiento con hidróxido de potasio a presión reducida y destilación del areno formado<sup>37, 38</sup>. Es de hacer notar que el 1-vinil-naftaleno es líquido y el 6-metoxi-1-vinil-naftaleno funde a 41-42°, en tanto que el 6-metoxi-2-vinil-naftaleno, IX, por ser más simétrico, funde más alto (a 85-87°), y por lo mismo es menos volátil, restando, en este caso, aplicabilidad al método menciona-

do. Además, en nuestra serie se tiene un alcohol que es isómero de los empleados en el método anterior.

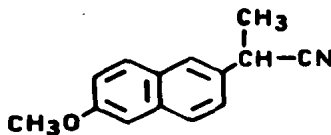
Los compuestos aromáticos vinílicos también han sido preparados por deshidratación de los aril-metil-carbinoles en fase de vapor<sup>39</sup>. Sin embargo, este método emplea equipo especial, calentado eléctricamente mediante un termopar y, como catalizador, alúmina activada sobre carborundum como soporte. Las deshidrataciones se llevan a cabo a 290-310<sup>o</sup>, a una presión de 30-100 mm Hg. Al igual que la preparación arriba mencionada, este método no es conveniente para preparar compuestos menos volátiles como el 6-metoxi-2-vinil-naftaleno, IX, ya que sólo se ha descrito la obtención, del 2-vinil-naftaleno, el cual funde 20<sup>o</sup> más abajo que el anterior. Además, en esta última preparación, la velocidad de adición del carbinol es muy importante y ésta depende de la cantidad de carbinol empleada. A su vez, las dimensiones óptimas del aparato van a depender de la cantidad de carbinol que se desee hacer reaccionar.



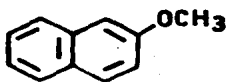
**\* FORMULAS Y ESQUEMAS \***



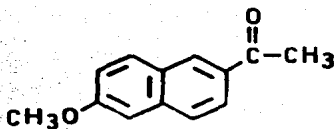
I



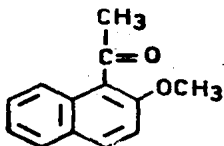
II



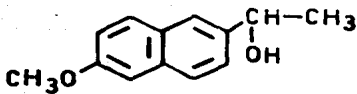
III



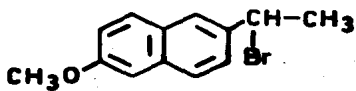
IV



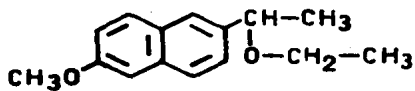
V



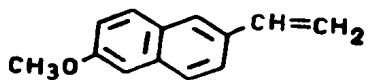
VI



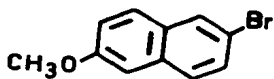
VII



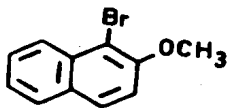
VIII



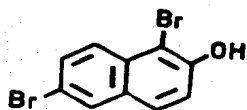
IX



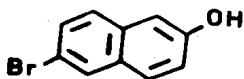
X



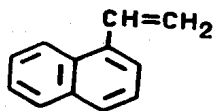
XI



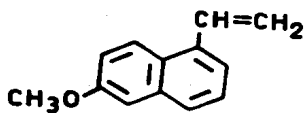
XII



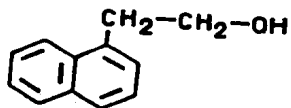
XIII



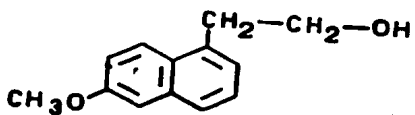
XIV



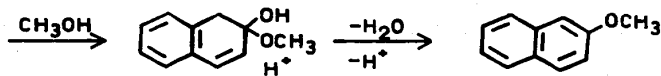
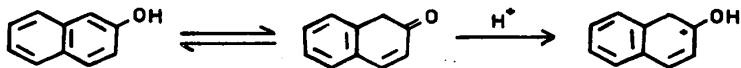
XV



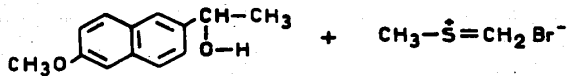
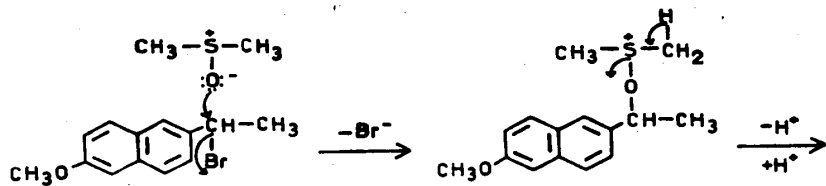
XVI



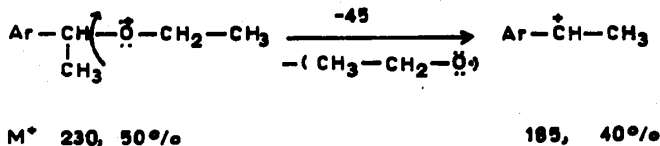
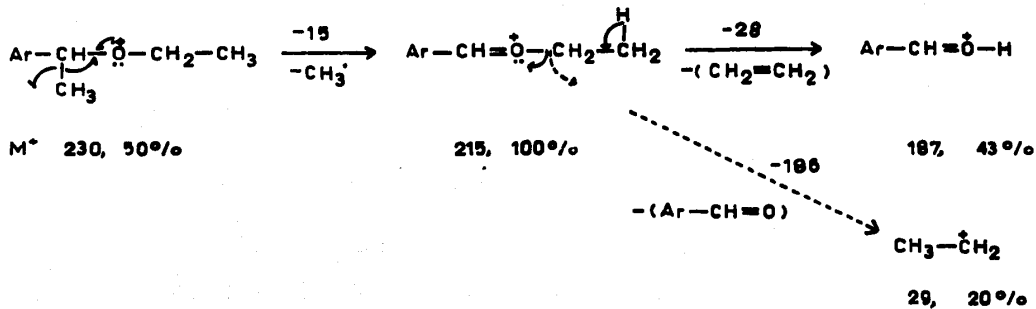
XVII



ESQUEMA I



ESQUEMA II



ESQUEMA III

**\* P A R T E   E X P E R I M E N T A L \***



Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de RMP fueron determinados en  $\text{CDCl}_3$  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), III.- Se preparó siguiendo el método descrito<sup>4</sup>. Se destiló al vacío, p.e.  $118-124^\circ/6$  mm Hg. Se obtuvo un sólido blanco el cual funde a  $66^\circ$ . RMP ( $\delta$ ), 3.81 ppm (metoxilo). P.M. calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}$ , 158. Encontrado,  $\text{M}^+$  158, 74%;  $m/z$  115, 100% [ $\text{M}^+ - (\text{CH}_3 + \text{CO})$ ]. Compárese<sup>40</sup>.

6-Metoxi-2-acetonaftona, IV.- 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 descrita<sup>7</sup>. Se purificó por destilación a presión reducida. Se separó la fracción con punto de ebullición  $195-200^\circ/10$  mm Hg. Compárese<sup>41</sup>. Por cristalización de metanol fundió a  $105-107^\circ$ . Da color verde oscuro muy intenso al contacto con ácido sulfúrico concentrado.  $\nu_{\text{max}}$   $1675\text{ cm}^{-1}$  (aril-cetona). RMP ( $\delta$ ), 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,  $\text{M}^+$  200, 58.8%;  $m/z$  185, 100% ( $\text{Ar-CO}^+$ ); 157, 49.5% ( $\text{Ar}^+$ ).

2-Metoxi-1-acetonaftona, V.- 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° cuyo espectro de RMP indica la presencia de la metil-cetona IV, ~25%. Se destiló al vacío, p.e. 160-163°/4 mm Hg, y se cristalizó de éter de petróleo con p.e. 30-50°, obteniéndose sólido con p.f. 45-46°; que contiene 20% del compuesto IV. 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.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1690  $\text{cm}^{-1}$  (aril-cetona). RMP ( $\delta$ ), 2.61, s (metil-cetona) y 3.90, s (metoxilo).

Metil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol. VI.- 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-acetonafona. 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 pesafiltros y mantenido tapado). Se produce espuma y se calienta un poco (reacción exotérmica). Terminada la adición se deja con agi

tación a temperatura ambiente otra hora ó hasta que se disuelva todo el  $\text{NaBH}_4$ . 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 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.  $109-110^\circ$ .  $\nu_{\text{max}}$  (KBr),  $3350 \text{ cm}^{-1}$  (OH). RMP ( $\delta$ ), 1.52, d (J=7), metilo; 4.98, c (J=7), metino; y 1.92, s, oxhidrilo, desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ . P.M. calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , 202. Encontrado,  $M^+$  202, 75.5%; m/z 187, 100% ( $M^+ - 15$ ).

2(1-Bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, VII. - 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 VI y se disolvió, a temperatura ambiente, en 270 ml de éter anhidro. Ya disuelto, se enfrió a  $0^\circ$  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 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°.  $\nu_{\max}$  (KBr) desaparece la banda de OH existente en el carbinol VI, siendo el resto del espectro muy similar al del compuesto VI. RMP ( $\delta$ ), 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<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

2 (1-Etoxietil)-6-metoxi-naftaleno, VIII.- 0.75 g del bromo-derivado VII 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°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1090  $\text{cm}^{-1}$  (tensión C-O-C en éteres bencílicos<sup>42</sup>) y 1305  $\text{cm}^{-1}$  (banda diferencial, no existente en el bromo-derivado VII). RMP ( $\delta$ ), 1.17, t (J=7),  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ; 1.48, d (J=6.5);  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ; 3.36, c (J=7),  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ; y 4.52, c (J=6.5),  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ . P.M. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$ , 230. Encontrado,  $M^+$  230, 50%;  $m/z$  215, 100% ( $\text{Ar}-\text{CH}=\overset{+}{\text{O}}-\text{C}_2\text{H}_5$ );  $m/z$  185, 40% ( $\text{Ar}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_3$ );  $m/z$  187, 43% ( $\text{Ar}-\text{CH}=\overset{+}{\text{O}}-\text{H}$ ); y  $m/z$  29, 20% ( $\text{CH}_3-\text{CH}_2^+$ ). Compárese<sup>43</sup>. Ver esquema III. 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 VIII, pero el rendimiento de reacción fué más bajo.

Cuando la reacción se llevó a cabo empleando 1 g del bromo-derivado VII disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano y una solución de 0.38 g de KCN en 0.55 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , y se calentó a reflujo durante 4 h se obtuvo el metil-carbinol VI (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  $\text{CaCl}_2$ , se colocaron 0.5 g del bromo-derivado VII, 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 cromato-

grafía 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°. 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 Silica-gel 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, IX. (Vide infra).

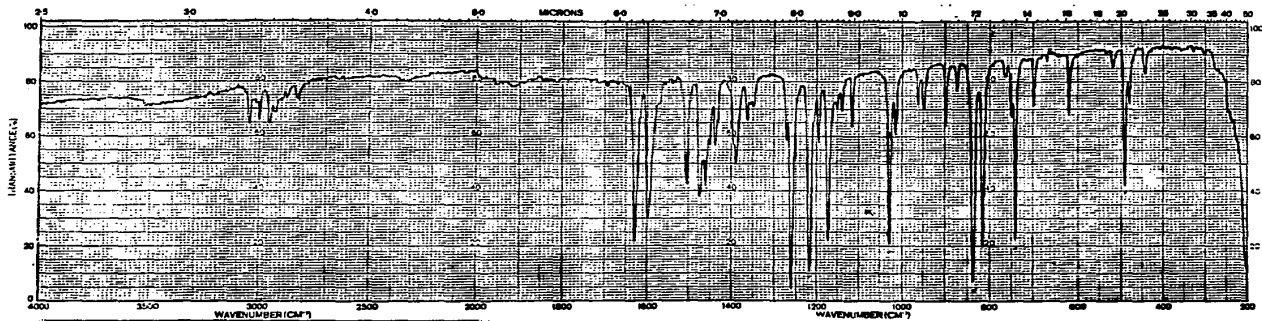
De las fracciones 6 y 7 de la cromatografía se aisló un compuesto que se identificó como el carbinol VI (IR y RMP).

6-Metoxi-2-vinil-naftaleno, IX.- En un matraz redondo de 50 ml, provisto de un refrigerante para reflujo y un agitador magnético, se colocaron 1 g de 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno, 3 ml de tolueno y 70 mg de bromuro de cetil-trimetilamonio (Bromuro de cetrimonio). Se inició la agitación y se calentó a reflujo hasta disolución. Se forma mucha espuma, por lo que hay que calentar con cuidado. Ya disuelto, se agregaron 300 mg de cianuro de potasio pulverizado y 2 gotas de agua destilada y se dejó con agitación y a reflujo durante 5 h. Terminado el tiempo de reflujo, se enfrió en baño de hielo-agua, y

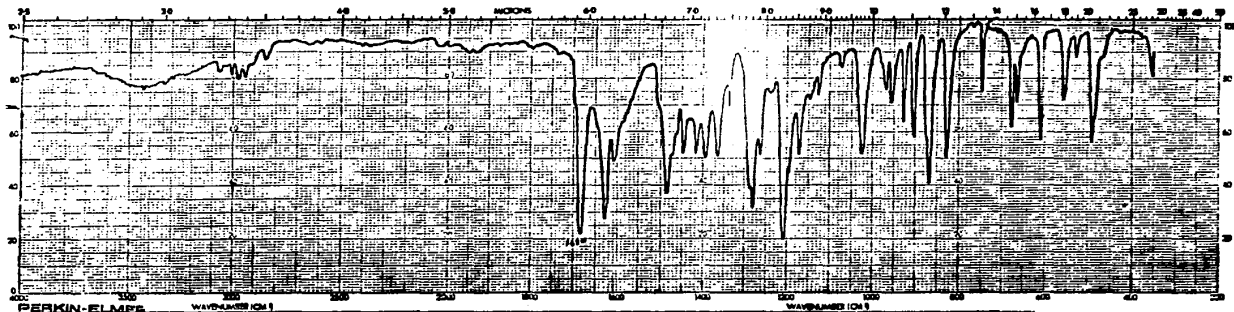
se le agregaron 2 ml de tolueno y 5 ml de agua helada. La mezcla de reacción se pasó a un embudo de separación, pero se formó una emulsión muy difícil de separar. La fracción orgánica se lavó con solución salina hasta pH neutro. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró en Rotavapor quedando un aceite, que al enfriar cristalizó. Se filtró al vacío para secar, obteniéndose 0.45 g (65%) de un sólido amarillo, con p.f. 78-80°. La muestra analítica se obtuvo por cristalización de cloroformo-metanol y funde a 85-87°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1625  $\text{cm}^{-1}$  (alqueno conjugado con arilo<sup>44</sup>). RMP ( $\delta$ ),  $H_s$  vinílicos: 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  $C_{13}H_{12}O$ , 184. Encontrado,  $M^+$  184, 100%;  $m/z$  141, 81.4%  $M^+ - (CH_3 + CO)$ ;  $m/z$  115, 46% ( $141^+ - CH=CH$ ): Comparese<sup>45</sup>.

**\* E S P E C T R O G R A M A S \***

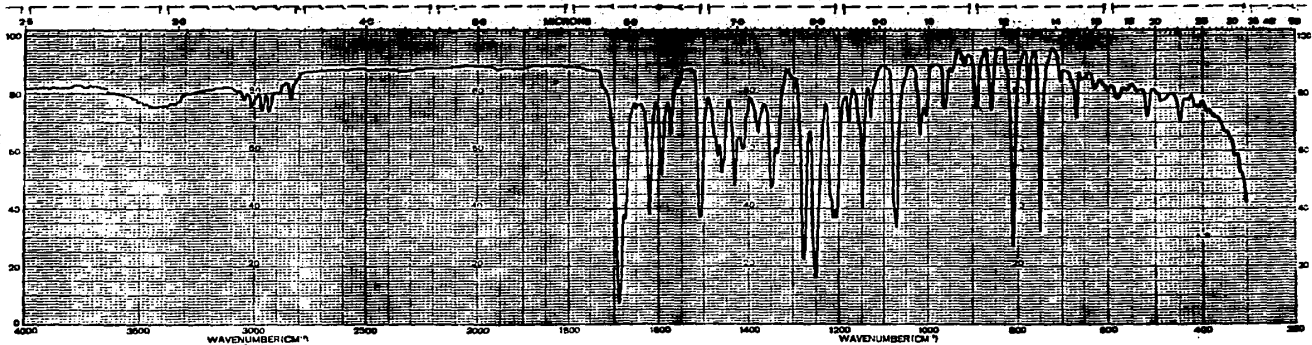




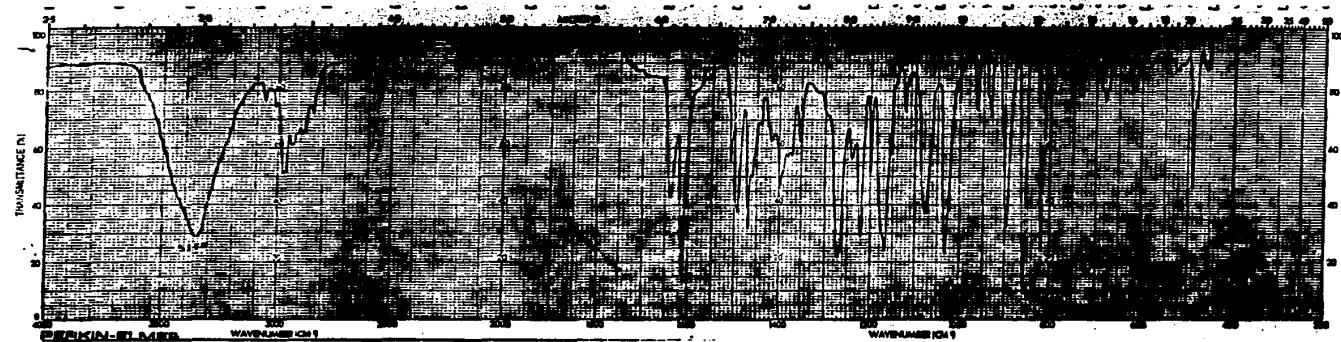
2-Metoxi-naftaleno (Nerolina), III.



6-Metoxi-2-acetonafthona, IV.



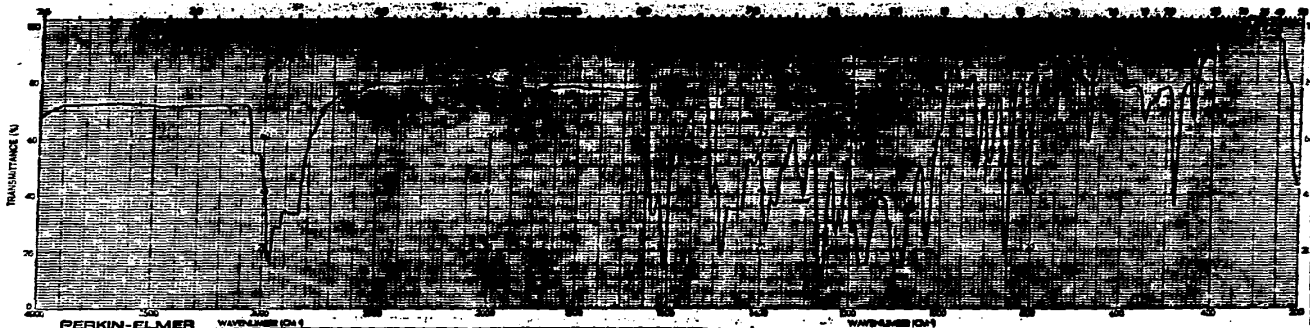
2-Metoxi-1-acetonaftona, V.



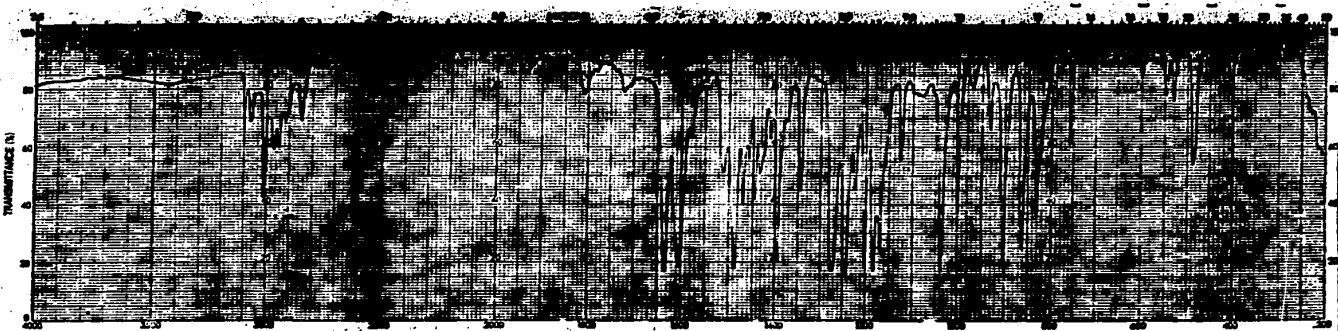
Metil-(6-metoxi-2-naftil)-  
-carbinol, VI.



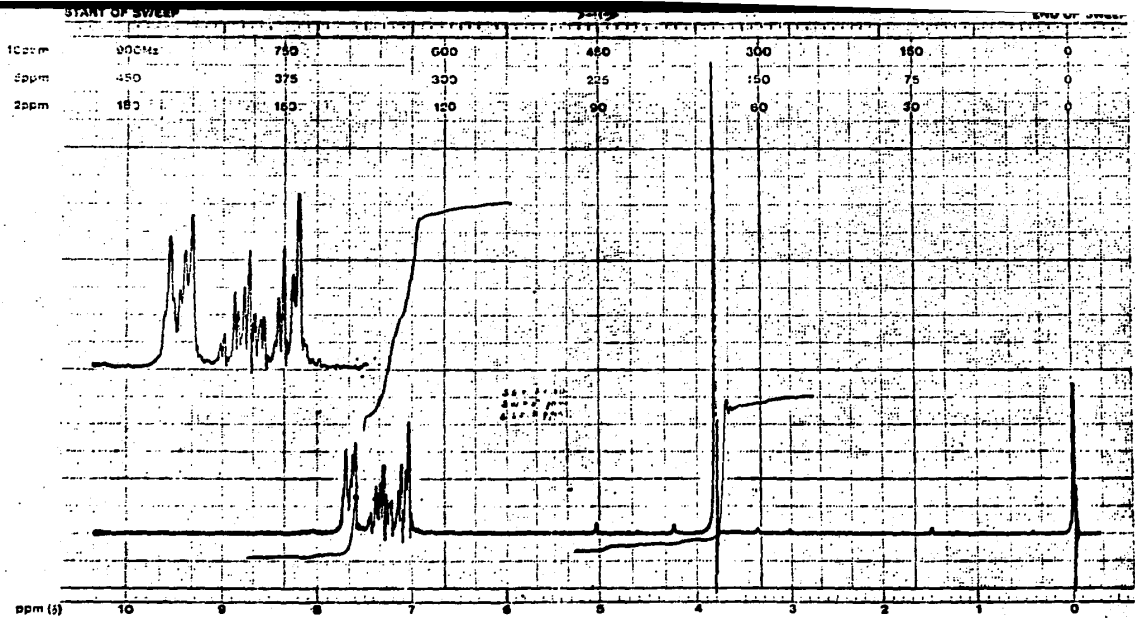
2(1-Bromoethyl)-6-methoxy-  
-naftaleno, VII.



2(1-Etoxietyl)-6-metoxi-  
-naftaleno, VIII.



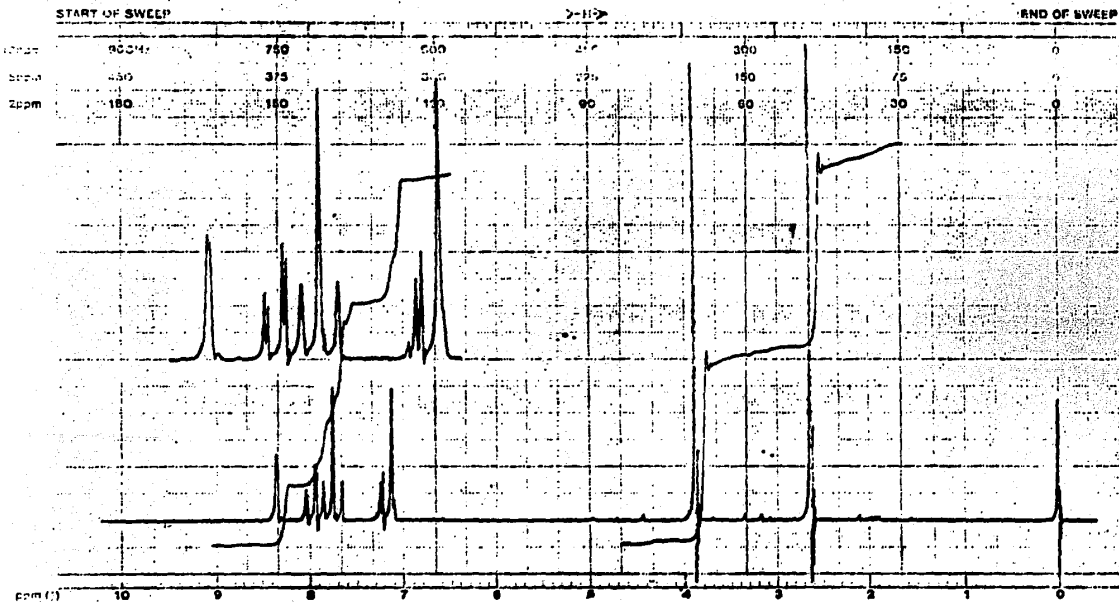
6-Metoxi-2-vinil-naftaleno, IX.



2-Metoxi-naftaleno (Nerolina), III.

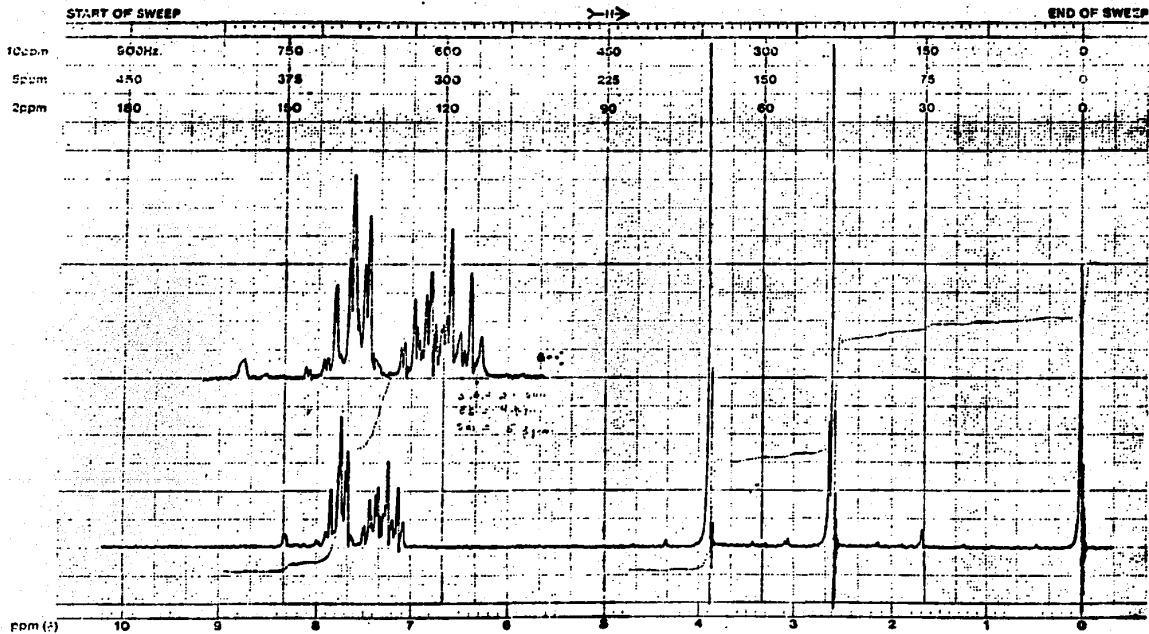
EM-300 MHz NMR SPECTROMETER



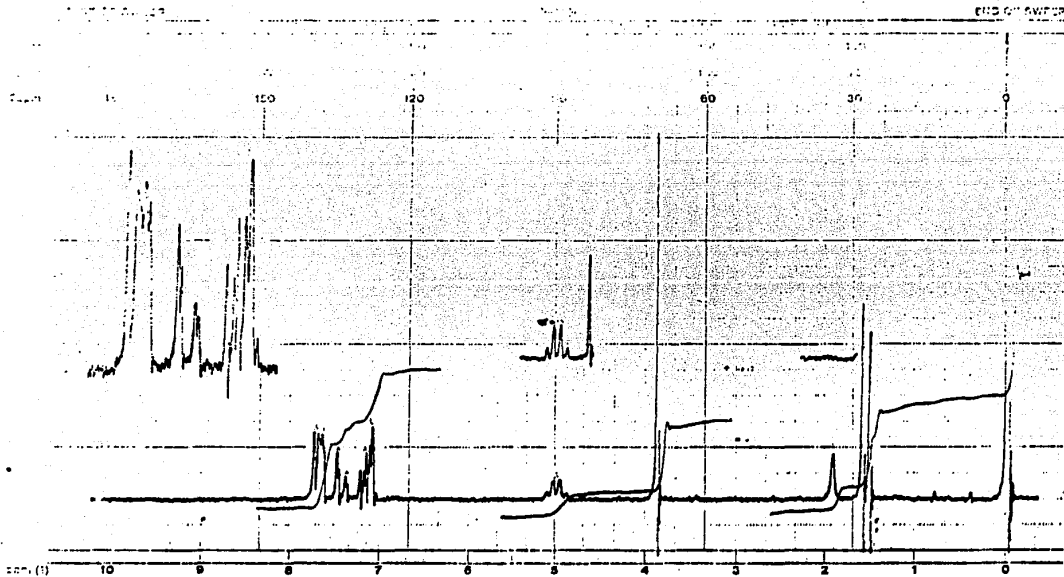


6-Metoxi-2-acetonafona, IV.

EM-500 MG MAR NMR SPECTROMETER

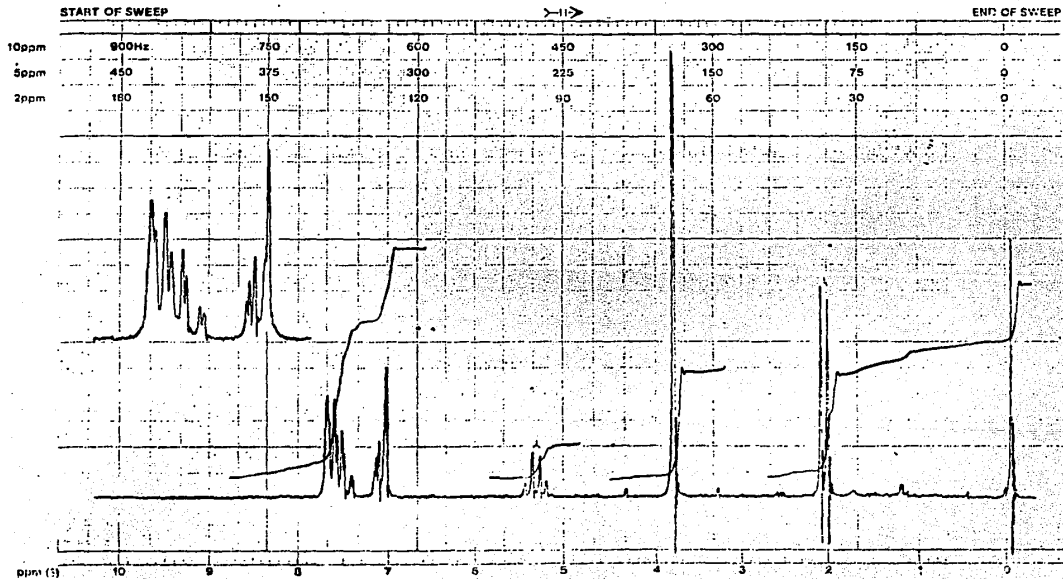


2-Metoxi-1-acetonafona, v.



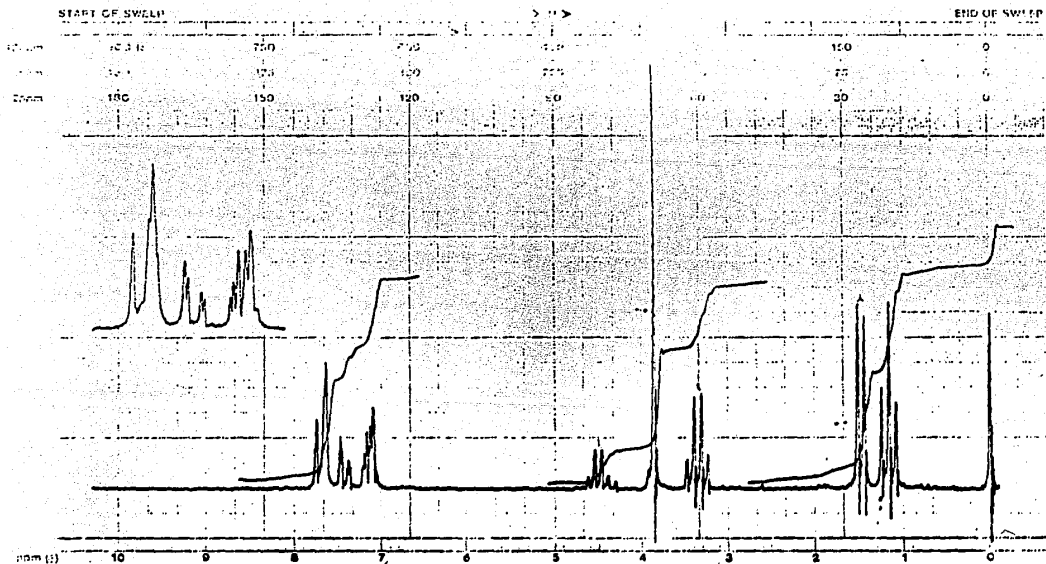
Metil-(6-metoxi-2-naftil)-  
-carbinol, VI.

RESEARCH LABORATORY OF CHEMISTRY



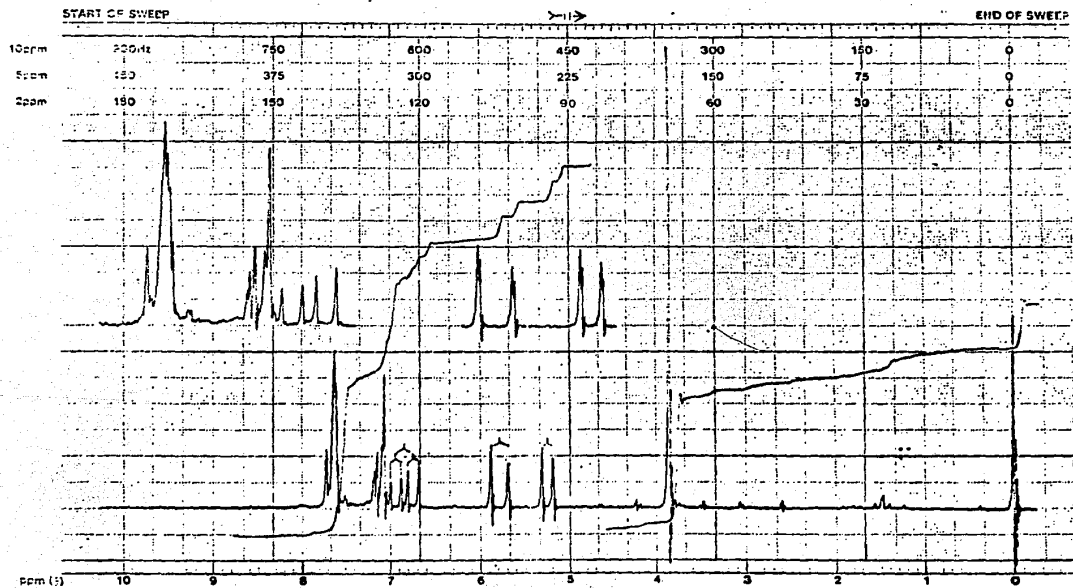
2(1-Bromoethyl)-6-methoxy-  
-naphthalene, VII.

NMR SPECTRUM OF 2(1-Bromoethyl)-6-methoxy-naphthalene, VII

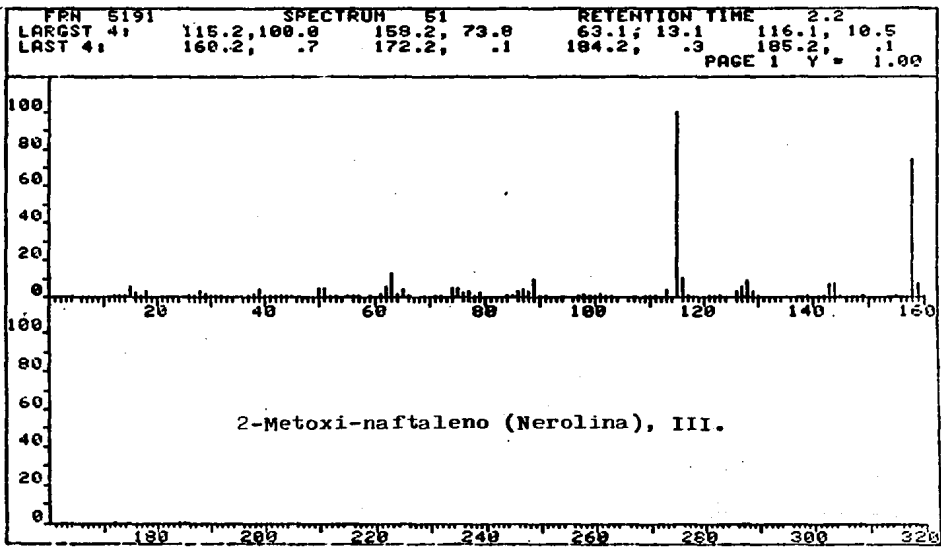


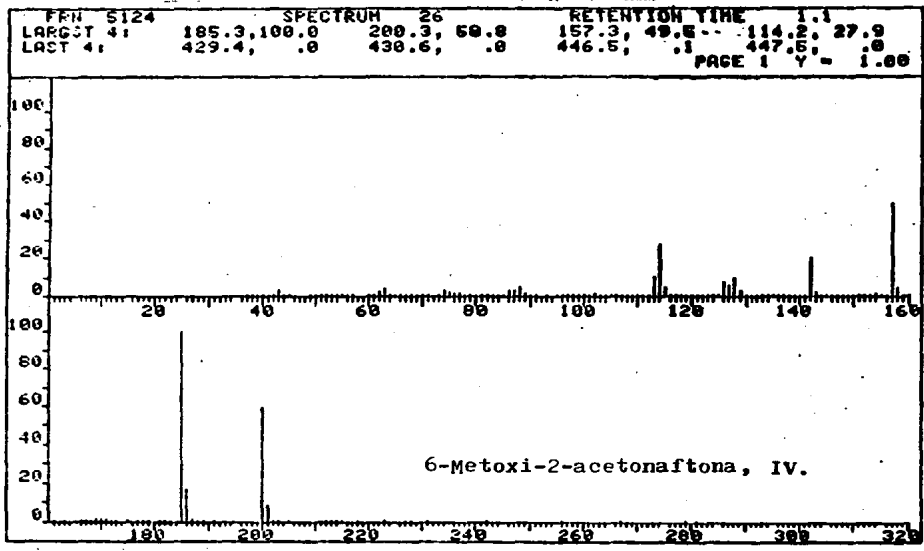
2(1-Etoxietyl)-6-metoksi-  
-naftaleno, VIII.

EM-500 90 MHz NMR SPECTROSCOPY

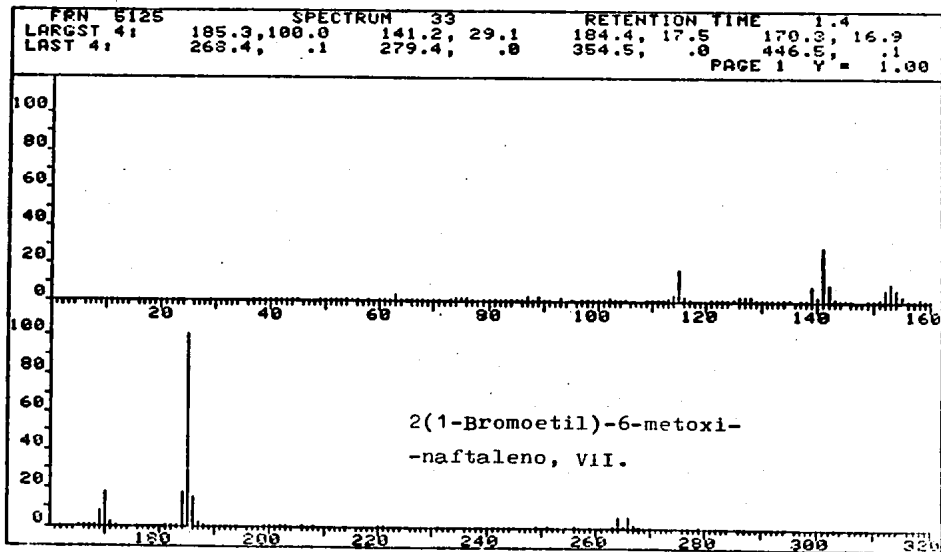
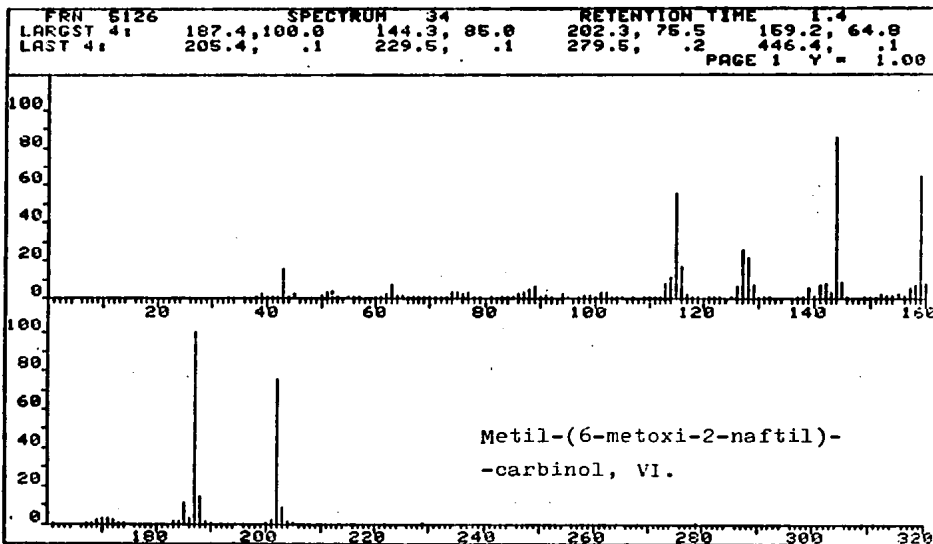


6-Metoxi-2-vinil-naftaleno, IX.

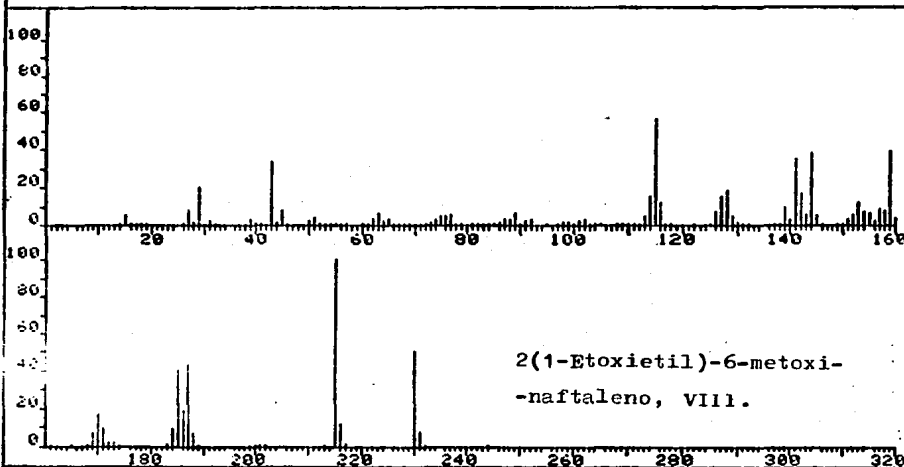




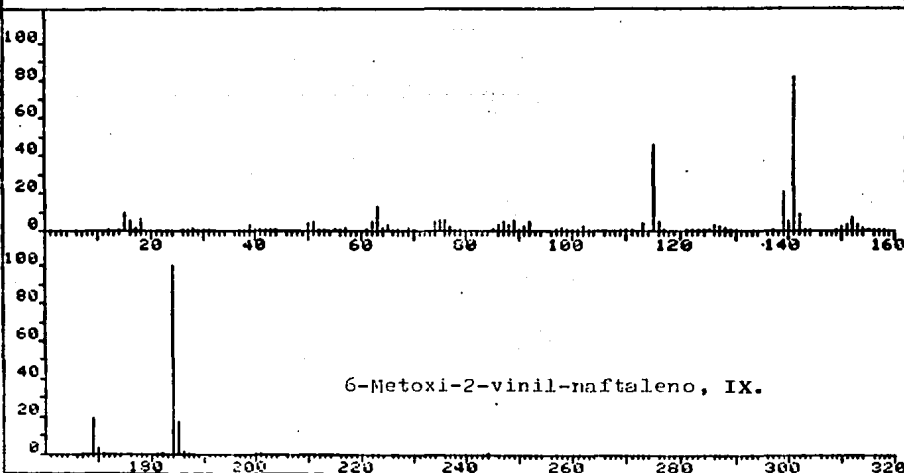




FRN	5152	SPECTRUM	50	RETENTION TIME	2.2
LARGST 4:	215.2, 100.0	115.1, 56.3	230.2, 50.0	187.1, 43.0	
LAST 4:	230.2, 50.0	231.1, 8.1	232.3, .8	244.2, .3	
					PAGE 1 Y = 1.00



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) Se obtuvo nerolina al hacer reaccionar  $\beta$ -naftol con metanol y ácido sulfúrico
- 2) La 6-metoxi-2-acetonaftona se obtuvo por reacción de Friedel y Crafts, empleando nerolina, cloruro de acetilo, tricloruro de aluminio y nitrobenceno como disolvente
- 3) El metil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol se obtuvo por reducción de la cetona anterior con borohidruro de sodio
- 4) El 2(1-bromoetil)-6-metoxi-naftaleno se obtuvo al hacer reaccionar el alcohol anterior con tribromuro de fósforo
- 5) 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
- 6) Se discute la espectroscopía infrarroja, de resonancia magnética protónica y espectrometría de masas de los compuestos obtenidos
- 7) Se compara la preparación del 6-metoxi-2-vinil-naftaleno, arriba mencionada, con otra ruta sintética recientemente descrita
- 8) Se hizo una revisión bibliográfica sobre la preparación del 2-bromo-6-metoxi-naftaleno, la cual involucra varios pasos

**\* BIBLIOGRAFIA \***

- 1.- D. Lednicer y L. A. Mitscher, The Organic Chemistry of Drug Synthesis, Vol. 1, p. 86. J. Wiley. Nueva York, 1977.
- 2.- A. Osol, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a. ed., p. 1059. Mack. Easton, Pa., 1980.
- 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 Synthesis, p. 307. Wiley Interscience. Nueva York, 1970.
- 6.- Referencia 4, pp. 341 y 344.
- 7.- L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau y J. Jacques, Org. Synth. 53 5 (1973).
- 8.- L. Rousset, Bull. Soc. Chim. Paris, 3 15 59 (1896).
- 9.- W. A. Noyes, Organic Chemistry for the Laboratory, 3<sup>a</sup> ed., pp. 72 y 73. Chemical Publishing Co. Easton, Pa., 1916.
- 10.- W. M. Cumming, I. V. Hopper y T. S. Wheeler, Systematic Organic Chemistry, 4<sup>a</sup> ed., p. 192. Constable. Londres, 1950.
- 11.- M. S. Kharasch, A. Fono y W. Nudenberg, J. Org. Chem., 15 759 (1950).
- 12.- F. Sánchez Viesca y R. Ma. García, Ciencia, Méx., 27 195 (1972).

- 13.- J. B. Conant y A. H. Blatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 50 554 (1928).
- 14.- G. Brauer, *Química Inorgánica Preparativa*, p. 184. Reverté. Barcelona, 1958.
- 15.- D. R. Duncan, *Inorg. Synth.*, 1 151 (1939).
- 16.- C. R. Noller y R. Dinsmore, *Org. Synth.*, Coll. II, 358 (1943).
- 17.- Ch. K. Bradsher, F. C. Brown y P. H. Leake, *J. Am. Chem. Soc.*, 79 1468 (1957).
- 18.- J. F. Gay y R. N. Maxson, *Inorg. Synth.*, 2 147 (1946).
- 19.- R. Adams y A. F. Thal, *Org. Synth.*, Coll. I, 107 (1932).
- 20.- R. C. Fuson y N. Rabjohn, *Org. Synth.*, Coll. III, 557 (1955).
- 21.- F. Mayer y T. Oppenheimer, *Ber.*, 49 2139 (1916).
- 22.- C. L. Hewett, *J. Chem. Soc.*, 1940 293.
- 23.- C. L. Hewett y R. H. Martin, *J. Chem. Soc.*, 1940 1396.
- 24.- G. Tsatsas, *Ann. pharm. franc.*, 10 282 (1952).
- 25.- J. Mathieu y A. Allais, *Cahiers de Synthèse Organique*, Vol. 1, p. 96. Masson. Paris, 1957.
- 26.- M. Sittig, *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*, p. 254. Noyes Data Corp. Park Ridge, N. J. 1979.

- 27.- K. Rorig, J. Johnston, R. W. Hamilton y Th. J. Telinski, *Org. Synth.*, Coll. IV, 576 (1963).
- 28.- W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.*, 43 2923 (1978).
- 29.- Ch. M. Starks y Ch. Liotta, *Phase Transfer Catalysis*, pp. 98, 110. Academic Press. Nueva York, 1978.
- 30.- Ch. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 195 (1971).
- 31.- W. A. Nugent y R. J. McKinney, *J. Org. Chem.*, 50, 5370 (1985).
- 32.- R. C. Fuson y D. H. Chadwick, *J. Org. Chem.*, 13 484 (1948).
- 33.- H. N. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.*, 43 1950 (1921).
- 34.- C. F. Koelsch, *Org. Synth.*, Coll. III, 132 (1955).
- 35.- W. A. Davis, *J. Chem. Soc.*, 77, 33 (1900).
- 36.- R. B. Woodward y R. H. Eastman, *J. Am. Chem. Soc.*, 66 678 (1944).
- 37.- A. Cohen y F. L. Warren, *J. Chem. Soc.*, 1937 1315.
- 38.- I. Heilbron y H. M. Bunbury, *Dictionary of Organic Compounds*, Vol. III, pp. 586, 587. Eyre y Spottiswoode. Londres, 1953.
- 39.- D. T. Mowry, M. Renoll y W. F. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, 68 1105 (1946).
- 40.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, *Mass Spectro*

metry of Organic Compounds, p. 237, Holden Day. San Francisco, 1967.

- 41.- R. D. Haworth y G. Sheldrick, J. Chem. Soc., 1934 865.
- 42.- M. St. C. Flett, Characteristic Frequencies of Chemical Groups in the Infrared, p. 41. Elsevier. Amsterdam, 1963.
- 43.- J. Seibl, Espectrometría de masas, p. 136. Alhambra. Madrid, 1973.
- 44.- G. Socrates, Infrared Characteristic Group Frequencies, p. 32. J. Wiley. Chichester, 1980.
- 45.- E. I. Quinn y F. L. Mohler, J. Res. Natl. Bur. Stand., 62 39 (1959).