

61  
2ej  
J

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



## ESTUDIO DE LA REACCION DE BOUGAULT EN LA SERIE NAFTALENICA Y PREPARACION DE LOS INTERMEDIARIOS REQUERIDOS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A  
F E L I P A P A C H E C O

MEXICO, D F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1988



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.- Introducción.
- II.- Parte teórica.
- III.- Fórmulas y esquemas.
- IV.- Parte experimental.
- V.- Espectrogramas.
- VI.- Conclusiones.
- VII.- Bibliografía.

## INTRODUCCION

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 hallan en anillos diferentes (derivados hetero-nucleares) se recurre a la numeración. Sin embargo, existen posiciones inter-anulares 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.

Los compuestos naftalénicos, a diferencia de los derivados bencénicos, han sido relativamente poco estudiados. Continuando investigaciones llevadas a cabo en este laboratorio, se prepararon nuevos compuestos pertenecientes a la serie naftalénica. Las estructuras químicas de éstos se comprobaron mediante espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

## PARTE TEORICA

El ácido 2(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, I, es de interés farmacéutico ya que es un compuesto antirreumático no hormonal, analgésico, antipirético y anti-inflamatorio<sup>1,2</sup>.

Dado el interés farmacológico del ácido antes mencionado, se han descrito diferentes síntesis del mismo, v. gr.<sup>3-5</sup>, en especial véase la bibliografía citada en la referencia 5.

La presente tesis es un estudio teórico-práctico tendiente a la síntesis del 2(6-metoxi-2-naftil)-propionaldehído, II, el cual es precursor directo del ácido I. El interés de la ruta sintética escogida es triba en probar la viabilidad de la transposición de Bougault, la cual, por ser el último paso de la secuencia, se comentará al final.

Se partió de  $\beta$ -naftol como materia prima, el cual se metiló empleando metanol y ácido sulfúrico como catalizador<sup>6,7</sup>. Davis<sup>8</sup> publicó un estudio detallado sobre la eterificación de derivados de  $\beta$ -naftol empleando este método. Además, propuso el mecanismo de reacción que es aceptado actualmente<sup>9</sup>. Este tipo de metilación se lleva a cabo vía la forma cetónica del  $\beta$ -naftol, la cual al protonarse origina un ion carbonio en C-2; éste, al reaccionar con el alcohol metílico, origina un hemiacetal cuya deshidratación conduce al éter  $\beta$ -naftil-metílico, conocido como nerolina, III (ver esquema I).

La siguiente etapa de la síntesis fue la preparación de la 6-metoxi-2-propionaftona, IV. Esta se llevó a cabo mediante una reacción de Friedel y Crafts entre nerolina y cloruro de propionilo<sup>10</sup>. Es de hacer

notar que el disolvente escogido para efectuar esta reacción es determinante en cuanto a la posición de entrada del grupo acilo. Por ejemplo, el empleo de cloruro de metileno favorece la reacción en C-1, en tanto que el nitrobenzono conduce a la reacción en C-6. Se empleó una técnica similar a la descrita para la preparación del 2-acetil-6-metoxi-naftaleno<sup>11</sup>. La propionaftona IV absorbe en el infrarrojo en  $1678\text{ cm}^{-1}$  (cetona); en su espectro de RMP (valores  $\delta$ ) se observan las siguientes señales: 1.24, t,  $\text{CH}_3$ , y 3.02, c,  $\text{CH}_2$ , ambas con  $J = 7.5\text{ Hz}$ ; 3.90, s,  $\text{OCH}_3$ . Los hidrógenos aromáticos originan señales múltiples en 7.11 (2 H) y 7.80 (3 H) y un doblete,  $J = 1.5\text{ Hz}$ , en 8.30 ppm (1 H).

El siguiente paso que se efectuó en la síntesis fué la reducción de la cetona al carbinol correspondiente, V. Se han descrito diferentes métodos para la reducción de aril-alquil-cetonas. Por ejemplo, el fenil metil-carbinol, también conocido como fenetilol, puede prepararse por reducción de la acetofenona con sodio<sup>12,13</sup>. El 1-fenil-etanol también puede prepararse por reducción de la acetofenona con hidruro doble de litio y aluminio en medio etéreo<sup>14</sup>. Sin embargo, el método más cómodo para este tipo de reducciones es el empleo de borohidruro de sodio y metanol como disolvente. Esta reducción suele hacerse a temperatura ambiente<sup>15</sup>. En nuestro caso, este fué el método de elección para preparar el etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol, V, el cual se obtuvo con 91 % de rendimiento. Este presenta en el infrarrojo una banda ancha de alcohol en  $3410\text{ cm}^{-1}$ , observándose, además, la completa desaparición de la banda de carbonilo existente en el espectro de la cetona precursora. En su espectro de RMP aparece un triplete en 0.87 ( $\text{CH}_3$ ), un quintuplete en



1.81 (CH<sub>2</sub>) y un triplete en 4.64 ppm (CH), las 3 señales con una constante de acoplamiento de 7 Hz. Se observan, además, una señal moderadamente ancha en 2.10 (OH) la cual desaparece al agregar D<sub>2</sub>O, una señal intensa en 3.86 (OCH<sub>3</sub>) y, finalmente, entre 7.0 y 7.7 ppm, un grupo de señales superpuestas correspondiente a los 6 hidrógenos aromáticos. Es de hacer notar que, de otro experimento de reducción, llevado a cabo en diferentes condiciones experimentales, se aisló un sólido blanco con punto de fusión 51-52°. Su espectro de infrarrojo reveló la presencia tanto de oxhidrilo como de carbonilo (mezcla de reacción). El correspondiente espectro de resonancia indicó que la composición es, aproximadamente, de 40 % de cetona original y 60 % del carbinol. Además de que esta mezcla funde en 1 grado, e induce a creer que se trata de un producto puro, el punto de fusión prácticamente coincide con el del carbinol espectroscópicamente puro (50-51°). Por lo anterior, el curso de la reacción debe seguirse por cromatografía en capa fina, como se indica en la parte experimental, y comprobar espectroscópicamente la pureza del producto obtenido ya que, en este caso, el punto de fusión puede conducir a error.

Es sabido que la deshidratación de un alcohol conduce al alqueno. Esta reacción puede llevarse a cabo en fase de vapor<sup>16</sup>, empleando como catalizador alúmina activada y carborundum como soporte, a una temperatura de 290-310° y a una presión de 30-100 mm Hg. Sin embargo, este método emplea equipo especial calentado eléctricamente mediante un termopar. Además, el alqueno obtenido debe de ser lo suficientemente volátil

para sacarlo de la mezcla de reacción a medida que se va formando. En nuestro caso ni se disponía del equipo ni el núcleo naftalénico se presta para una destilación ya que, aún cuando es posible llevarla a cabo, una buena parte del producto se descompone por termólisis. Otro método, más usual que el anterior, consiste en deshidratar el alcohol mediante catálisis ácida. Se ha descrito<sup>17</sup> el uso de bisulfato de potasio pulverizado, calentando lentamente en un baño de parafina hasta alcanzar los 170°. Sin embargo, el rendimiento de alqueno es de sólo 36%, quedando una resina que no destila.

Por lo anterior, se prefirió obtener el alqueno mediante una dehidrohalogenación, ya que de esta manera se obtiene, por lo general, un rendimiento más alto. El cambio de oxhidrilo por cloro puede hacerse empleando ácido clorhídrico gas y un disolvente no polar como benceno o tolueno y efectuar la dehidrohalogenación con piridina<sup>17</sup>. Sin embargo, el rendimiento de alqueno obtenido por este método es de sólo 46%. En nuestro caso se preparó el bromo-compuesto VI. El paso de un alcohol al correspondiente derivado bromado puede llevarse a cabo mediante ácido bromhídrico seco<sup>18</sup>. Este puede obtenerse<sup>19,20</sup> al bromar tetralina (tetrahidro-naftaleno). Otra alternativa para obtener bromo-derivados a partir de alcoholes es emplear tribromuro de fósforo<sup>21,22</sup>. La preparación de este último ha sido descrita detalladamente<sup>23</sup>. El 2(1-bromopropil)-6-metoxi-naftaleno, VI, fué obtenido con 91% de rendimiento al hacer reaccionar el alcohol V con tribromuro de fósforo, empleando éter anhidro como disolvente. Su espectro infrarrojo es bastante similar al del etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol, sin embargo, desaparecen las ban

das en 1095, 965, 900 y 490  $\text{cm}^{-1}$  existentes en el espectro del carbinol. En donde se aprecia plenamente el cambio del oxhidrilo por bromo, así como la pureza del compuesto, es en su espectro de resonancia magnética protónica. Las 3 señales provenientes de los hidrógenos de la cadena muestran un corrimiento a menor campo, siendo, además, que ahora los hidrógenos del metileno no son equivalentes. En efecto, el metilo origina un triplete en 0.97, los hidrógenos del metileno producen 2 quintupletes, muy entreverados, en 2.27 y 2.32 y, finalmente, el triplete del metino se localiza en 5.03 ppm. Estas 4 señales tienen una constante de acoplamiento de 7 Hz. El singulete propio del metoxilo aparece en 3.90, en tanto que los 6 hidrógenos aromáticos originan señales parcialmente superpuestas entre 7.0 y 7.8 ppm.

A continuación se procedió a dehidrohalogenar el bromo-compuesto anterior. Se ha descrito el empleo de piridina y dimetil-formamida como disolvente para dehidroclorar compuestos esteroidales<sup>24</sup>. Cuando se aplicó este método al derivado bromado VI, se obtuvo el alqueno correspondiente, VII, con 94% de rendimiento. Es de hacer notar que, en nuestro caso, el tiempo de reacción se redujo a la cuarta parte. El 6-metoxi-2-propenil-naftaleno obtenido muestra en su espectro infrarrojo una banda en 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). Compárese<sup>25</sup>. Su espectro de RMP debe mostrar las señales provenientes de un sistema AEX<sub>3</sub>, en efecto se observa un doblete en 1.87,  $J_{X_3B} = 6$  (CH<sub>3</sub>) y una señal intensa en 3.85 (metoxilo). Los hidrógenos vinílicos originan un doblete en 6.52 ( $J_{AB} = 15$  Hz) cuya rama derecha está muy elongada, y, debido a la interacción con el metilo, una señal compleja alrededor de 6.22, difícil de interpretar.

Las señales provenientes de los hidrógenos aromáticos se localizan entre 7.0 y 7.8 ppm. En este caso los hidrógenos y el metilo vinílicos originan señales muy similares a las observadas en el espectro del anetol<sup>26</sup>, VIII. Este tipo de espectro puede considerarse como un sistema  $ABX_3$  atípico. Por el contrario, el ácido crotónico<sup>27</sup>, IX, origina señales más claras dando origen a un espectro que podemos considerar típico. Ambos espectros se incluyen en la sección de espectrogramas. Por lo anterior, se consideró de interés efectuar experimentos de doble irradiación con el fin de que al cancelar la interacción con el metilo, los hidrógenos vinílicos originen el par de dobletes propios de un sistema AB. En un primer experimento en que se hizo desaparecer la señal del metilo, se observó que, en la zona de los protones vinílicos, en vez de la señal compleja arriba mencionada aparece un doblete ligeramente desdoblado (véase el espectro). Esto indica que aún existe cierto grado de acoplamiento con el metilo. Otro experimento que se realizó fue irradiar la señal compleja, originando ahora el metilo una señal simple. Finalmente, se logró el desacoplamiento total del metilo al encontrar experimentalmente que el centro real del doblete del metilo está ligeramente cargado hacia campo más bajo, sobre la rama izquierda del doblete, observándose ahora el par de dobletes esperados para los hidrógenos vinílicos. Dada la proximidad de las señales, las ramas internas son mucho mayores que las externas. Habiendo de esta manera confirmado la estructura de la cadena, la señal compleja en 6.22 se interpretó como un doblete cuadrupleado ( $J_{BA} = 15$ ,  $J_{BX_3} = 6$  Hz), correspondiente al hidrógeno B del sistema  $ABX_3$ .

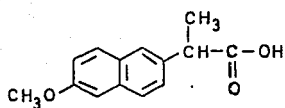
El espectro de masas del 6-metoxi-2-propenil-naftaleno indica que este compuesto es muy estable al impacto electrónico, ya que el ion molecular (198) es al mismo tiempo el pico base. Además, la cadena propenilica es especialmente estable ya que la fragmentación se inicia en el metoxilo (pérdida de un radical metilo) y continúa con la pérdida de monóxido de carbono, como se indica en el esquema II.

Una vez formada la cadena propenilica, se vió la posibilidad de transformar el alqueno VII en el 2(6-metoxi-2-naftil)-propionaldehído, II. Este paso está basado en la reacción de Bougault<sup>28,29</sup> quien al tratar el anetol, VIII, con yodo y óxido amarillo de mercurio en solución alcohólica, obtiene el aldehído p-metoxi-hidratrópico (2-anisil-propional), X. Compárese<sup>30</sup>. Bougault<sup>29</sup> propuso que la reacción transcurre vía la formación de una yodhidrina. Se ha descrito que las halohidrinas pueden transponerse a compuestos carbonílicos con migración de un sustituyente (transposición de tipo pinacólico)<sup>31,32</sup>. El mecanismo de la transposición de la yodhidrina al compuesto carbonílico se considera que tiene las características generales de una heterólisis unimolecular<sup>33</sup>.

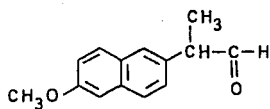
Cuando el 6-metoxi-2-propenil-naftaleno en éter húmedo se hizo reaccionar con óxido amarillo de mercurio y yodo, se observó por cromatografía en placa la desaparición de la mancha correspondiente al alqueno original, y la aparición de 3 manchas con Rf menor al del alqueno. De la mezcla de reacción se aisló un sólido blanco cuya espectroscopía concuerda con la esperada para el aldehído II. En efecto, su espectro infrarrojo muestra una banda intensa en  $1720\text{ cm}^{-1}$  (aldehído alifático).

Compárese<sup>34</sup>. Su espectro de resonancia magnética protónica muestra un doblete en 1.53 ( $\text{CH}_2$ ) y un cuadruplete en 3.72 (CH), ambos con  $J = 7$  Hz. El cuadruplete está parcialmente oculto por la señal intensa del metoxilo, la cual se localiza en 3.86. Los hidrógenos aromáticos dan origen a 2 grupos de señales con centros alrededor de 7.1 y 7.6 ppm. Finalmente, la señal correspondiente al aldehído se encuentra en 9.63 y a parece ligeramente desdoblada ( $J = 1.5$  Hz). En su espectro de masas se observa el ion molecular esperado (214) y el pico base (185) indica una pérdida de 29 unidades, correspondientes al fragmento  $\cdot\text{C}\equiv\text{O}$  (véase esquema III).

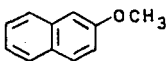
## FORMULAS Y ESQUEMAS



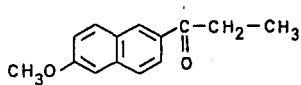
I



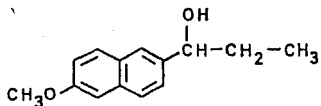
II



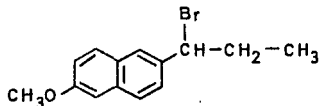
III



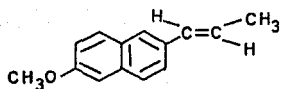
IV



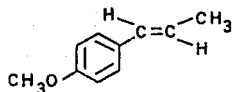
V



VI

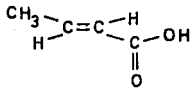


VII

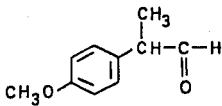


VIII

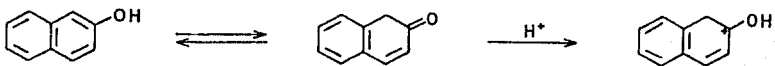




IX



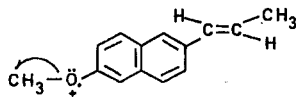
X



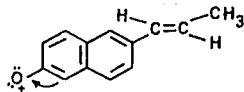
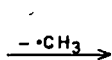
- 18 -



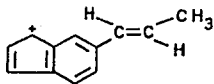
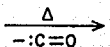
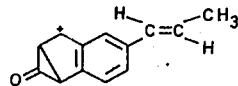
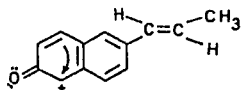
ESQUEMA I



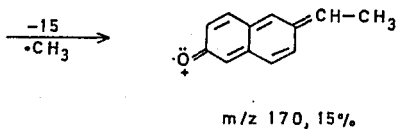
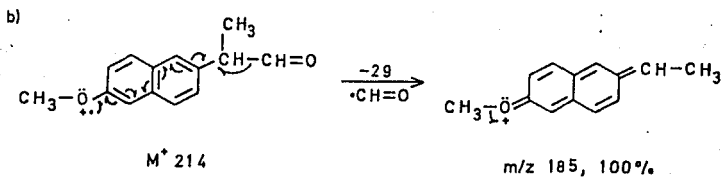
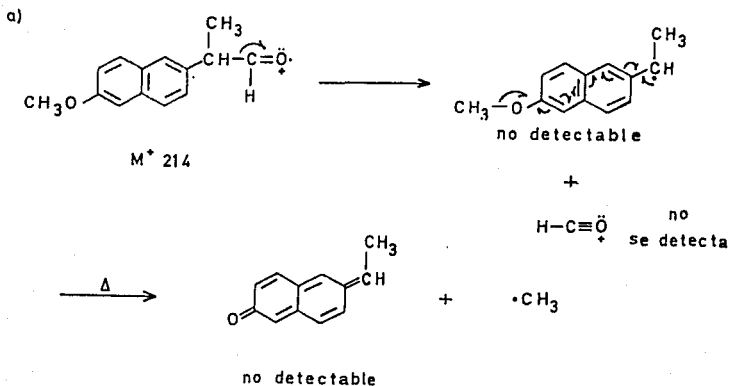
M<sup>+</sup> 198



- 61 -



ESQUEMA II



ESQUEMA III

## PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros infrarrojos se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de resonancia magnética protónica fueron determinados en  $\text{CDCl}_3$ , en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando tetrametil-silano como referencia interna. Los experimentos de doble irradiación fueron efectuados por el Dr. Raúl Enríquez, a quien damos las gracias. 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>7</sup>. Se destiló al vacío, p.e. 118-124°/6 mm Hg. Se obtuvo un sólido blanco que funde a 66°. RMP ( $\delta$ ), 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% [ $M^+ - (\text{CH}_3 + \text{CO})$ ]. Compárese<sup>35</sup>.

6-Metoxi-2-propionaftona, IV.- Se obtuvo por reacción de Friedel y Crafts, a partir de nerolina y cloruro de propionilo<sup>10</sup>, empleando nitrobenzeno como disolvente y tricloruro de aluminio como catalizador. Se empleó una técnica similar a la descrita para la preparación del 2-acetil-6-metoxi-naftaleno<sup>11</sup>. Se destiló a presión reducida, p.e. 190-191.5°/5 mm Hg. El sólido blanco así obtenido se recristalizó de benceno-hexano, fundiendo a 110°; p.f. descrito<sup>36</sup> 108-109°, de alcohol.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 1678  $\text{cm}^{-1}$ . RMP ( $\delta$ ) 1.24, t ( $\text{CH}_3$ ); 3.02, c ( $\text{CH}_2$ ), ambos con  $J = 7.5$  Hz; 3.90, s ( $\text{OCH}_3$ ). P.M. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , 214. Encontrado,  $M^+$  214;  $m/z$  185, 100% ( $\text{Ar-CO}^+$ );  $m/z$  157, 35% ( $\text{Ar}^+$ ).

Aducto de cetona IV y carbinol V.- En un matraz redondo de 2 bocas

24/40, de 250 ml, provisto de un refrigerante para reflujo, con trampa de  $\text{CaCl}_2$ , un tapón de corcho en la otra boca y un agitador magnético, se colocaron 10 g de 6-metoxi-2-propionaftona y 60 ml de MeOH. Se inició la agitación (queda muy espeso) y se comenzaron a agregar, poco a poco y mediante una espátula, retirando un momento el tapón de corcho, 2.8 g de  $\text{NaBH}_4$ , que se mantienen en un pesafiltros tapado. Después de  $\sim 40$  min, se agregaron otros 20 ml de MeOH porque seguía muy espeso. Terminada la adición del  $\text{NaBH}_4$  (1 1/2 h), se dejó 30 min más con agitación a temperatura ambiente. Luego se sustituyó el tapón de corcho por un tapón esmerilado (limpiando la boca del matraz) y se dejó a reflujo, con agitación, durante 2 h. Se filtró en caliente, para eliminar un poco de sólido insoluble, fino, se concentró en Rotavapor ( $\sim 20$  ml) y se le agregaron 40 ml de agua. Se talló y enfrió en hielo-agua, se filtró y lavó con agua helada y se dejó secar. Se obtuvieron 10.8 g de sólido blanco con p.f.  $51-53^\circ$ . Las aguas madres se concentraron en Rotavapor (todo el MeOH), obteniéndose 0.29 g con p.f.  $48-50^\circ$ . Recristalizando de éter-gasolina blanca-hexano, se obtuvieron 10.7 g con p.f.  $51-52^\circ$ .  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3410 (OH) y  $1678 \text{ cm}^{-1}$  (CO). Su espectro de RMP indica que la composición de este aducto es de alrededor de 40% de cetona IV y 60% de carbinol V. De las aguas madres se obtuvieron 0.2 g con p.f.  $44-45^\circ$ .

Etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol, V.-

a) A partir del aducto anterior

10.9 g de la mezcla de cetona y carbinol en 100 ml de metanol se agitaron a temperatura ambiente y se les agregó, en el transcurso de 1 h, 1.3 g de borohidruro de sodio. Se continuó la agitación durante 1

h más, se filtró para eliminar impurezas, y se dejó a temperatura ambiente 4 horas más. Se procesó de manera similar a la antes descrita, obteniendo 8.4 g de microcristales blancos con p.f. 50-51° (de benceno-hexano).  $\nu_{\max}$  (KBr) 3410  $\text{cm}^{-1}$  (OH). RMP ( $\delta$ ) 0.87, t ( $\text{CH}_3$ ); 1.81 q ( $\text{CH}_2$ ); y 4.64, t (CH), las 3 señales con J = 7 Hz. En 2.10 ppm hay una señal moderadamente ancha (OH) que desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$ . P.M. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 216. Encontrado,  $\text{M}^+$  216.2, 35.4%; m/z 187.1, 100% ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ ; Ar-CH=OH).

b) En forma directa.

En un matraz redondo de 250 ml y 2 bocas 24/40, provisto de un refrigerante para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$ , un tapón de corcho en la otra boca y un agitador magnético, se colocaron 10 g de 6-metoxi-2-propionaftona y 120 ml de MeOH R.A.. Se inició la agitación y se comenzó a agregar, poco a poco y a temperatura ambiente, 4.5 g de  $\text{NaBH}_4$  (pesados y mantenidos en un pesafiltros tapado). La reacción es exotérmica y produce burbujas. Se siguió mediante cromatografía en capa fina: se usaron cromatofolios de aluminio con silicagel 60 F<sub>254</sub>, con espesor de capa de 0.2 mm (Merck, 5554), usando como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo (80-20). Se visualizó con una lámpara UVGL-25, Mineralight, usando la banda UV de 254 nm. Después de haber agregado 3 g de  $\text{NaBH}_4$  en 2 h, se corrió una cromatoplaaca, observándose 2 manchas: la de la cetona original con fluorescencia azul y  $\text{Rf} = 0.44$  y una nueva, con  $\text{Rf} = 0.26$ , sin fluorescencia. Se siguió agregando más  $\text{NaBH}_4$ , más despacio, 1 g en 70 min, observando ahora la completa disolución del s<sub>o</sub>



lido en suspensión, pero la cromatoplaaca de la solución muestra aún algo de cetona, por lo que se agregaron 0.5 g más de  $\text{NaBH}_4$  en otros 70 min y se dejó en reposo, a temperatura ambiente, por la noche. Se concentró a la mitad en Rotavapor y se le agregaron 50 ml de agua, agitando y tallando con una varilla de vidrio para inducir la cristalización y evitar que se separe aceite. Una vez cristalizado, se enfrió en baño de hielo-agua y se filtró. Se lavó con agua fría hasta pH neutro y se dejó secar. Se obtuvieron 9.94 g (91%) de microcristales blancos con p.f. 50-51°. La espectroscopía es idéntica a la descrita más arriba en el inciso "a".

2(1-Bromopropil)-6-metoxi-naftaleno, VI.- En un matraz redondo de 500 ml y 3 bocas 24/40, provisto de un termómetro, un refrigerante para reflujo con tubo de  $\text{CaCl}_2$ , una pipeta de 5 ml y un agitador magnético, se disolvieron 6.4 g de etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol en 240 ml de éter anhidro. Ya disuelto, se puso en un baño de hielo-agua y se inició la agitación, bajando la temperatura interna hasta 1°. Se comenzaron a agregar, gota a gota, 3 ml de  $\text{PBr}_3$ , manteniendo la temperatura entre 2 y 3° (6 min). Terminada la adición, se sustituyó la pipeta por un tapón, y se dejó con agitación, en el baño de hielo-agua, durante 1 h. La temperatura vuelve a bajar a 1°. Después se dejó en reposo, a temperatura ambiente, durante 17 h. Se agregaron 80 ml de éter y se le pasó una corriente de nitrógeno seco para eliminar el tribromuro de fósforo sobrante. Se pasó a un embudo de separación enfriado en hielo-agua, se lavó con 100 ml de agua helada, luego con 90 ml de solución fría de  $\text{NaHCO}_3$  al 4 % y finalmente con agua fría hasta pH neutro. Se secó con

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró en Rotavapor (baño tibio y atmósfera de nitrógeno) casi hasta sequedad. El aceite residual se enfrió y talló para inducir la cristalización y se dejó en reposo. Después se agregó un poco de hexano (10 ml), se trituraron los grumos y se filtró en atmósfera de nitrógeno y con poca luz. Se obtuvieron 7.45 g de cristales pequeños, blancos, con p.f. 64-66°. De las aguas madres se obtuvieron 0.12 g con p.f. 58-59°. Rendimiento, 91.6%.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) desaparecen las bandas en 1095, 965, 900 y 490  $\text{cm}^{-1}$  existentes en el espectro del carbinol original. RMP ( $\delta$ ) 0.97, t ( $\text{CH}_3$ ); 2.27, q y 2.32, q ( $\text{CH}_2$ ) y 5.03 ppm, t (CH), los 4 con J = 7 Hz. P.M. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{OBr}$ , 279. Encontrado,  $M_1^+$  278 y  $M_2^+$  280; m/z 199, 100% ( $M_1^+ - ^{79}\text{Br}$ ;  $M_2^+ - ^{81}\text{Br}$ ); m/z 184, 41% ( $199^+ - \text{CH}_3$ ).

6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII. - En un matraz redondo de 50 ml, provisto de un refrigerante para reflujo con trampa de  $\text{CaCl}_2$ , a la cual se le adaptó un tubo para salida de gases que se aproximó a una solución diluida (1:10) de HCl para atrapar la piridina, se colocaron 1 g de 2(1-bromopropil)-6-metoxi-naftaleno, 4 ml de dimetilformamida R.A. y 2 ml de piridina anhidra. Se inició la agitación y el calentamiento, hasta reflujo suavemente. Al calentarse, la solución incolora fué tomando color amarillo, aún antes de reflujo. Se dejó a reflujo durante 4h, observando que hay un gas que se desprende y que burbujea lentamente en la trampa de HCl, durante todo el tiempo. Se siguió la reacción por cromatoplasmas y eluyendo con hexano-acetato de etilo (90:10), comparando con la mezcla de reacción original, observándose la desaparición de una fluorescencia azul claro. (a la luz ultravioleta) permanece

ciendo una fluorescencia azul oscuro. Terminado el tiempo de reflujo, se dejó en reposo, a temperatura ambiente, por la noche. Se destiló al vacío (9mm Hg) casi a sequedad, empleando un baño de silicón que llegó hasta 72°. La mezcla de disolventes destiló entre 28 y 40°/9 mm Hg. Al residuo, un sólido amarillento, se le agregó agua fría, se filtró y lavó con agua hasta pH neutro y desaparición del olor de la piridina. Se obtuvieron 0.67 g (94.3%) de microcristales, con p.f. 94-95°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). RMP ( $\delta$ ) 1.87, d,  $J_{X_3B} = 6$  ( $\text{CH}_3$ ); 6.22, dc,  $J_{BA} = 15$ ,  $J_{BX_3} = 6$  ( $\text{H}_B$ ) y 6.52, d,  $J_{AB} = 15$  ( $\text{H}_A$ ). P.M. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}$ , 198. Encontrado,  $M^+$  198, 100%;  $m/z$  183, 43% ( $M^+ - \text{CH}_3$ );  $m/z$  155, 66% ( $183^+ - \text{CO}$ ). Compárese<sup>35</sup>.

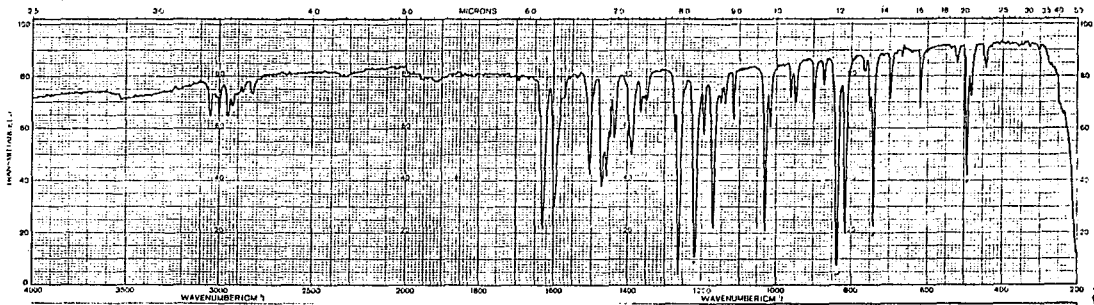
2(6-Metoxi-2-naftil)-propionaldehído, II.— En un matraz redondo de 50 ml y 2 bocas, provisto de un refrigerante para reflujo, un agitador magnético y un tapón en la otra boca, se colocaron 10 ml de éter húmedo (previamente agitado con agua). Se inició la agitación y se agregó 1 g de 6-metoxi-2-propenil-naftaleno. Después de unos minutos hubo disolución total y se agregaron 1.15 g de óxido amarillo de mercurio<sup>37</sup> y se puso el matraz en un baño de agua y, por la segunda boca, se comenzaron a agregar 1.32 g de cristales de yodo, poco a poco (45 min), esperando a que se disuelvan antes de agregar los siguientes. Después de la adición, se dejó en reposo 10 min. Se filtró y lavó con éter. La fracción etérea se lavó con una solución conteniendo KI al 2% y  $\text{NaHSO}_3$  al 1%, para eliminar el yodo sobrante. Para neutralizar el ácido yodhídrico se lavó con una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 2%, saturada con NaCl y, finalmen

te, con solución salina saturada, hasta pH neutro. Esta fracción etérea se corrió en una cromatoplaca (Cromatofolios de aluminio, Merck 5554), usando como eluyente hexano-acetato de etilo (80:20), observando la desaparición de la mancha correspondiente al alqueno original, y la aparición de 3 manchas con Rf menor al del alqueno. A la solución etérea se le agregaron 20 ml de solución saturada, tibia, de bisulfito de sodio (~ 30%) para tratar de separar el derivado bisulfítico del aldehído. Como no hubo precipitación se agregaron 5 ml de solución saturada de NaCl formándose un precipitado, que se filtró. A este precipitado se le agregó agua en un vaso, pero no se disolvió. Se le agregó  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , produciendo burbujas y cambiando el aspecto del sólido; se siguió agregando hasta pH alcalino y no observar burbujas. Se filtró este sólido y se lavó con agua hasta pH neutro, se secó un poco en el bñchner y se dejó en desecador (sin luz y en atmósfera de nitrógeno). Se obtuvieron 130 mg de un sólido blanco que ablanda a 59-60° y funde a 61-64°.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 1720 (aldehído alifático). RMP ( $\delta$ ) 1.53, d ( $\text{CH}_3$ ) y 3.72 ppm, c (CH), ambos con J = 7 Hz; y 9.63, d, J = 1.5 Hz (CHO). P.M. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ , 214. Encontrado,  $\text{M}^+$  214.2, 21%; m/z 185.1, 100% ( $\text{M}^+ - \cdot\text{CH}=\text{O}$ ); m/z 170, 15% ( $185^+ - \cdot\text{CH}_3$ ).

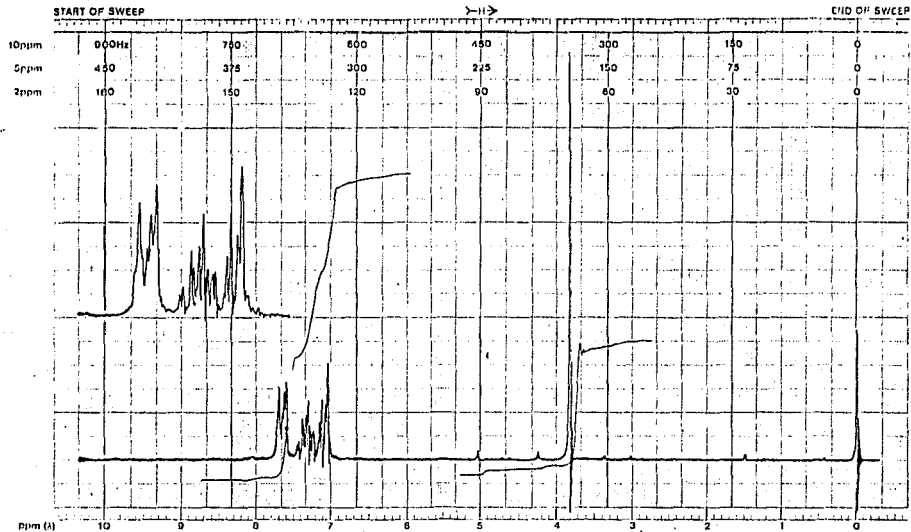
La fracción etérea filtrada se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó casi a sequedad, quedando un aceite amarillento cuyo espectro infrarrojo también muestra banda de carbonilo. Sin embargo, no cristalizó, por lo cual no se obtuvo sólido adicional.

Compuesto	Coloración con $H_2SO_4$ conc.	Luz U V, $\lambda$ : 254 nm.
Nerolina (2-Metoxi-naftaleno).	Amarilla	Fluorescencia blanca.
6-Metoxi-2-propionaftona.	Verde	—
Etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol.	Amarillo. Parte descompone	—
2(1-Bromopropil)-6-metoxi-naftaleno.	Amarillo	—
2(6-Metoxi-2-naftil)-propionaldehido.	Café	Fluorescencia blanca.

## ESPECTROGRAMAS



Nerolina (2-metoxi-naftaleno), III.

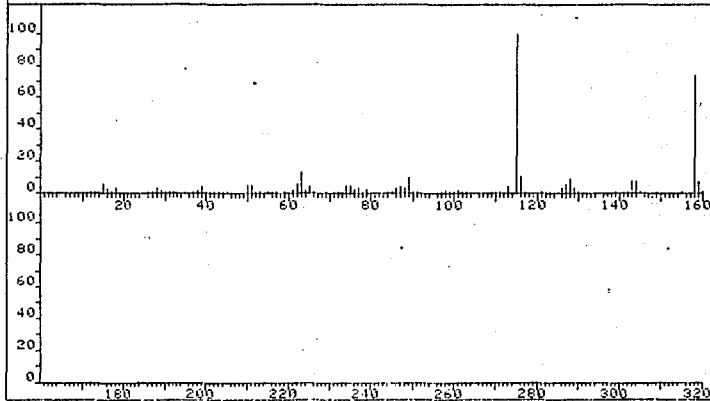


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Nerolina (2-metoxi-naftaleno), III.



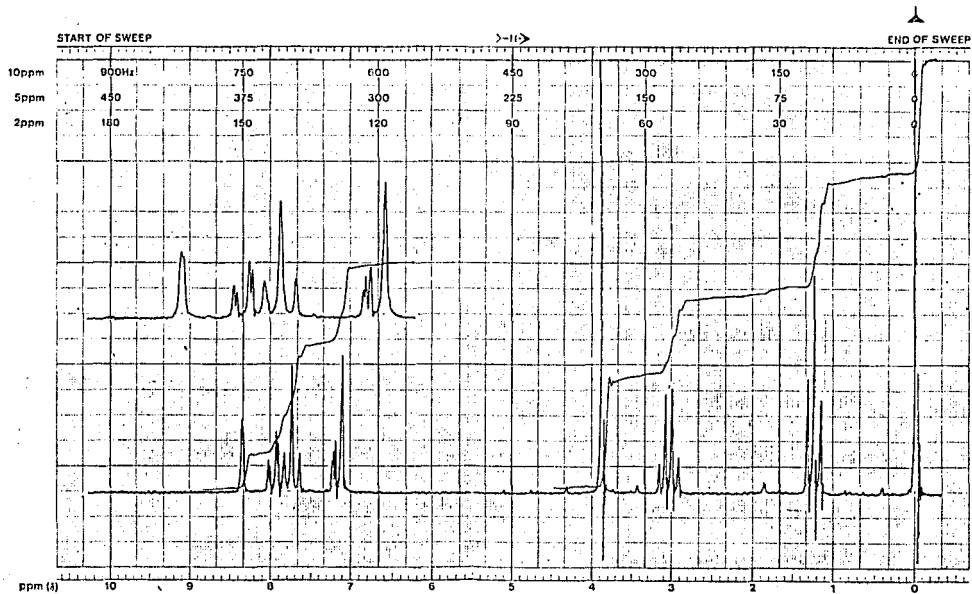
FRN 5191	SPECTRUM 51		RETENTION TIME 2.2	
LARGST 4:	115.2, 100.0	168.2, 73.8	63.1, 13.1	116.1, 13.5
LAST 4:	160.2, .7	172.2, .1	184.2, .3	185.2, .1
				PAGE 1 Y = 1.00



Nerolina (2-metoxi-naftaleno), III.

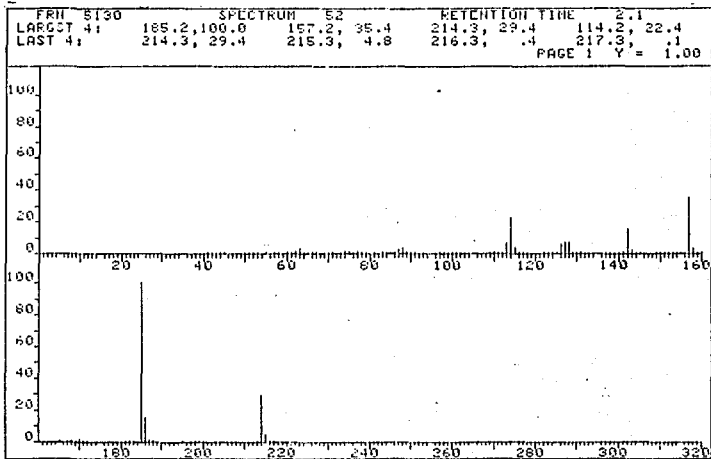


6-Metoxi-2-propionafona, IV.

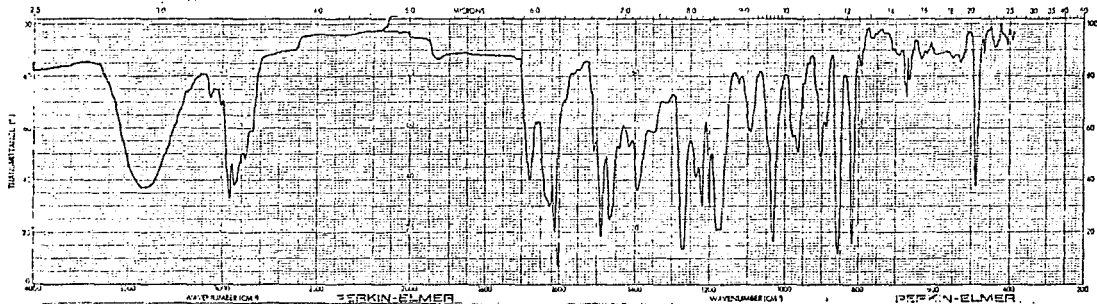


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

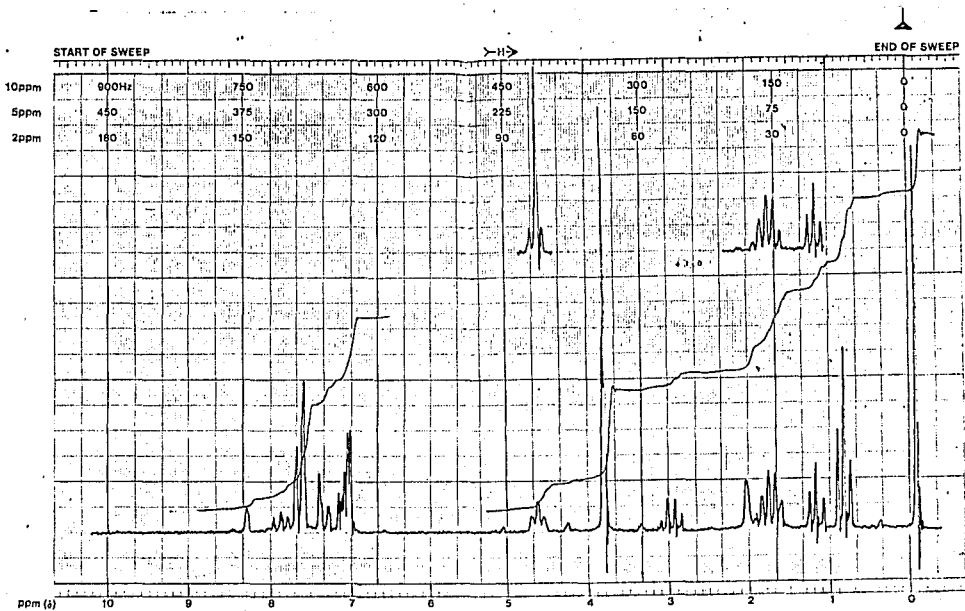
6-Metoxi-2-propionafona, IV.



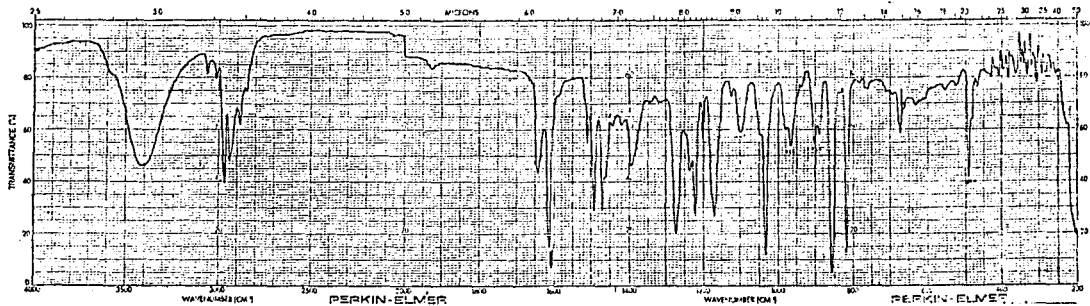
6-Metoxi-2-propionaftona, IV.



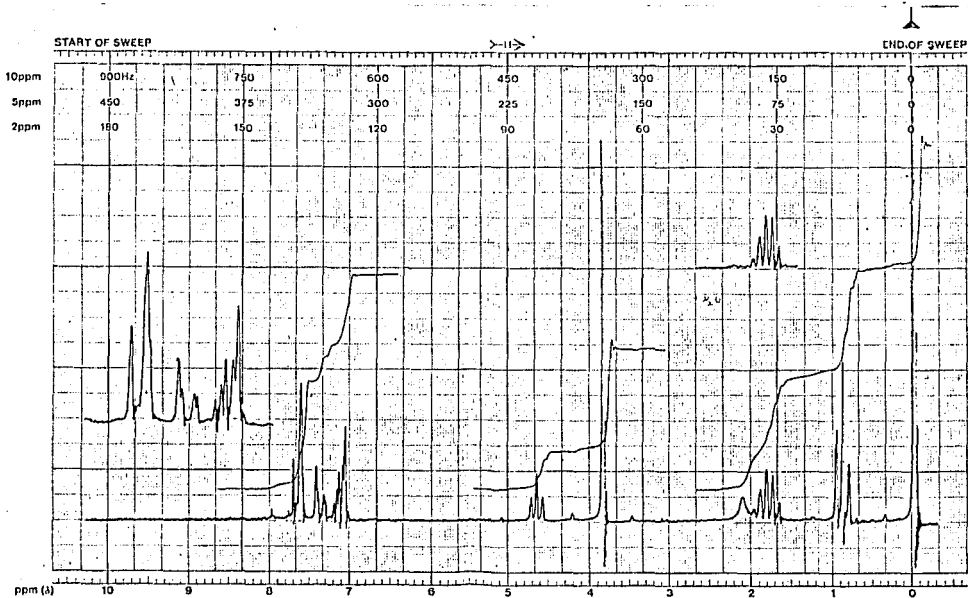
Aducto de cetona IV y carbinol V.



Aducto de cetona IV y carbinol V.



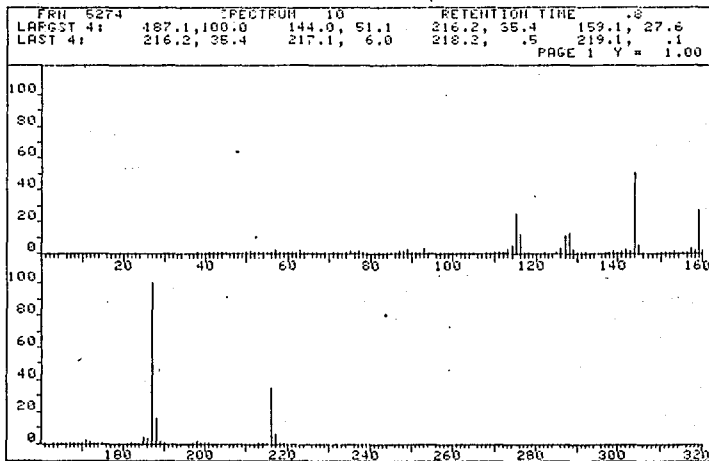
Etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol, V.



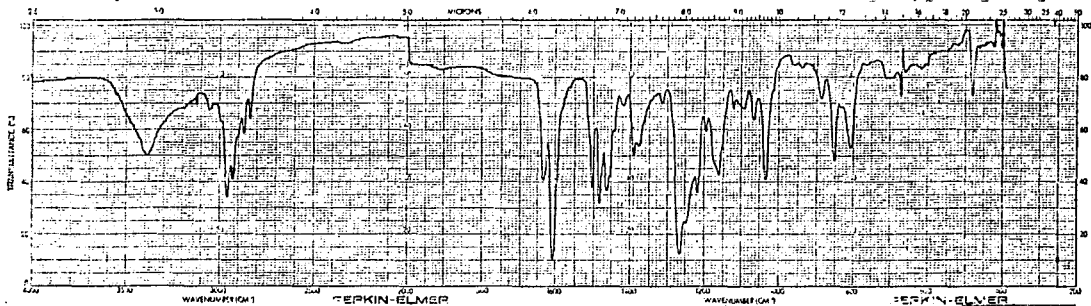
Ethyl-(6-methoxy-2-naftil)-carbinol, V.

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

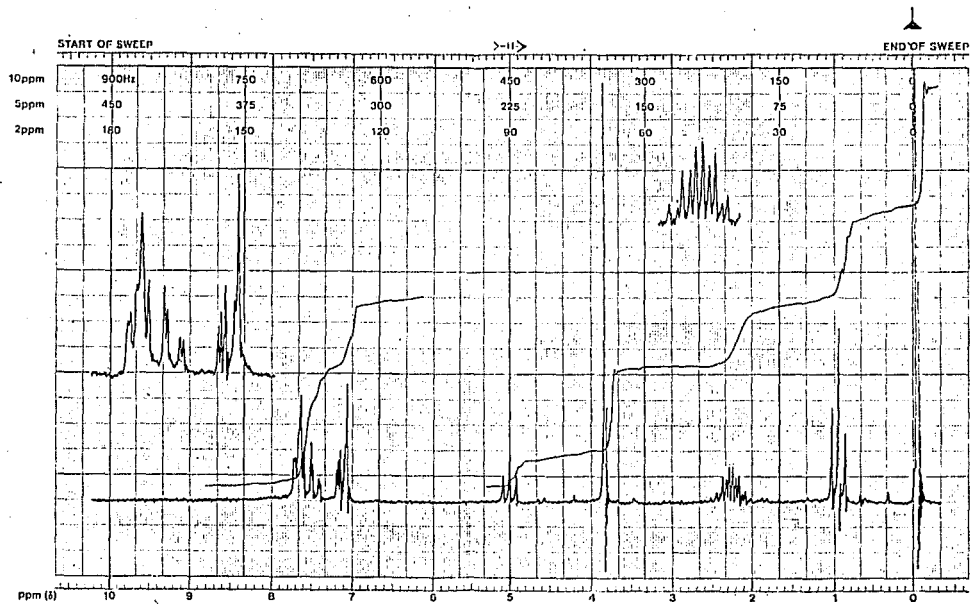




Etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol, V.



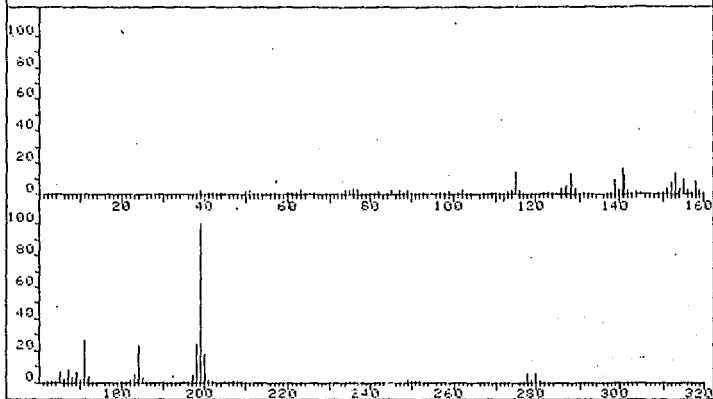
2(1-Bromopropyl)-6-methoxy-naftaleno, VI.



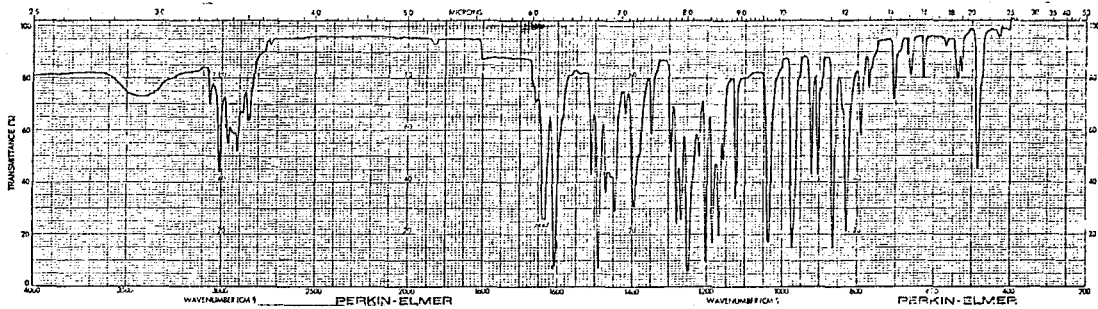
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

2-(1-Bromopropyl)-6-metoxi-naftaleno, VI.

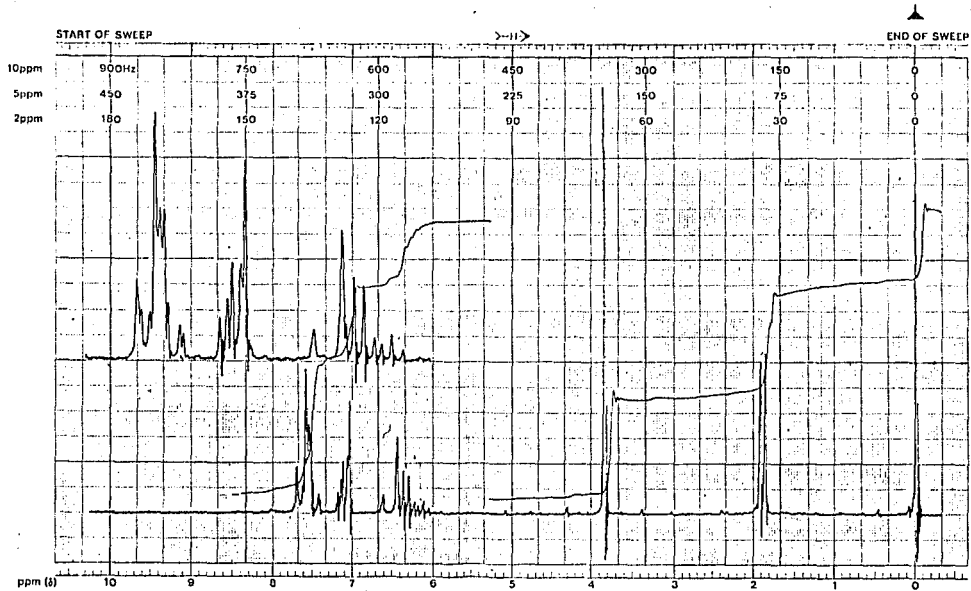
FRN 5019	SPECTRUM		RETENTION TIME	
LARGST 4:	199.1, 100.0	171.1, 26.1	198.2, 23.9	184.1, 23.2
LAST 4:	279.0, 1.0	280.1, 5.5	281.1, 1.0	282.0, .1
				PRGE 1 Y = 1.00



2(1-Bromopropil)-6-metoxi-naftaleno, VI.

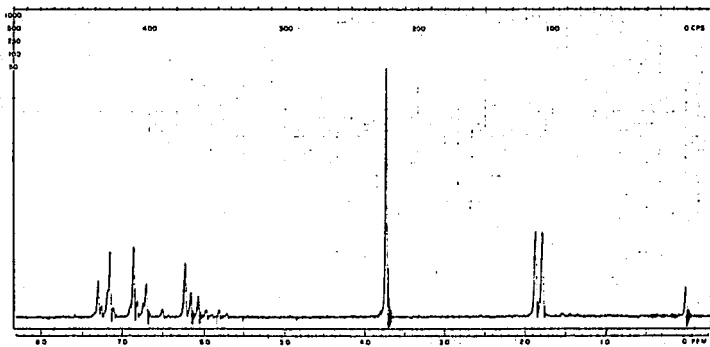


6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

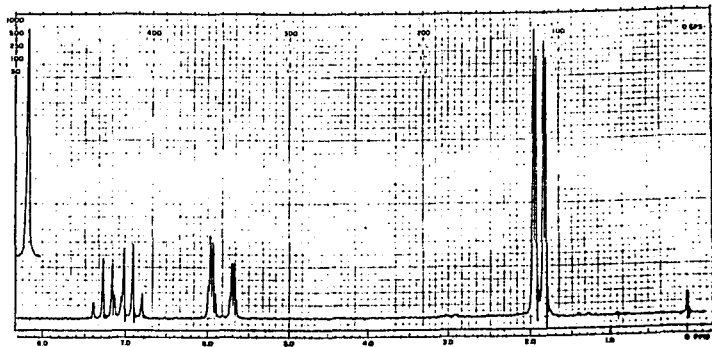


6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

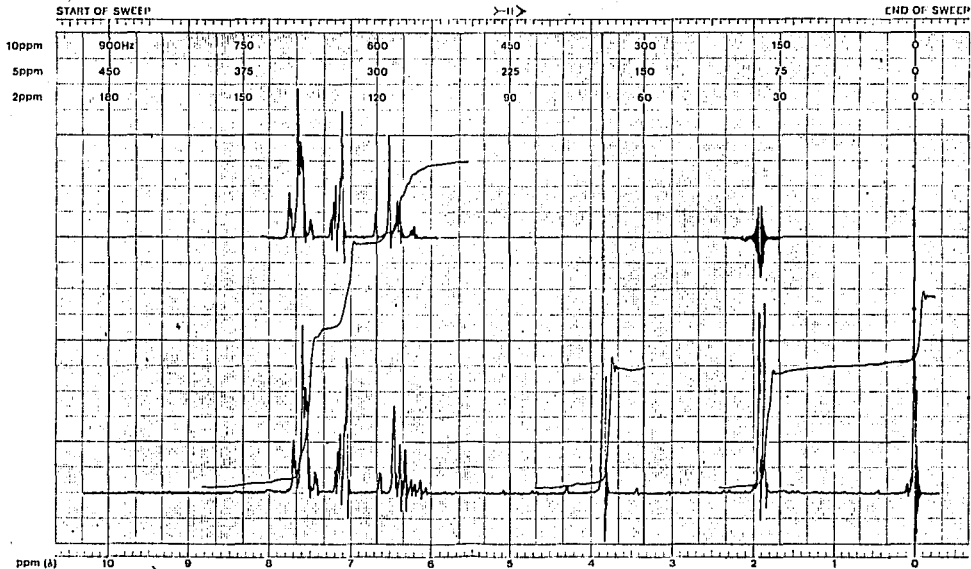


Anetol



Acido crotonico.

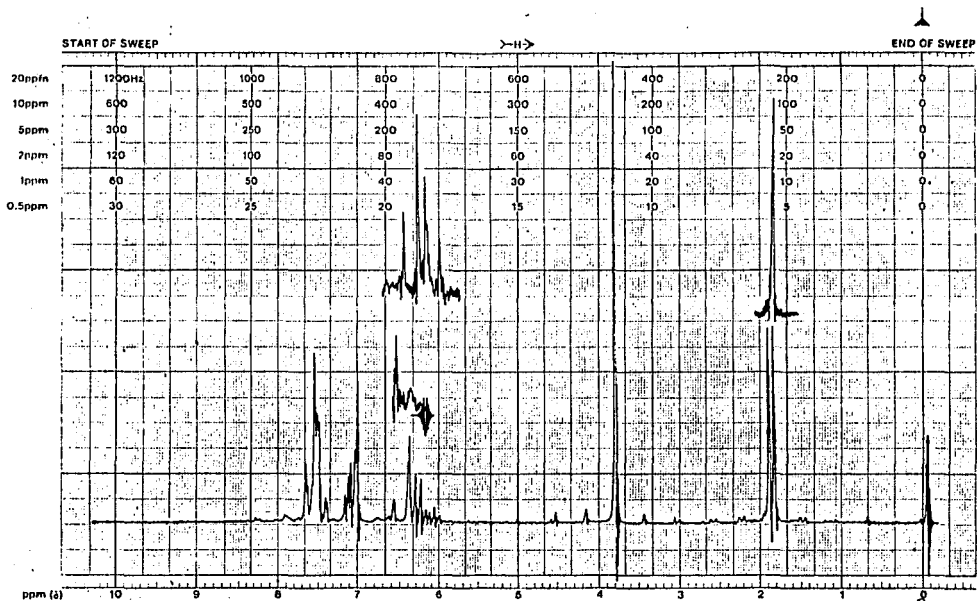




EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

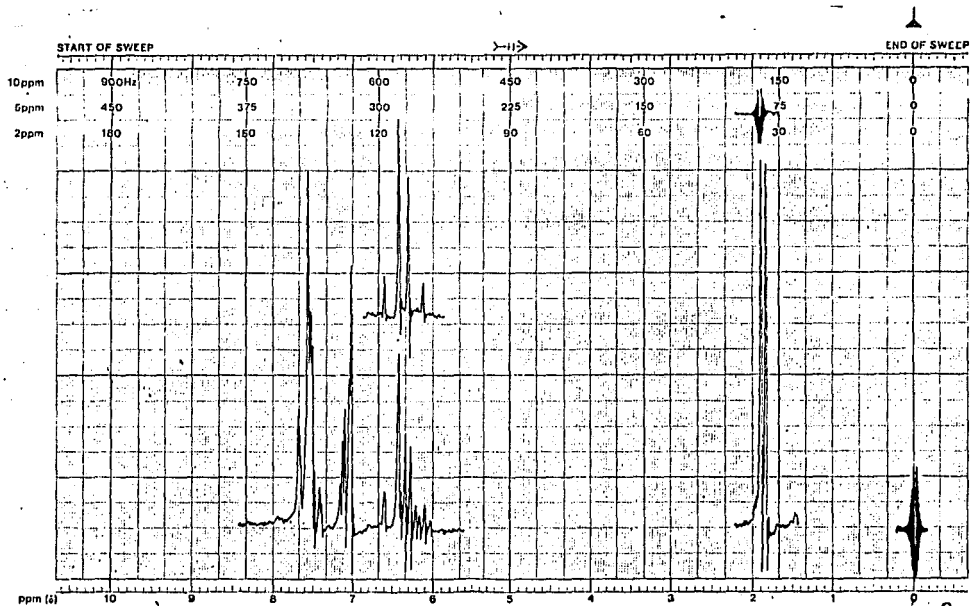
Experimento de doble irradiación: con desacoplamiento parcial de  $H_B$ .



EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER

6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

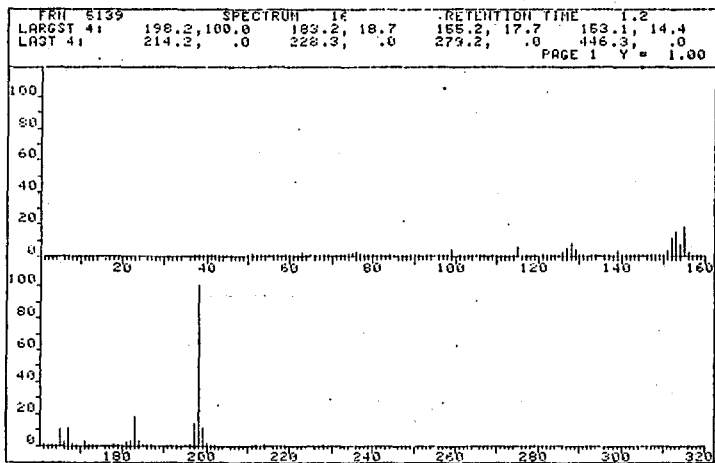
Experimento de doble irradiación: localización del centro de la señal de  $H_B$ .



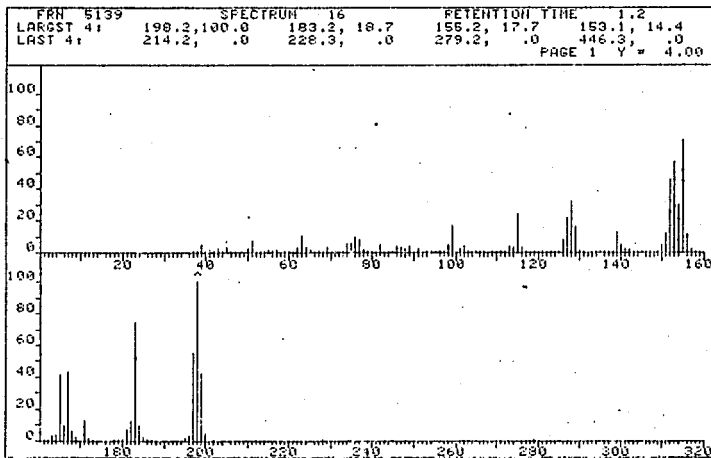
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

Experimento de doble irradiación: localización del centro de la señal del metilo y desaccplamiento total de la señal de  $H_B$ .

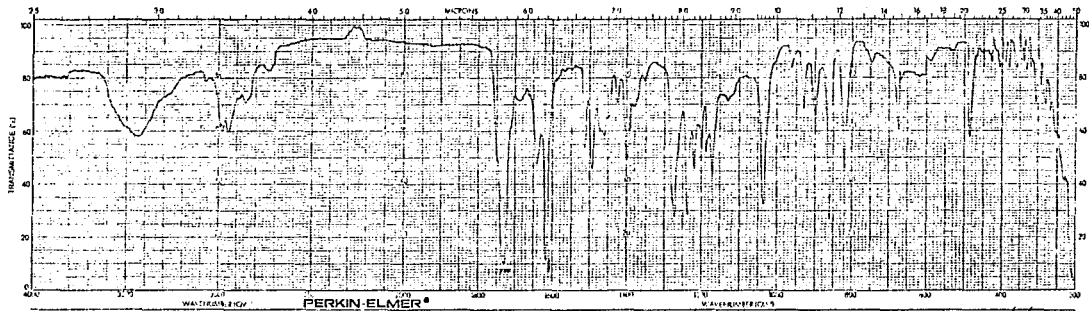


6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

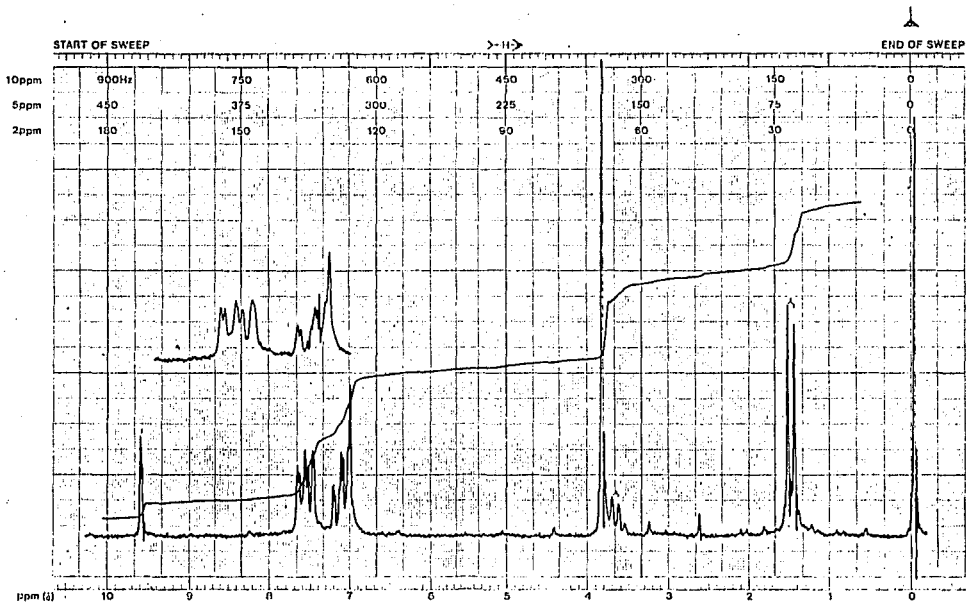


6-Metoxi-2-propenil-naftaleno, VII.

(Ampliación)

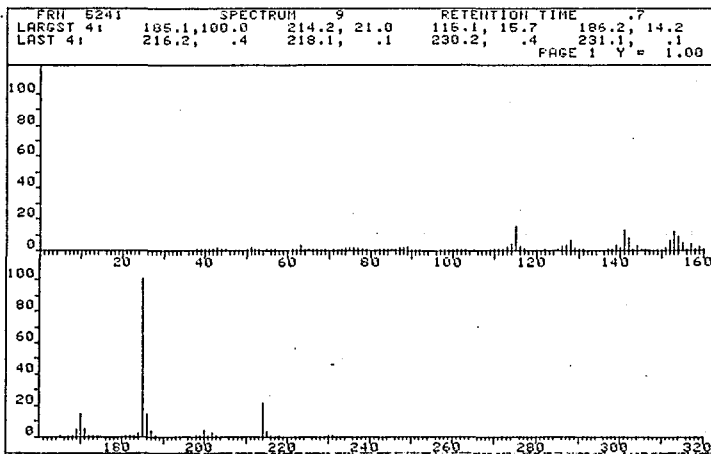


2(6-Metoxi-2-naftil)-propionaldehido, II.



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

2(6-Metoxi-2-naftil)-propionaldehido, II.



2(6-Metoxi-2-naftil)-propionaldehido, II.



## CONCLUSIONES

- 1.- A partir de nerolina se preparó la 6-metoxi-2-propionaftona mediante reacción de Friedel y Crafts empleando cloruro de propionilo y nitrobenzeno como disolvente.
- 2.- El etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol se obtuvo por reducción de la cetona anterior con borohidruro de sodio.
- 3.- Se describe la formación y la composición del aducto que forman la 6-metoxi-2-propionaftona y el carbinol antes mencionado.
- 4.- El 2(1-bromopropil)-6-metoxi-naftaleno se obtuvo al hacer reaccionar el etil-(6-metoxi-2-naftil)-carbinol con tribromuro de fósforo en éter anhidro.
- 5.- El 6-metoxi-2-propenil-naftaleno se formó por dehidrohalogenación del bromo-compuesto anterior empleando piridina y dimetil-formamida como disolvente.
- 6.- Finalmente, el 2(6-metoxi-2-naftil)-propionaldehído se obtuvo por transposición de la cadena propenilica empleando óxido amarillo de mercurio y yodo, en éter húmedo como disolvente.
- 7.- Excepto en el último caso, los rendimientos obtenidos son superiores al 90%.
- 8.- Se discute la espectroscopía infrarroja, de resonancia magnética nuclear 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.- A. Osol, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>a</sup> ed., p. 1059. Mack. Easton, Penn., 1980.
- 3.- U.S. Pat. 3,637,767, enero 25, 1972.
- 4.- U.S. Pat. 3,960,957, junio 1, 1976.
- 5.- W.A. Nugent y R. J. McKinney, J. Org. Chem., 50, 5370 (1985).
- 6.- X.A. Domínguez y X.A. Domínguez, Química Orgánica Experimental, p. 166. Limusa. México, 1982.
- 7.- J. Cason y H. Rapoport, Laboratory Text in Organic Chemistry, p. 344. Prentice-Hall. Englewood-Cliffs, 1959.
- 8.- W.A. Davis, J. Chem. Soc., 72, 33 (1900).
- 9.- C.A. Buehler y D.E. Pearson, Survey of Organic Synthesis, p. 307. Wiley-Interscience. Nueva York, 1970.
- 10.- L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. I, p. 50. J. Wiley. Nueva York, 1967.
- 11.- L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau y J. Jacques, Org. Synth., 53, 5 (1973).
- 12.- W.A. Noyes, Organic Chemistry for the Laboratory, 3<sup>a</sup> ed., pp. 72-73. Chemical Publishing Co. Easton, Pa., 1916.
- 13.- W.M. Cumming, I.V Hopper y T.S. Wheeler, Systematic Organic Chemistry, 4<sup>a</sup> ed., p. 192. Constable. Londres, 1950.
- 14.- M.S. Kharasch, A. Fono y W. Nudenberg, J. Org. Chem., 15, 759 (1950).
- 15.- F. Sánchez-Viesca y R. Ma. García, Ciencia, Méx., 27, 195 (1972).

- 16.- D.T. Mowry, M. Renoll y W.F. Huber, J. Am. Chem. Soc., 68, 1105 (1946).
- 17.- A. Horeau y J. Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 1954, 511.
- 18.- J.B. Conant y A.H. Blatt, J. Am. Chem. Soc., 50 554 (1928).
- 19.- G. Brauer, Química Inorgánica Preparativa, p. 184. Reverté. Barcelona, 1958.
- 20.- D.R. Duncan, Inorg. Synth., 1, 151 (1939).
- 21.- C.R. Noller y R. Dinsmore, Org. Synth., Coll. II, 358 (1943).
- 22.- Ch. K. Bradsher, F.C. Brown y P.H. Leake, J. Am. Chem. Soc., 79 1468 (1957).
- 23.- J.F. Gay y R.N. Maxon, Inorg. Synth., 2, 147 (1946).
- 24.- B. Berkoz, A.D. Cross, M.E. Adame, H. Carpio y A. Bowers, J. Org. Chem., 28, 1976 (1963).
- 25.- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, p. 183. Alhambra. Madrid, 1980.
- 26.- Varian: High Resolution NMR Spectra Catalog, Vol 1, espectro 258. Varian Associates. U.S.A., 1962.
- 27.- Referencia anterior, espectro 61.
- 28.- J. Bougault, Bull. Soc. Chim. Paris, [3] 23, 760 (1900).
- 29.- J. Bougault, Bull. Soc. Chim. Paris, [3] 25, 444 (1901).
- 30.- J. Levy y Mme. Dvoletzka-Gombinska, Bull. Soc. Chim. France, [4] 49, 1764 (1931).
- 31.- T.S. Stevens, W. E. Watts, Selected Molecular Rearrangements, p. 17. Van Nostrand-Reinhold. Londres, 1973.

- 32.- E.H. Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. III-B, p. 872. Elsevier. Amsterdam, 1956.
- 33.- C.K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, p. 481. Cornell University Press. Ithaca, Nueva York, 1953.
- 34.- D. Dolphin y A. Wick, Tabulation on Infrared Spectral Data, p. 169. Wiley-Interscience. Nueva York, 1977.
- 35.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D.H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, p. 237. Holden-Day. San Francisco, 1967.
- 36.- R.D. Desai y W.S. Waravdekar, Proc. Indian Acad. Sci., 24-A, 382 (1946).
- 37.- F. Giral y C.A. Rejahn, Productos químicos y farmacéuticos, Vol. I, pp. 117, 118 y 501. Atlante. México, 1946.