

44
ET
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



NITRACION DE CETONAS NAFTALENICAS



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C A
P R E S E N T A
PATRICIA PONCE PEÑA

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Jurado asignado según el tema:

Presidente	Prof.:	Francisco Sanchez Viesca
Vocal	Prof.:	Jose Maria García Saiz
Secretario	Prof.:	Maria Cristina Rock Fernández
1er. Suplente	Prof.:	Maria Reyna Gómez Gómez
2do. Suplente	Prof.:	Alejandrina Acosta Huerta

Sitio donde se desarrolló el tema:

**División de Estudios de Posgrado
de la Facultad de Química, UNAM.**

Asesor:


DR. FRANCISCO SANCHEZ VIESCA

Supervisor Técnico:


QUIM. MA. REINA GOMEZ GOMEZ

Sustentante:


PATRICIA PONCE PEÑA

CONTENIDO:

I.- INTRODUCCION

II.- DISCUSION TEORICA

III.- FORMULAS

IV.- PARTE EXPERIMENTAL

V.- ESPECTROGRAMAS

VI.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

VII.- BIBLIOGRAFIA

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 iso-nucleares. Cuando los sustituyentes se hallan en anillos diferentes (derivados hétero-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 electrocaptor, 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 nitro 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 llevaron a cabo reacciones de sustitución electrofílica, en concreto, nitraciones, teniendo como sustratos diferentes cetonas naftalénicas. Estas reacciones no son usuales y los compuestos obtenidos no han sido descritos en la bibliografía.

DISCUSION TEORICA

El ácido α -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 antiinflamatorio ^{1,2}.

Un compuesto que tiene una cadena similar es el ácido atroláctico, II, cuya preparación se lleva a cabo a partir de acetofenona, de la cual se prepara su cianhidrina, III. La hidrólisis de ésta con ácido clorhídrico concentrado conduce a la amida correspondiente, IV. A continuación, la hidrólisis alcalina (NaOH) origina la sal sódica del ácido atroláctico, la cual por adición de ácido clorhídrico da el ácido. Véase³.

Finalmente, el ácido atroláctico puede transformarse a ácido hidratópico ya sea por hidrogenólisis, aprovechando la reactividad del oxhidrilo bencílico⁴, o mediante reducción química empleando ácido yodhídrico y fósforo rojo^{5,6}. Es sabido que el HI puede eliminar el metilo del metoxilo para dar el fenol correspondiente. Sin

embargo, se ha descrito que, cuando la reacción se lleva a cabo a 65°, no hay ruptura del metoxilo ⁶.

Con el fin de llevar a cabo reacciones similares a las anteriormente mencionadas, se preparó la 6-metoxi-2-acetonaftona, V, cuya síntesis ha sido descrita ^{7,8}.

Cuando esta substancia se puso en las condiciones para formar la cianhidrina de la acetofenona, no hubo reacción. La falta de reactividad de la metil-cetona naftalénica se debe, por una parte, a que la conjugación es mucho más extensa que en el caso de la metil-cetona bencénica. Por otra parte, la presencia del metoxilo en 6 debe disminuir la reactividad del carbonilo debido al efecto electrodonador del oxígeno etéreo. Esta influencia del metoxilo es clara ya que es el que orienta la entrada del grupo acetilo cuando se hace reaccionar nerolina (2-metoxi-naftaleno) con cloruro de acetilo en presencia de tricloruro de aluminio anhidro ^{7,8}.

Debido a lo anterior, y con el objeto de modificar la reactividad del sistema naftalénico, se pensó en introducir un grupo electrocaptor, en particular un grupo nitro, ya que facilitaría una reacción nucleofílica sobre el carbonilo cetónico en el compuesto V.

Se sabe que cuando la 6-metoxi-2-propionaftona, VI, se hace reaccionar con bromo, reacciona simultáneamente en el anillo metoxilado y en la cadena, obteniéndose $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, VII. Como puede verse, el metoxilo de la posición 6 orienta sólo a una de las posiciones orto, es decir a 5 pero no a 7. Esto se debe a que, de las estructuras de Kekulé posibles, sólo es importante la que tiene la doble ligadura interanular, y por tanto hay doble ligadura entre 5 y 6 pero no entre 6 y 7.

Por lo anterior, es de esperar que la nitración de las cetonas V ó VI ocurra en la posición 5 debido al efecto electrodonador del metoxilo, con la orientación arriba mencionada. Por el contrario, el anillo con la cadena cetónica está desactivado y no es de esperar reacción en él en condiciones de mononitración. Además, hay que

tener en cuenta lo lábil que puede resultar dicha cadena en presencia de ácido nítrico.

Se han descrito diferentes métodos para nitrar hidrocarburos aromáticos⁹. En la mayoría de los casos se describe la obtención de compuestos trinitrados, habiendo también derivados di- y mononitrados.

En nuestro caso, se procedió a nitrar la 6-metoxi-2-acetonaftona, V. La cetona se disolvió en ácido acético y se le agregó, a temperatura ambiente, una mezcla 1:1 de ácido nítrico fumante rojo y ácido acético, y después se calentó brevemente a ebullición. Se procesó la reacción y se obtuvo un sólido con p.f. 135-142°. Aún cuando el intervalo de fusión no es muy amplio, la cromatografía en capa fina indicó la presencia de 3 substancias, habiendo desaparecido por completo el producto original.

Por lo anterior, se realizó otro experimento ahora empleando ácido nítrico concentrado, calentando en un baño de agua hirviente

durante 1 minuto. Se obtuvo, con bajo rendimiento, un sólido de color ocre que no presenta un punto de fusión definido.

Se obtuvieron buenos resultados al emplear ácido nítrico concentrado y efectuar la reacción a temperatura ambiente. El producto crudo obtenido, bastante insoluble, se cristalizó de Oxitol Shell. El sólido cristalino, recristalizado de acetato de etilo, fundió a 164-165.5°. En su espectro IR se observa una banda de carbonilo a 1670 cm^{-1} , y una banda ancha e intensa, ligeramente desdoblada en dos, con máximos en 1535 y 1517 cm^{-1} (NO_2 , tensión asimétrica) y bandas en 1355 y 1332 cm^{-1} (NO_2 , tensión simétrica), de fuerte y mediana intensidad, respectivamente. Compárese¹⁰. Se observa la desaparición de la banda muy intensa en 1207 cm^{-1} y otra, de menor intensidad, en 860 cm^{-1} , existentes en el espectro de la cetona original. Del espectro de RMP se deduce que se obtuvo 6-metoxi-5-nitro-2-acetonaftona, VIII, ya que se observan señales intensas en 2.68 (CH_3CO) y 4.03 ppm (CH_3O). El sistema AB origina dobletes en 7.37 (H-7) y 8.02 ppm (H-8), ambos con $J=9.5$ Hz. Finalmente, el sistema ABX origina las siguientes señales: 7.64, d, $J=9.5$, (H-4);

8.06, dd, J=9.5, J=1.5, (H-3); y 8.36 ppm, d, J=1.5 Hz, (H-1). Su peso molecular encontrado por espectrometría de masas fué de 245, el cual coincide con el peso molecular calculado para $C_{13}H_{11}O_4N$.

Aún cuando la 6-metoxi-5-nitro-2-acetonaftona se obtuvo muy pura, el rendimiento de la nitración anterior fué de sólo 36%. Esto se debe, al menos en parte, a que el producto crudo requiere dos recrystalizaciones. En especial, la cristalización de Oxitol (Cellosolve) tiene el problema del alto punto de ebullición de este disolvente (135°), lo cual no permite una buena recuperación del compuesto ya que no es conveniente hervirlo para evitar descomposición por termólisis.

Se realizó otro experimento de nitración, esta vez a 0° . Al procesar la reacción se obtuvo sólido aceitoso, así como cetona recuperada, por lo que ya no se hicieron más variaciones experimentales.

El siguiente compuesto que se estudió fué la 6-metoxi-2-propionaftona, IX. Esta se preparó por reacción de Friedel y Crafts, a partir de nerolina y cloruro de propionilo¹¹, empleando nitrobenzono como disolvente y tricloruro de aluminio como catalizador. Se empleó una técnica similar a la descrita para la preparación del 2-acetil-6-metoxi-naftaleno⁸. Después de aislar la cetona, se purificó por destilación a presión reducida, observando un p.e. de 190-191.5°/5mm. El sólido blanco así obtenido se recristalizó de benceno-hexano, fundiendo a 110°. Descrito, 108-109°, de alcohol¹². ν_{max} (KBr) 1678 cm^{-1} (CO). En su espectro de RMP se observan las siguientes señales: 1.24, t (CH₃) y 3.02 ppm, c (CH₂), ambas con $J=7.5$ Hz; 3.90, s (OCH₃). Los hidrógenos aromáticos originan señales múltiples en 7.11 (2H) y 7.80 (3H) y un doblete, $J=1.5$ Hz, en 8.30 ppm (1H).

Se efectuó un experimento de nitración en las condiciones empleadas para nitrar la 6-metoxi-2-acetonaftona, V. Se encontró que la propionaftona empleada es más insoluble que la cetona anterior. Por lo anterior, se aumentó la cantidad de disolvente y el ácido nítrico

se agregó estando la solución tibia, con el fin de evitar la cristalización de la cetona original. Se procesó la reacción y se aisló un sólido cuya espectroscopía de RMP muestra la presencia de 2 metoxilos (2 compuestos diferentes) y las señales correspondientes al etilo del propionilo y una señal aguda, en 2.56 ppm, propia de una metil-cetona aromática, y un doble juego de señales en la zona de protones aromáticos. La proporción de la metil-cetona a la etil-cetona es de 1 a 2. El espectro IR muestra bandas en 1677 y 1665 cm^{-1} y otra, de pequeña intensidad, en 1708 cm^{-1} . En un principio se pensó que había habido una reacción de acetilación, debido a la presencia de ácido acético y medio fuertemente ácido (HNO_3), en la posición orto al metoxilo dado el efecto electrodonador de este último. Es decir, además de la nitro-cetona esperada, X, se tendría como acompañante el compuesto XI. Dada la doble sustitución en uno de los anillos, es más conveniente hacer derivar este compuesto, para su nomenclatura, de la nerolina, XII, y numerarlo como se indica en la estructura XIII (1-acetil-2-metoxi-6-propionil-naftaleno).

Sin embargo, se encontró en la bibliografía ¹³ que las α -metilén-cetonas pueden transformarse parcialmente en α -dicetonas. De ser así en nuestro caso, en vez de la estructura XIII, se tendría la estructura correspondiente a una dicetona, XIV. En efecto, tanto el desplazamiento químico del metilo como la posición de las bandas de infrarrojo coinciden con los valores encontrados en los espectros de la 5-bromo-6-metoxi-2-naftil-1,2-propanodiona¹⁴, XV. En este compuesto el metilo de la cadena COCOCH_3 tiene un desplazamiento de 2.55 ppm y presenta bandas infrarrojas en 1710 y 1660 cm^{-1} .

La nitro-cetona X se obtuvo sola (sin haber formación de dicetona) cuando se llevaron a cabo las siguientes variaciones: el ácido acético se sustituyó por dioxano; sin embargo, al adicionar el ácido nítrico cristalizó en parte la cetona original, por lo cual se agregó ácido sulfúrico, ya que la mezcla sulfonítrica es más eficaz como agente nitrante. Procesada la reacción, y cristalizado el sólido de CH_2Cl_2 -EtOH, se obtuvo la 5-nitro-6-metoxi-2-propionaftona espectroscópicamente pura, con 37% de rendimiento. En su espectro IR la banda de intensidad máxima aparece a 1678 cm^{-1} (CO). Se

observa, además, una banda muy intensa en 1520 cm^{-1} (NO_2 , tensión asimétrica) y otra de mediana intensidad en 1350 cm^{-1} (NO_2 , tensión simétrica). Su espectro de RMP muestra las siguientes señales: 1.25, t, $J=7$, (CH_3); 3.07, c, $J=7$, (CH_2); y 4.0 ppm, s, (OCH_3). El sistema AB origina dobletes en 7.31 (H-7) y 7.97 ppm (H-8), ambos con $J=9$ Hz. El sistema ABX produce las siguientes líneas: 7.61, d, $J=9$ (H-4); 8.04, dd, $J=9$, $J=2$ (H-3); y 8.33 ppm, d, $J=2$ (H-1). El peso encontrado por espectrometría de masas (259) coincide con el calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$. Es de hacer notar que aunque las condiciones experimentales de nitración fueron distintas a las empleadas para obtener la nitro-cetona VIII, el rendimiento fue prácticamente el mismo.

Habiéndose formado la nitro-dicetona XIV por oxidación de un metileno alfa a carbonilo, se consideró de interés efectuar la nitración de la 6-metoxi-2-isobutironaftona, XVI, con el fin de ver si la ausencia del metileno en alfa aumentaba el rendimiento de reacción. La nitro-cetona obtenida, XVII, absorbe en el infrarrojo en 1678 cm^{-1} (CO), 1575 cm^{-1} (NO_2 , tensión asimétrica) y 1355 cm^{-1} (NO_2 , tensión

simétrica). Su espectro de RMP presenta las señales propias del isopropilo: un doblete en 1.25 y un heptuplete en 3.62 ppm, ambos con $J=7$ Hz. Las señales del metoxilo y de los sistemas AB y ABX, aromáticos, presentan desplazamientos químicos similares a los antes descritos. El rendimiento de esta nitro-cetona fué de 42%.

Habiendo encontrado que a pesar de haber variado las estructuras de las cetonas empleadas y los métodos experimentales, los rendimientos fueron muy similares y a su vez poco satisfactorios, en especial teniendo en cuenta la idea de emplear estas nitro-cetonas en pasos ulteriores de síntesis, se pensó en otra manera de preparar estos nitro-compuestos.

El furano y el diacetato de furfural, substancias muy sensibles, se nitraron ¹⁵ empleando una mezcla preparada por la adición de ácido nítrico fumante a anhídrido acético enfriado a 0°. Sin embargo, se sabe que el ácido nítrico y el anhídrido acético reaccionan entre sí, formando nitrato de acetilo y ácido acético. Véase ¹⁶. Por lo anterior, se consideró el empleo de nitrato de acetilo, aún cuando su uso no ha

sido descrito en las revisiones bibliográficas ¹⁷ ni en Chemical Abstracts ¹⁸ para la preparación de nitro-cetonas aromáticas.

El nitrato de acetilo fué preparado por Pictet y Khotinsky disolviendo en frío anhídrido nítrico en anhídrido acético ^{19,20}. De esta reacción se ve que el nitrato de acetilo es un anhídrido mixto, es decir, es anhídrido nítrico-acético. El anhídrido nítrico se obtiene haciendo reaccionar ácido nítrico y anhídrido fosfórico y destilando ^{21,22}. Aún cuando en la reacción $N_2O_5-Ac_2O$ se forma exclusivamente nitrato de acetilo, es más cómodo emplear HNO_3-Ac_2O ya que el ácido acético formado junto con el nitrato de acetilo no sólo no estorba la reacción sino que puede servir de disolvente. Es de hacer notar que el nitrato de acetilo reacciona como acetato de nitronio, ya que nitra y no acetila.

Se llevaron a cabo reacciones de nitración empleando nitrato de acetilo y las cetonas naftalénicas antes mencionadas. Se obtuvieron resultados francamente positivos ya que, en todos los casos, los rendimientos aumentaron a alrededor del 80% (se duplicaron) y, sobre

todo, el producto obtenido fué de mucho mejor calidad, obteniendo las nitro-cetonas antes descritas prácticamente puras, no requiriendo a veces cristalizarlas. Los datos espectroscópicos fueron ya mencionados.

Siendo las nitro-cetonas obtenidas compuestos nuevos, se consideró de interés preparar sus oximino-derivados. La escasa solubilidad de estas nitro-cetonas hizo buscar disolventes diferentes a los usualmente empleados en esta reacción. Se encontró adecuado el empleo de propanol/metil-cellosolve/agua (4:2:1) y piridina/etanol (1:1). Sin embargo, en el segundo caso se requiere un calentamiento a reflujo de 2 h, siendo en cambio muy rápida la reacción con la mezcla ternaria.

La metil-cetoxima XVIII fundió a 233° y forma agujas de color amarillo-limón, fluorescentes. En su espectro infrarrojo se observa una banda bastante ancha en 3240 cm^{-1} (OH, oxima asociada), compárese ²³; y el grupo imino absorbe en 1635 cm^{-1} . Debido a la insolubilidad del compuesto, su espectro de RMP se determinó en

piridina-d₅. La señal del metilo aparece en 2.51 ppm, en tanto que las señales de los hidrógenos aromáticos son las siguientes: 8.23, d, J=2 (H-1); 8.40, dd, J=9 y J=2 (H-3); 7.80, d, J=9 (H-4); 7.40, d, J=9 (H-7) y 8.04 ppm, d, J=9 Hz (H-8). Dado que las señales de los hidrógenos en H-7 y H-8, alejados del sitio de reacción, presentan desplazamientos muy similares a los de la metil-cetona original (7.37 y 8.02 ppm), es posible la comparación espectroscópica aun cuando los disolventes empleados son distintos (piridina y cloroformo). El corrimiento hacia campo alto de la señal del metilo (2.51) en comparación con 2.68 ppm en que se localiza el metilo de la metil-cetona, se explica por el cambio de C=O a C=N. La señal de H-3 sufre un desplazamiento notable hacia campo bajo (8.40) en comparación con el valor observado en la cetona (8.06 ppm). Esto se debe a la formación de puente de hidrógeno entre H-3 y el oxígeno de la oxima, como se indica en XIX. Compárese ^{24,25}. Su espectro de masas muestra un ión molecular de 260 unidades, el cual coincide con el peso molecular calculado para C₁₃H₁₂O₄N₂; también se observa un fragmento de 243 unidades, el cual corresponde a la pérdida de un radical oxhidrilo.

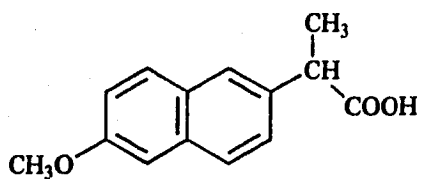
La etil-cetoxima XX fundió a 218-219.5°. Su espectro IR muestra una banda ancha con máximos en 3285 y 3235 cm^{-1} (oxima asociada). En su espectro de RMP, en piridina- d_5 se observan las siguientes señales: 1.31, t, (CH_3) y 3.10 ppm, c, (CH_2), ambas con $J=7.5$ Hz. Las señales de H-7 y H-8 se localizan en 7.38 y 8.07 ppm, las dos con $J=9$ Hz. Al igual que en el caso anterior la señal de H-3 se localiza a campo mas bajo (8.37) que en la cetona original (8.04 ppm), debido a la formación de puente de hidrógeno (estructura XXI). Las señales de H-1 y H-4 aparecen en 8.26, d, $J=2$ y en 7.80 ppm, d, $J=9$ Hz. Su peso molecular se comprobó por espectrometría de masas, observando un ión molecular de 274 unidades, el cual coincide con el peso molecular calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$; también se observa un fragmento de 257 unidades debido a la pérdida de un radical oxhidrilo.

Cuando la 6-metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona, XVI, se puso en las condiciones anteriores para formar la oxima correspondiente, no

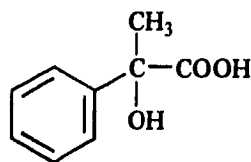
hubo reacción. Esto se explica por el impedimento estérico debido a la presencia del grupo isopropilo.

Se ha descrito ²⁶ que las metil-cetonas dan color rojo al hacerlas reaccionar con solución alcohólica de m-dinitrobenceno e hidróxido de sodio al 20% (Reacción de Janovsky). Esta reacción se ensayó con la 6-metoxi-5-nitro-2-acetonaftona, VIII, ya que, por una parte, las cetonas naftalénicas son poco reactivas y, además, se quería ver si el grupo nitro interfiere ó no en esta reacción. Se obtuvo reacción positiva (coloración rojo-cereza). La selectividad de esta reacción se comprobó al emplear la oxima correspondiente, XVIII, y obtener reacción negativa.

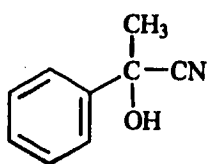
FORMULAS



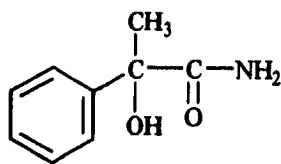
I



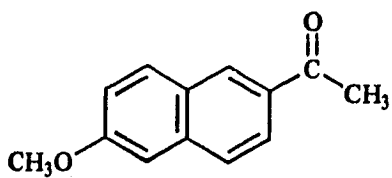
II



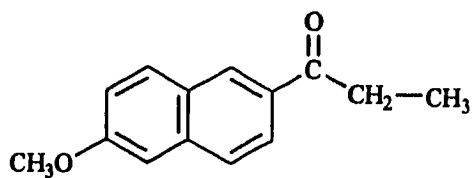
III



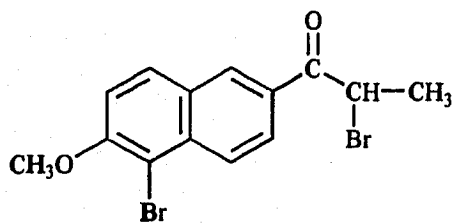
IV



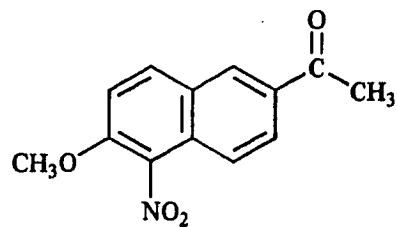
V



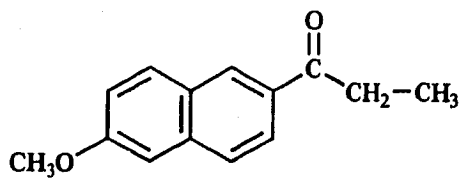
VI



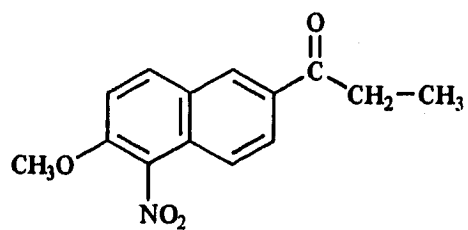
VII



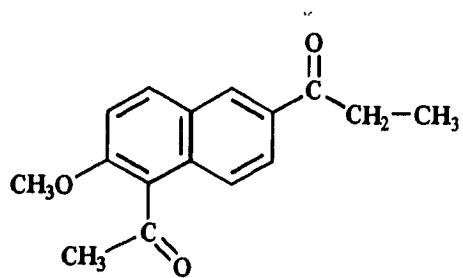
VIII



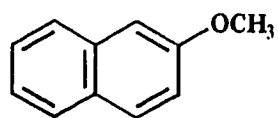
IX



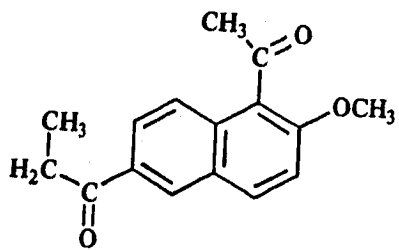
X



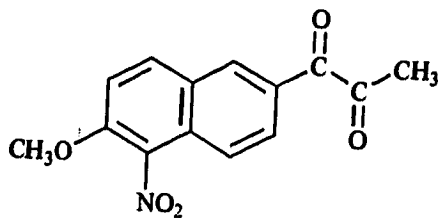
XI



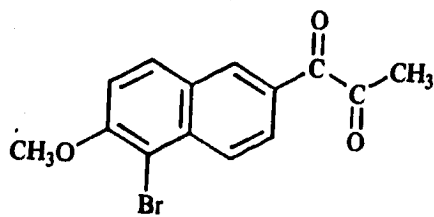
XII



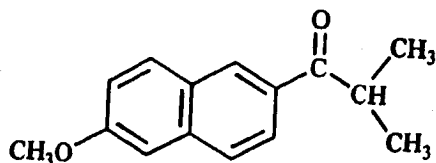
XIII



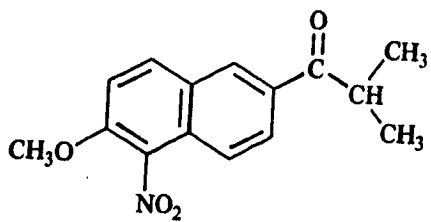
XIV



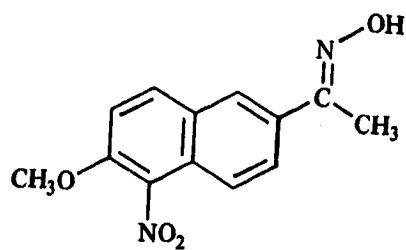
XV



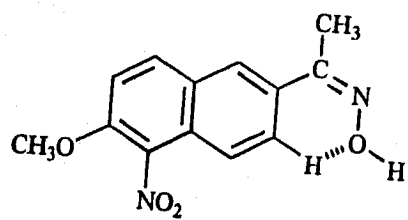
XVI



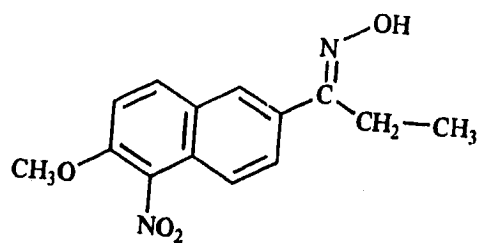
XVII



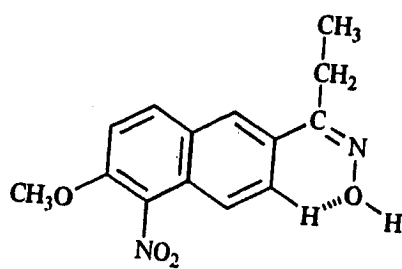
XVIII



XIX



XX



XXI

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr, por las Químicas Graciela Chávez y Marisela Franco. Los espectros de RMP fueron determinados en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando TMS como referencia interna, por la Q. Alejandrina Acosta. Los espectros de masas fueron determinados en el Instituto de Química, U.N.A.M., por el I. Q. Luis Velasco Ibarra en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

Nitración de la 6-metoxi-2-acetonaftona con HNO₃ fumante.-

500 mg de 6-metoxi-2-acetonaftona^{7,8} se disolvieron, calentando, en 2 ml de ácido acético. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregó, gota a gota, una mezcla de 2 ml de ácido nítrico fumante rojo (d=1.6) y 2 ml de ácido acético. La reacción es exotérmica. La solución resultante se calentó brevemente a ebullición y se dejó en reposo durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua fría. Se filtró y lavó con agua. Se obtuvieron 450 mg con p.f. 135-142°. Por cromatografía en capa fina (cromatofolios Merck) y eluyendo con hexano-acetato de etilo, 80-20, se observan 3 manchas y la desaparición completa del producto original. Por lo anterior, se

realizaron otros experimentos empleando ácido nítrico concentrado en vez de ácido nítrico fumante. Se describe a continuación el experimento que dió rendimiento más alto.

6-Metoxi-5-nitro-2-acetonaftona, VIII.-

500 mg de 6-metoxi-2-acetonaftona se disolvieron en 2 ml de ácido acético caliente, se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron, gota a gota, 2 ml de ácido nítrico concentrado ($d=1.40$). Después de agregar las primeras gotas de ácido nítrico se enfrió en agua con hielo. Al caer el nítrico la solución toma color negro el cual vira a rojo-cereza. Se continuó la adición agitando y enfriando. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua helada y se filtró el sólido obtenido (color mostaza). El producto crudo se pasó a un erlenmeyer de 10 ml y se cubrió escasamente con Oxitol Shell (Cellosolve), se calentó justo a disolución y se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró el sólido cristalino y se lavó con etanol. Se obtuvieron agujas aterciopeladas amarillas (360 mg) con p.f. 158-163°. Se recrystalizó de acetato de etilo obteniendo 220 mg de prismas cuadrangulares con p.f. 164-165.5°. IR (KBr) 1670 cm^{-1} (CO) y

bandas de NO_2 en 1535 y 1517cm^{-1} (t. asim.); 1355 y 1332cm^{-1} (t. sim.). RMP (CDCl_3 , δ) 2.68 , s ($\text{CH}_3\text{-CO}$); 7.37 , d (H-7) y 8.02 ppm, d (H-8), ambos con $J=9.5$ Hz. P.M. calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$, 245 . Encontrado, M^+ 245 , 60.8% ; m/z 230 , 100% (Ar-CO^+); m/z 43 , 28% ($\text{CH}_3\text{-CO}^+$).

Nitración de la 6-metoxi-2-propionaftona.-

1 g de la 6-metoxi-2-propionaftona, IX, se disolvió en 4 ml de ácido acético caliente. Al enfriar a temperatura ambiente cristalizó la cetona por lo cual se agregó 1 ml más de ácido acético. Se agregaron, gota a gota 4 ml de ácido nítrico concentrado ($d=1.40$). El HNO_3 se agregó estando la solución tibia y habiendo cristalizado un poco de la cetona. Terminada la adición se calentó en un baño de agua, hasta disolución completa. La solución rojo-cereza resultante se vertió en 80 ml de agua helada. Se filtró el sólido obtenido, el cual se aglutinó formando un semisólido pegajoso. Se disolvió en Oxitol Shell caliente, se enfrió en agua y luego en hielo, se filtró el sólido y se lavó con etanol. Se obtuvieron 0.46 g con p.f. $128\text{-}130^\circ$. Se recrystalizó de acetato de etilo-etanol, formándose conglomerados de

micro-agujas (0.36 g) con p.f. 131-133°. Una recristalización de etanol dió prismas aciculares con p.f. 132-137° (0.28 g). El espectro de RMP muestra la presencia de 2 metoxilos a alrededor de 4 ppm y las señales correspondientes al etilo del propionilo y una señal aguda en 2.56 ppm propia de una metil-cetona aromática. El espectro IR muestra bandas de carbonilo en 1665 y 1677 cm^{-1} y otra, de pequeña intensidad, en 1708 cm^{-1} . Se tiene una mezcla de la nitro-cetona X y la nitro-dicetona XIV.

6-Metoxi-5-nitro-2-propionaftona. X.-

1 g de la 6-metoxi-2-propionaftona, IX, se disolvió, calentando, en 4 ml de dioxano. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 4 ml de HNO_3 concentrado ($d=1.40$). Al adicionar el ácido nítrico cristaliza en parte la cetona. A la mezcla de reacción se le agregó, gota gota, 1 ml de H_2SO_4 concentrado. La mezcla de reacción toma color rojo, hay reacción exotérmica y se disuelve el sólido blanco. Se enfrió en agua, cristalizando un sólido amarillo. Se enfrió en hielo y filtró, lavando con etanol. El sólido cristalino obtenido (0.73 g) se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua, con solución de

bicarbonato de sodio y otra vez con agua. Se cristalizó de cloruro de metileno-etanol, obteniendo agujas amarillo-canario con p.f. 155-158.5° (0.45 g). IR (KBr) 1678 cm^{-1} (CO), 1520 (NO_2 , t. asim.) y 1350 cm^{-1} (NO_2 , t. sim.). RMP (CDCl_3) 3.07, c, J=7 (CH_2); 7.31, d (H-7) y 7.97 ppm, d (H-8), ambos con J=9 Hz. P.M. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$, 259. Encontrado, M^+ 259, 22.4%; m/z 230, 100% (Ar-CO^+).

6-Metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona. XVII.-

1 g de la 6-metoxi-2-isobutironaftona, XVI, se disolvió en 4 ml de dioxano. Se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron, en forma alternada, 1 ml de H_2SO_4 concentrado y 4 ml de HNO_3 concentrado ($d=1.40$). Terminada la adición se calentó (parrilla) hasta cristalización del producto de reacción. Se enfrió en agua y luego en hielo y se filtró. El sólido amarillo obtenido se digirió en agua, se filtró y lavó hasta pH neutro. Se trató de cristalizar de etanol, pero no es lo suficientemente soluble. Se agregó acetato de etilo hasta disolución en caliente, se filtró por algodón y se concentró hasta aproximadamente 1/3 de su volumen, cristalizando en caliente. Se

agregó un poco de etanol, se enfrió y filtró. Se obtuvieron conglomerados de microagujas, de color amarillo, difíciles de secar. P.f. 163-169°. Después de una recrystalización de isopropanol, se obtuvieron 0.64 g de pequeñas agujas amarillas, sedosas, con p.f. 169-172°. Una ulterior recrystalización de acetona-metanol elevó el p.f. a 175-176° (0.51 g, 42.6%). IR (KBr) 1678 cm^{-1} (CO), 1525 (NO_2 , t. asim.) y 1355 cm^{-1} (NO_2 , t. sim.). RMP (CDCl_3) 3.62, m, J=7 (CH); 7.37, d (H-7) y 8.06 ppm, d (H-8), ambos con J=9 Hz. P.M. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$, 273. Encontrado, M^+ 273; m/z 230, 100% (Ar-CO⁺).

Nitraciones empleando nitrato de acetilo.-

El nitrato de acetilo se preparó según el método descrito¹⁶. Se da como ejemplo la preparación de la 6-metoxi-5-nitro-2-propionaftona: al nitrato de acetilo preparado a partir de 5 ml de anhídrido acético y 1 ml de ácido nítrico al 65%, enfriado en un baño de agua-hielo, se agregó, en porciones y agitando, 1 g de 6-metoxi-2-propionaftona. La cetona se disuelve, precipitando después el producto de reacción. Terminada la adición, se agitó 5 minutos más, se filtró, el sólido se digirió en agua, volvió a filtrar y secó. Se

obtuvieron 0.98 g (81%) de sólido amarillo pálido con p.f. 156.5-158°, con espectroscopía idéntica al producto arriba descrito como 6-metoxi-5-nitro-2-propionaftona.

Metil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XIX.-

200 mg de 6-metoxi-5-nitro-2-acetonaftona se disolvieron, calentando a ebullición, en una mezcla de 2 ml de propanol y 1 ml de metil-cellosolve. Se agregó una solución caliente de 150 mg de clorhidrato de hidroxilamina y 300 mg de acetato de sodio en 0.6 ml de agua. La mezcla de reacción toma color amarillo más intenso, fluorescente, y cristaliza. P.f. 236-238°, con descomposición. Recristalizado de acetato de etilo fundió a 233°, sin descomposición (agujas amarillo-limón, fluorescentes). IR (KBr) 1635 cm^{-1} (C=N). RMP (piridina-d₅) δ 2.51, s (CH₃); 7.40, d (H-7) y 8.04 ppm, d (H-8), con J=9 Hz; 13.94 ppm, s, desaparece al agregar D₂O (N-OH). P.M. calc. para C₁₃H₁₂O₄N₂, 260. Encontrado, M⁺ 260, 100%; m/z 243, 18% (M⁺ - ·OH).

Etil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima. XXI.-

a) Se preparó en forma similar al compuesto anterior. Se obtuvieron 175 mg de microcristales con p.f. 212-218°. La muestra analítica fundió a 218-219.5° (sólido amarillo-paja). IR (KBr) banda ancha con máximos en 3285 y 3235 cm^{-1} (oxima asociada). RMP (piridina d-5) δ 3.10, c, J=7.5 (CH₂); 7.38, d (H-7) y 8.07 ppm, d (H-8), ambos con J=9 Hz; y 13.81 ppm, s, desaparece al agregar D₂O (N-OH). P.M. calc. para C₁₄H₁₄O₄N₂, 274. Encontrado, M⁺ 274, 100%; m/z 257, 27% (M⁺ - OH).

b) 500 mg de 6-metoxi-5-nitro-2-propionaftona se disolvieron, calentando, en una mezcla de 5 ml de etanol y 5 ml de piridina. A la solución se agregaron 500 mg de clorhidrato de hidroxilamina y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, cristalizando hojuelas nacaradas de color amarillo-verdoso. Se dejó en reposo (20 min.) en un baño de agua con hielo y se filtró. Se obtuvieron 340 mg con p.f. 213-218°. El filtrado se concentró en Rotavapor hasta menos de la mitad de su volumen, se enfrió en agua helada y se diluyó con 2 ml de agua fría.

Se separó un sólido amarillo que se lavó con metanol. Se obtuvieron 160 mg con p.f. 205-212°, el cual, recristalizado de acetato de etilo-etanol fundió a 210-217° (120 mg). Una subsecuente recristalización de acetato de etilo elevó el p.f. a 213-216° (107 mg). Su espectro de RMP presenta las mismas señales que las señaladas en el inciso (a).

Reacción de Janovsky.-

A 2 ml de etanol se agregaron unos cristalitos de 6-metoxi-5-nitro-2-acetonaftona (p.f. 164-165°), se calentó hasta disolución, se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó 0.5 ml de solución al 1% de m-dinitrobenceno en alcohol y 0.5 ml de solución de NaOH al 20%. Se obtuvo coloración rojo-cereza.

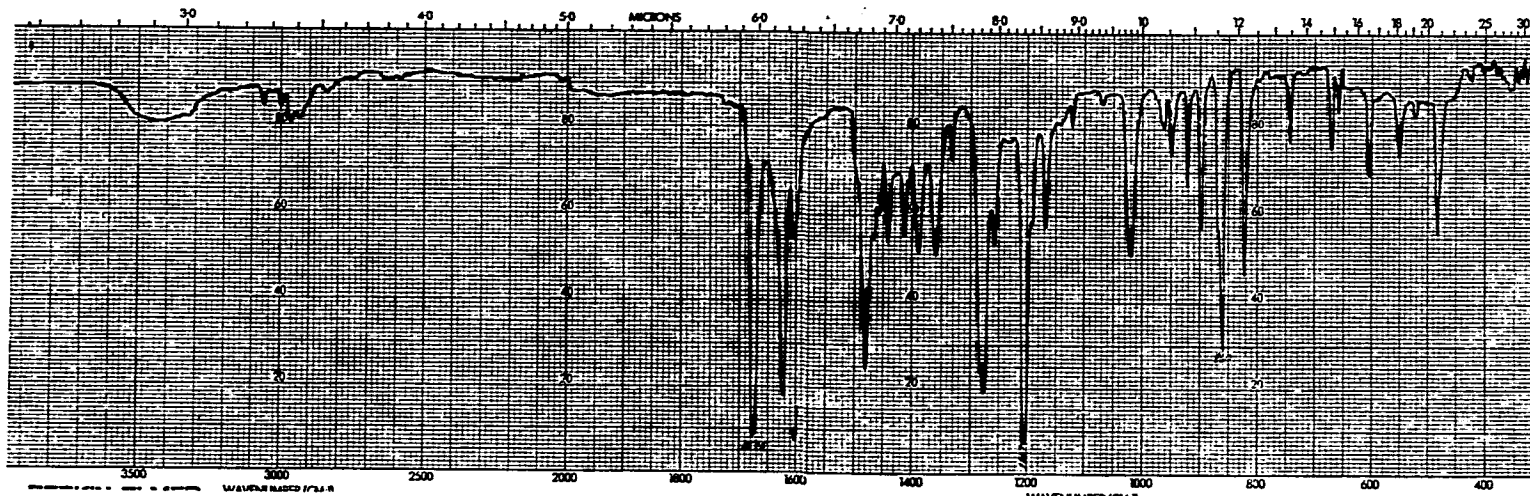
Tanto el testigo como la solución alcohólica de metil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima (p.f. 233°) dieron prueba negativa.

Se utilizó m-dinitrobenceno recristalizado de etanol. Prismas planos rectangulares, elongados, que fundieron a 90-92°. Descrito, 80-90° (Merck Index, 9a. ed., 3269, p.436).

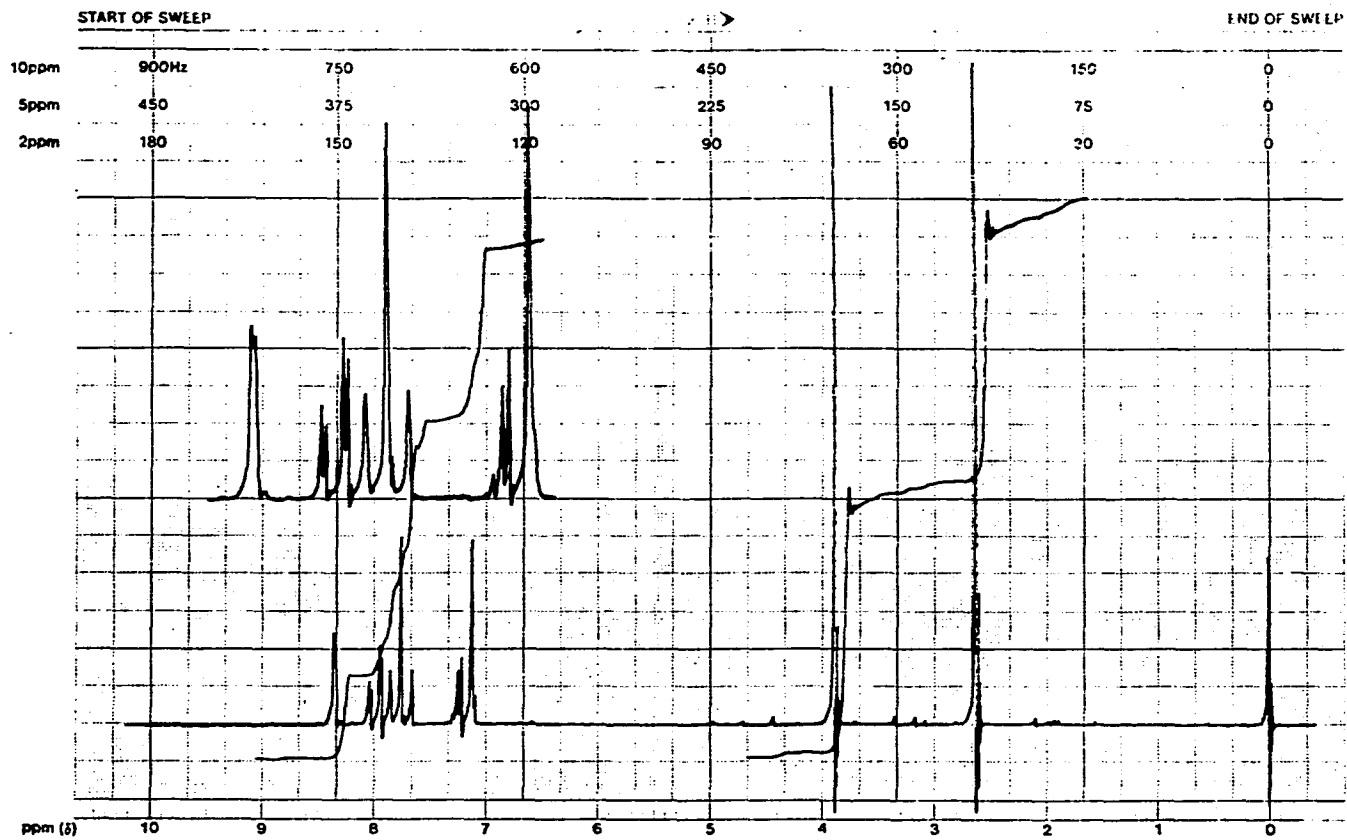
TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

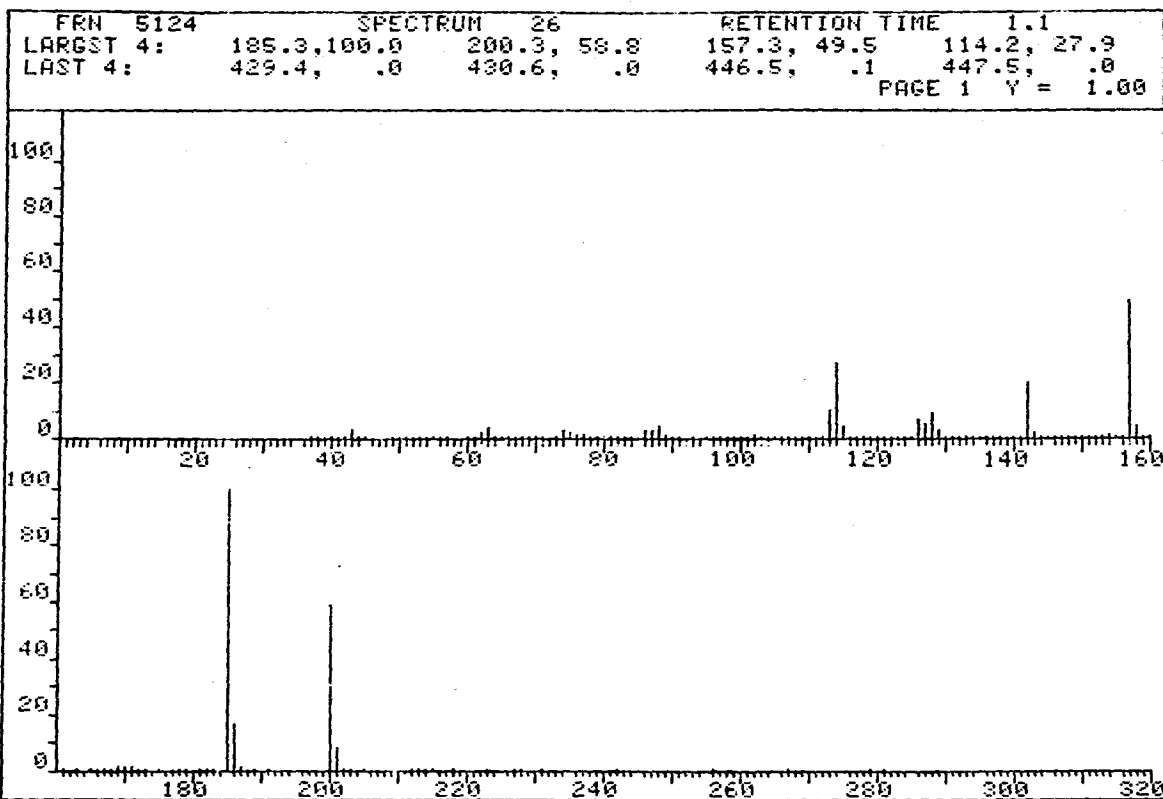
ESPECTROGRAMAS



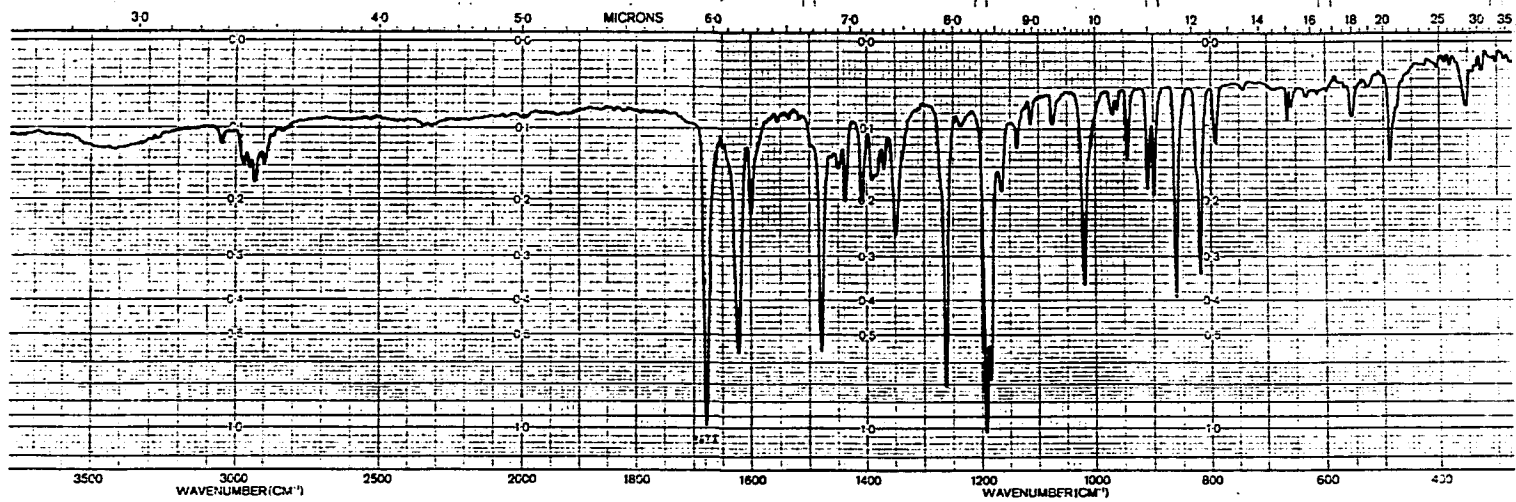
6-Metoxi-2-acetonaftona, V.



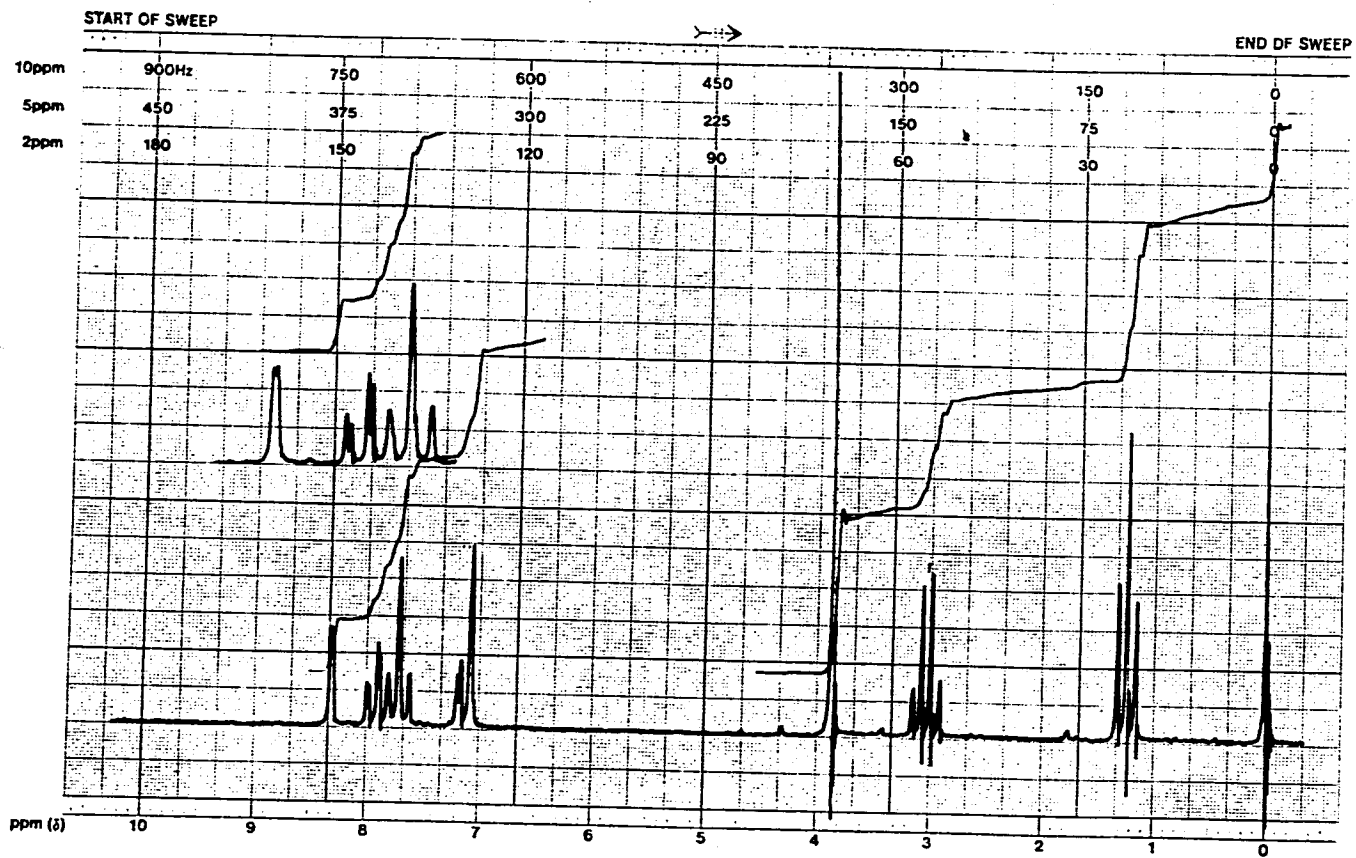
6-Metoxi-2-acetonafona, V.



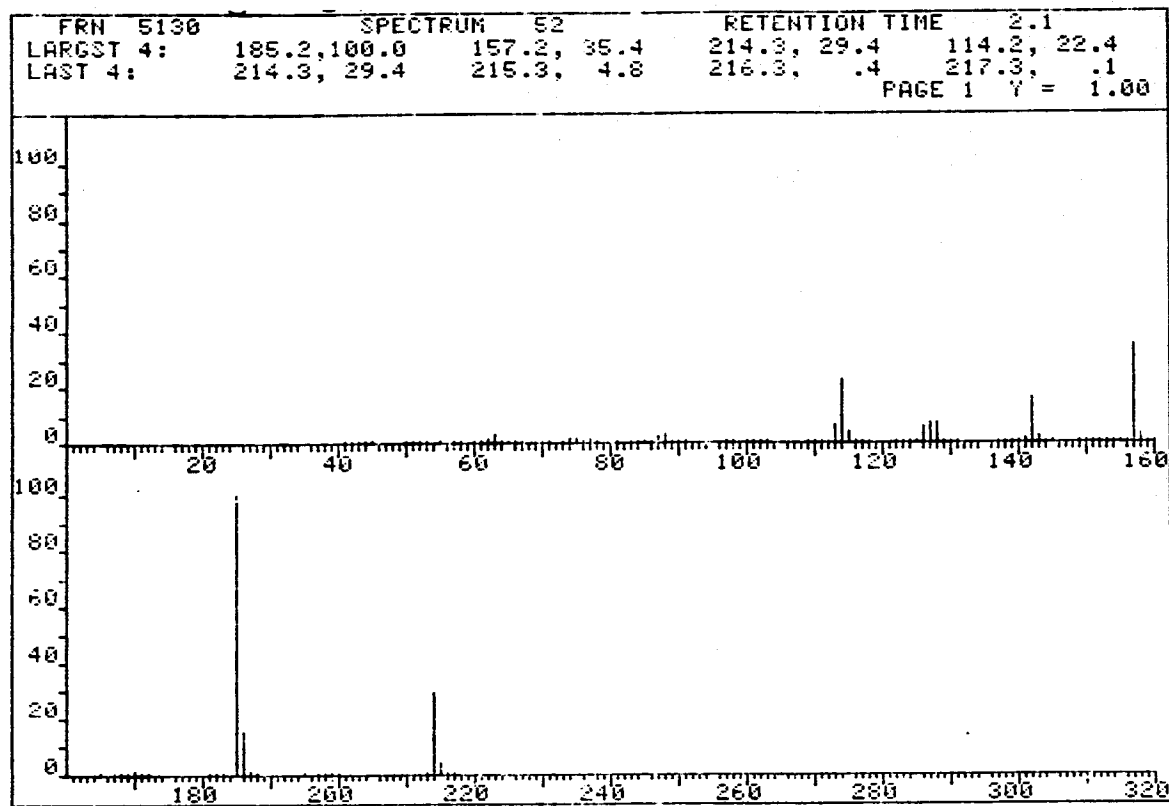
6-Metoxi-2-acetonaftona, V.



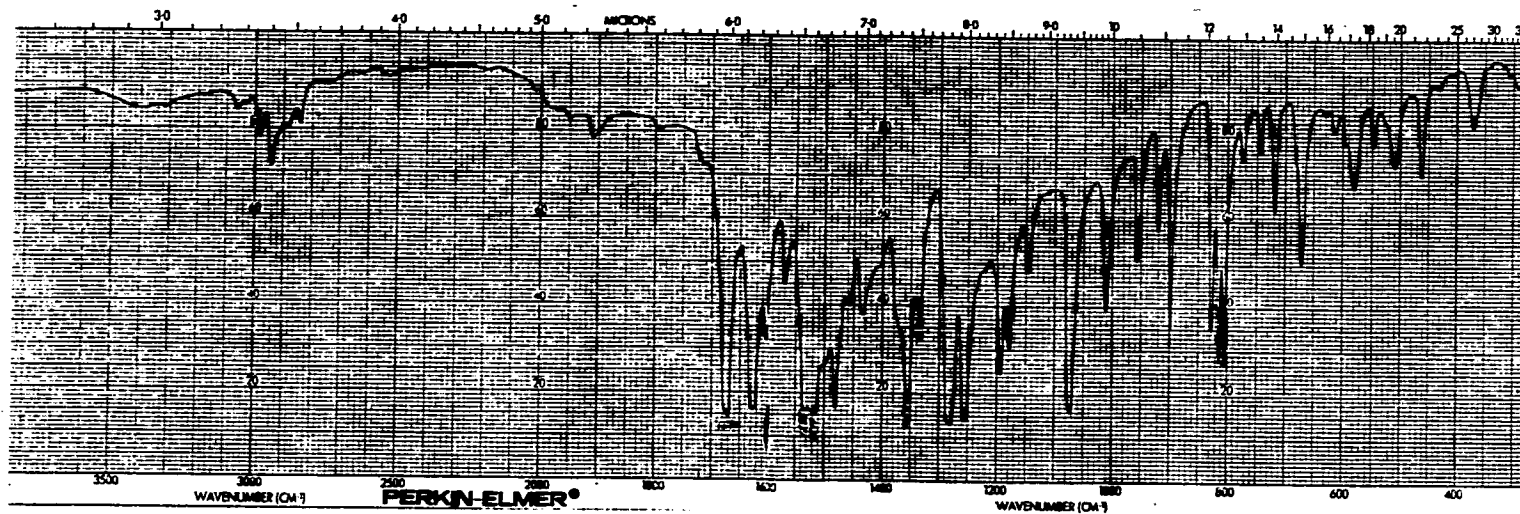
6-Metoxi-2-propionaftona, VI.



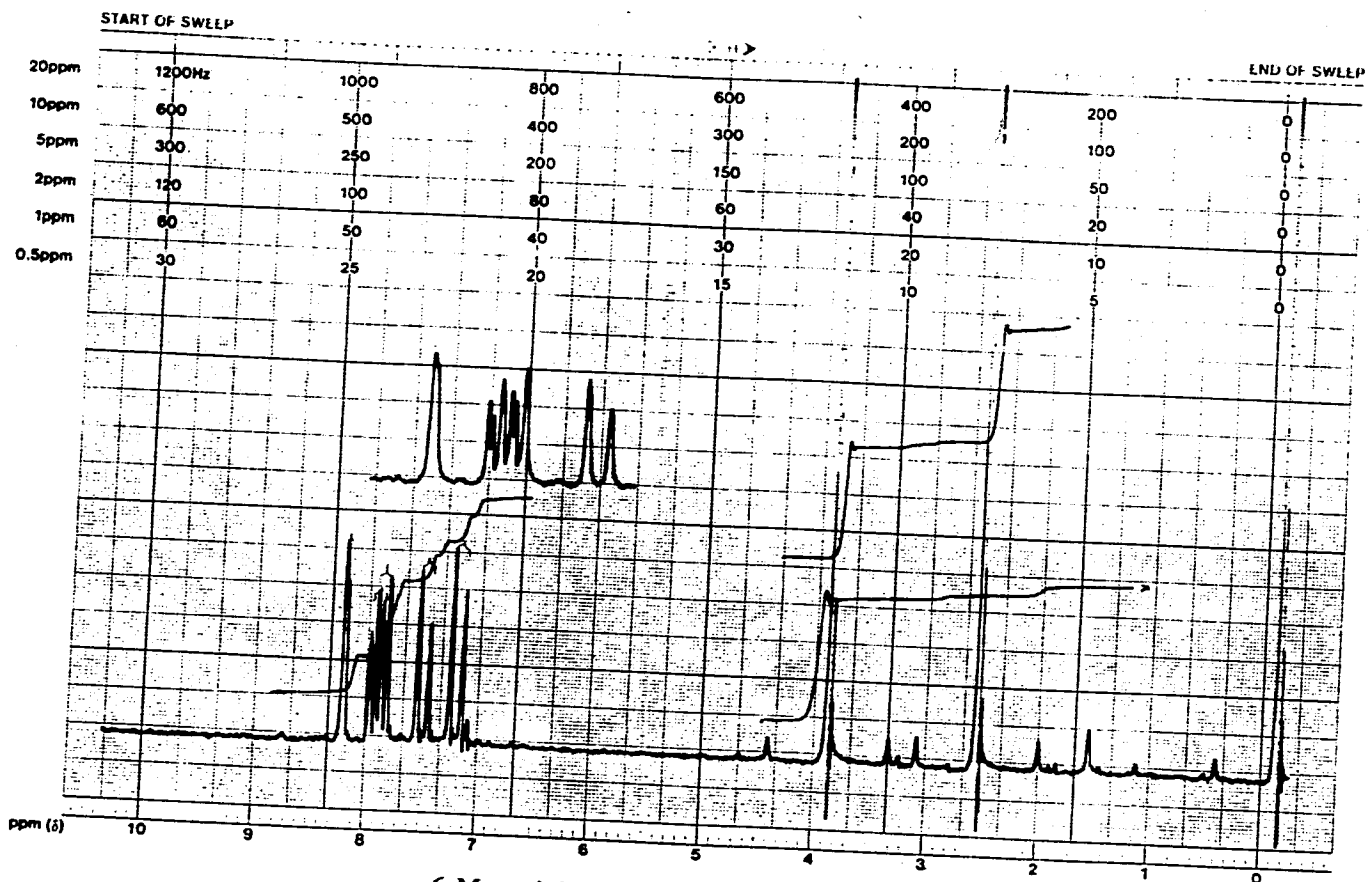
6-Metoxi-2-propionafona, VI.



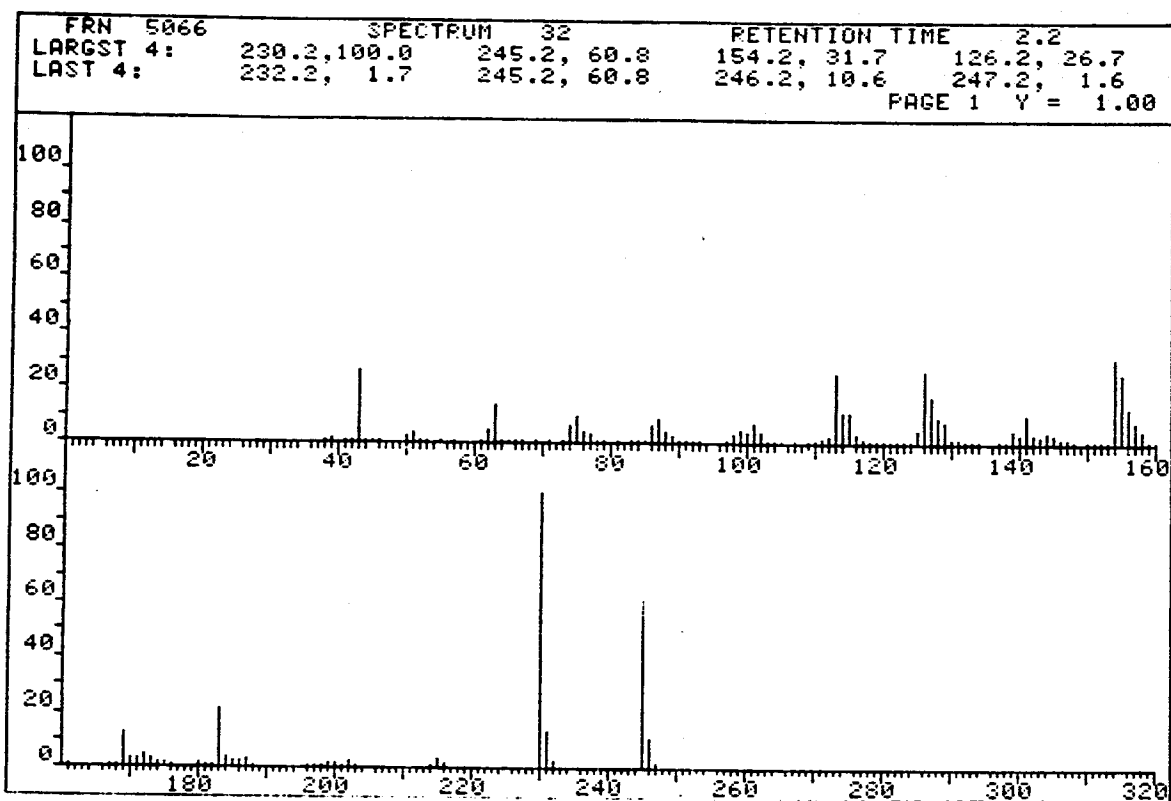
6-Metoxi-2-propionaftona, VI.



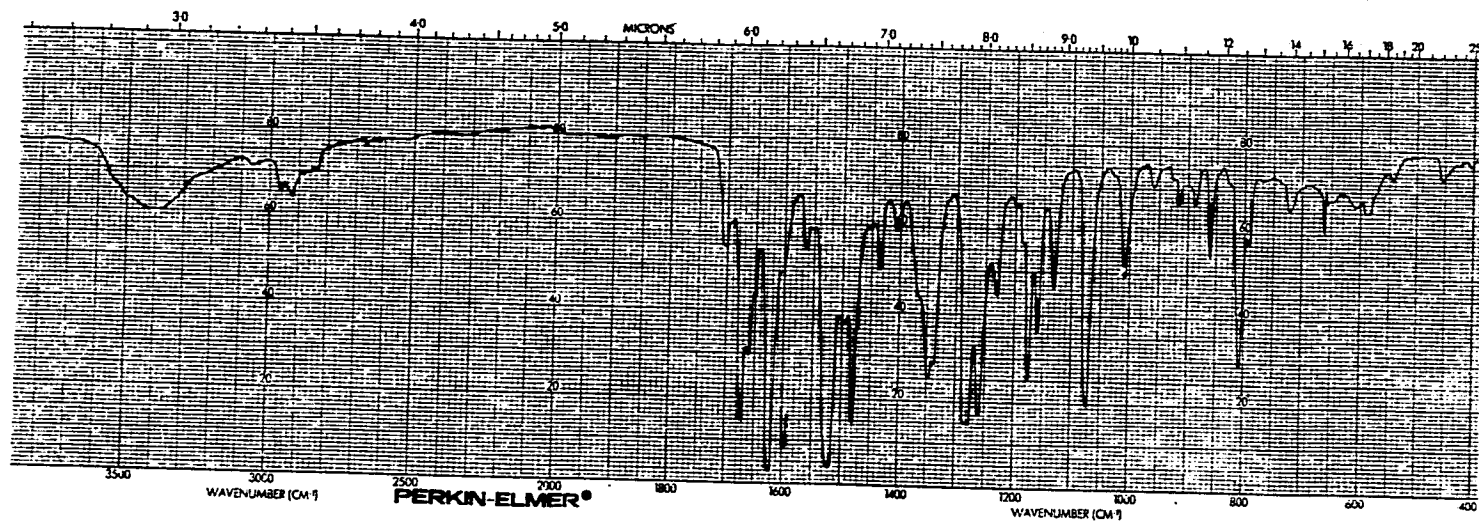
6-Metoxi-5-nitro-2-acetonafona, VIII.



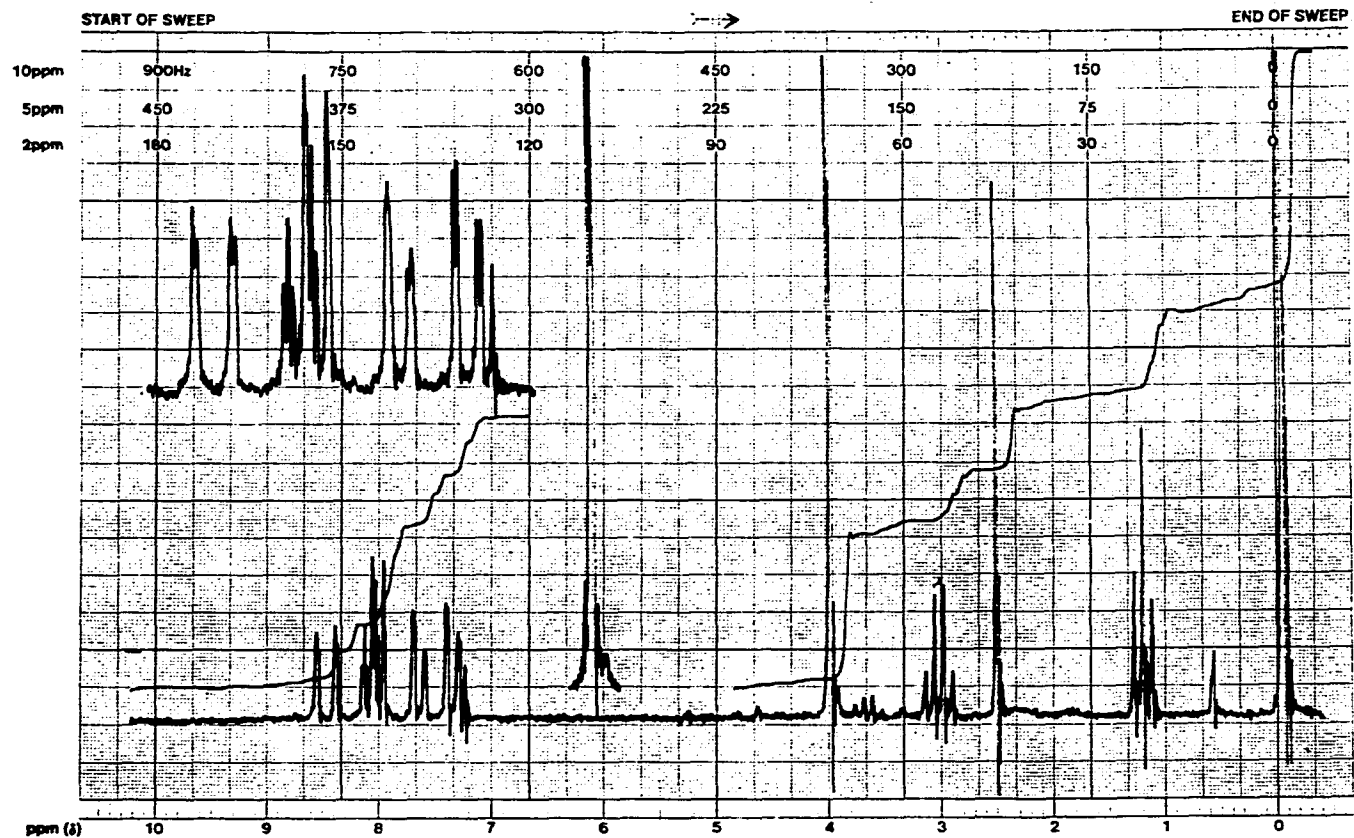
6-Metoxi-5-nitro-2-acetonafona, VIII.



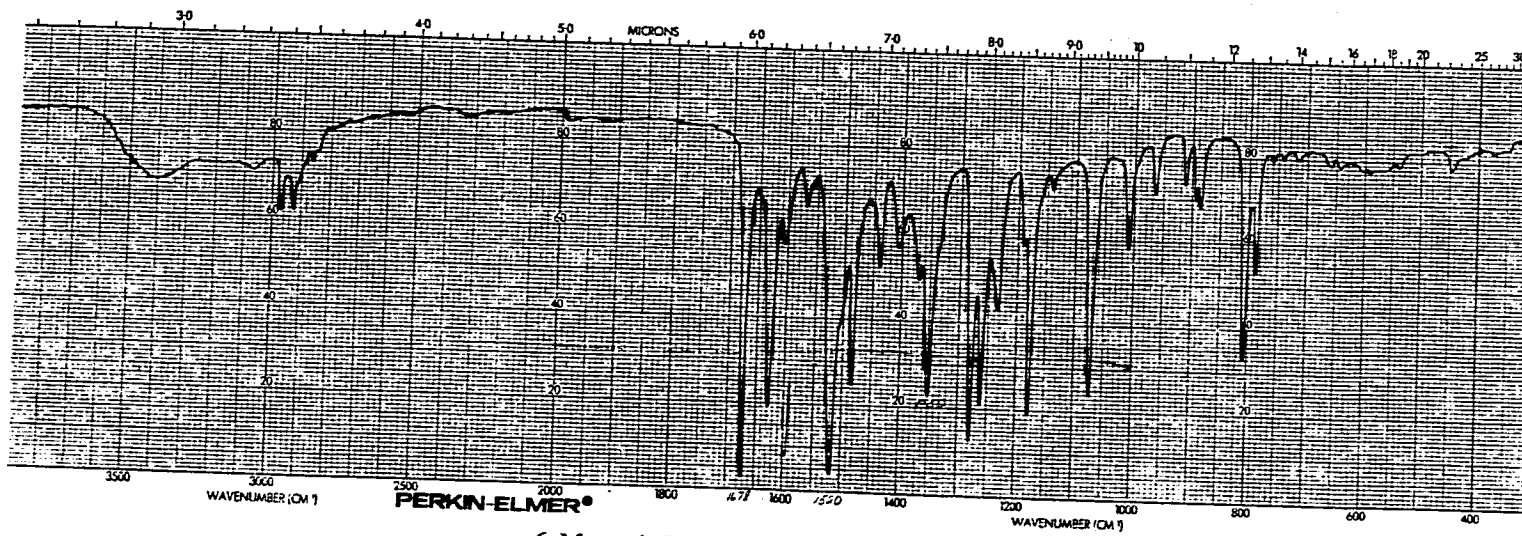
6-Metoxi-5-nitro-2-acetonaftona, VIII.



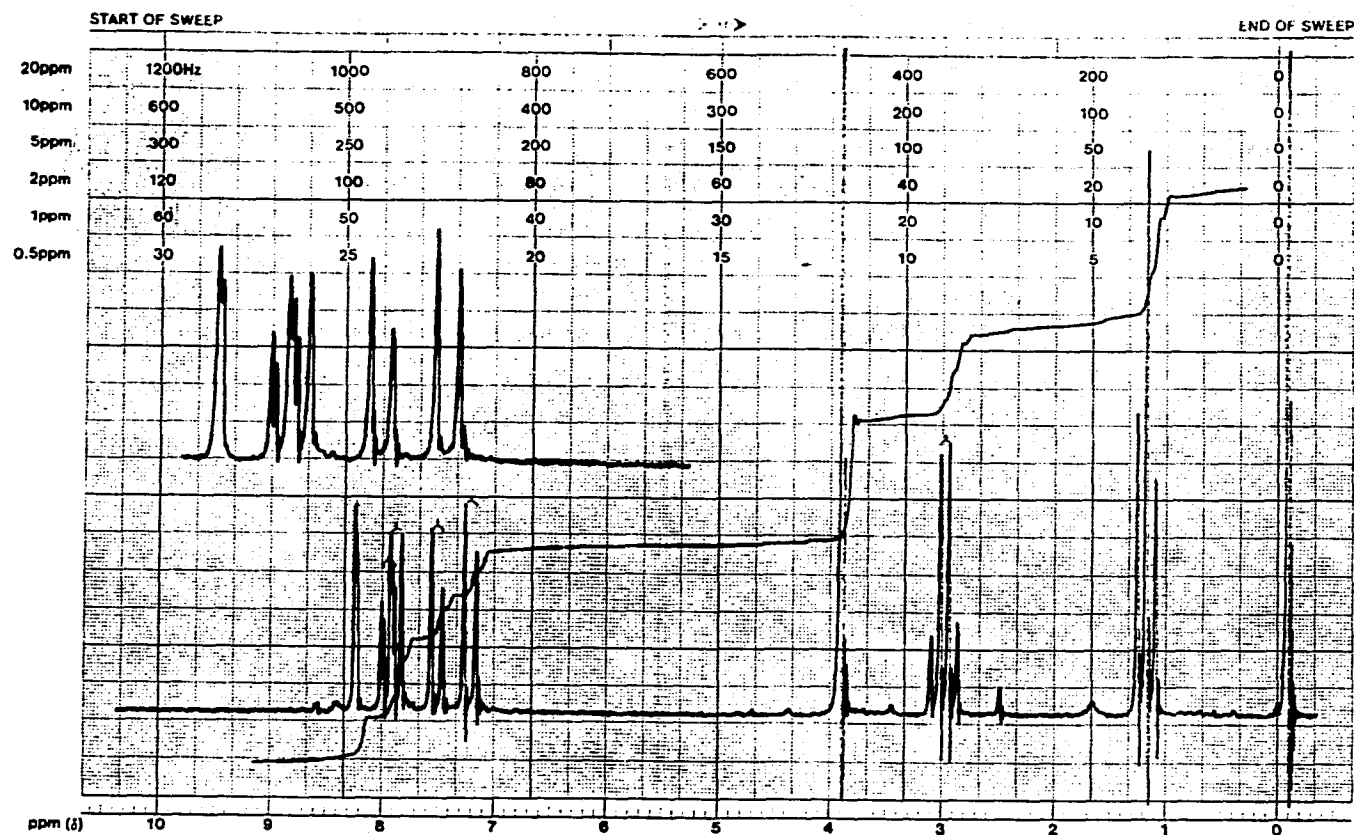
Mezcla de 6-metoxi-5-nitro-2-propionaftona, X, y
6-metoxi-5-nitro-2-naftil-propanodiona, XIV.



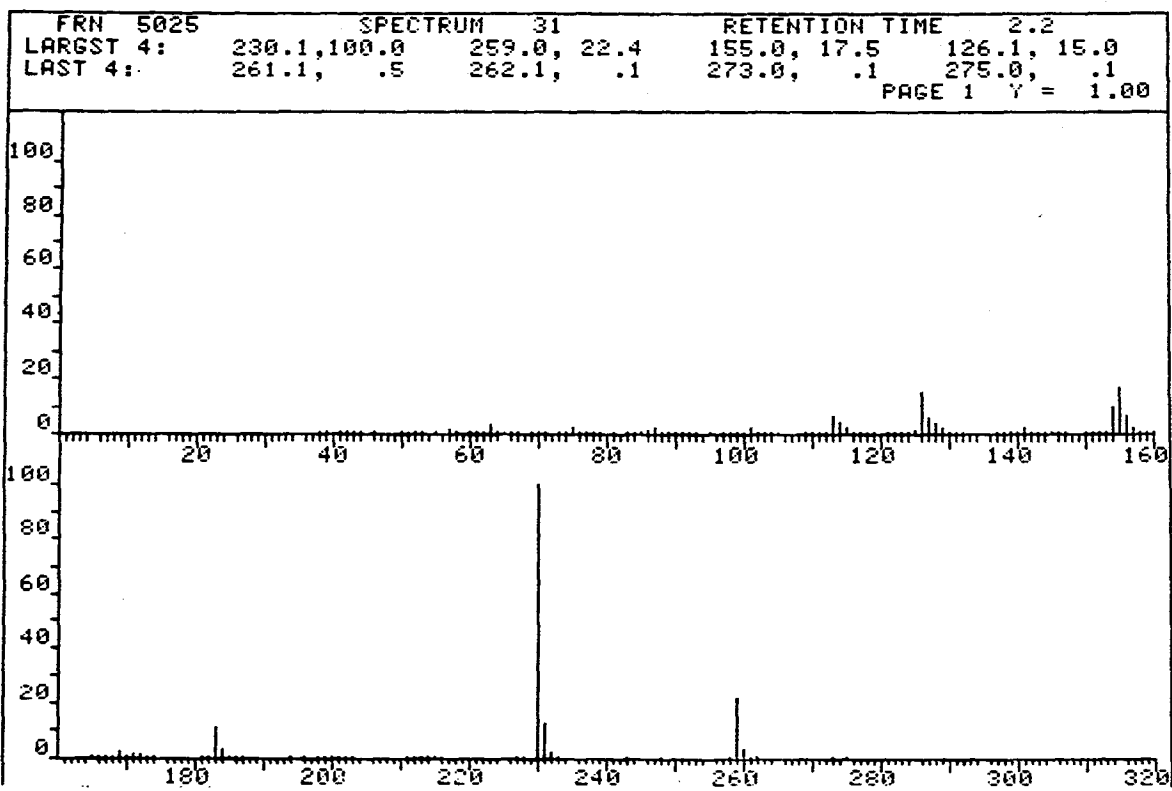
Mezcla de 6-metoxi-5-nitro-2-propionaftona, X, y
6-metoxi-5-nitro-2-naftil-propanodiona, XIV.



6-Metoxi-5-nitro-2-propionaftona, X.

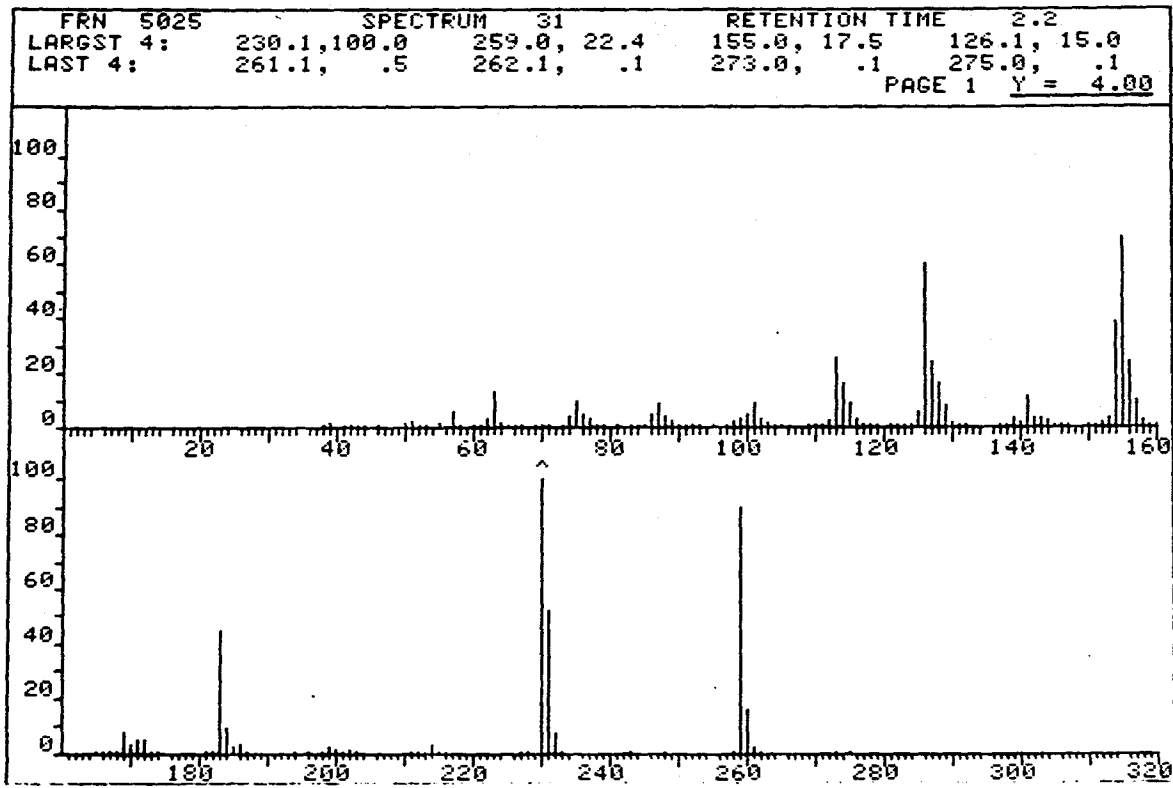


6-Metoxi-5-nitro-2-propionafona, X.



6-Metoxi-5-nitro-2-propionaftona, X.

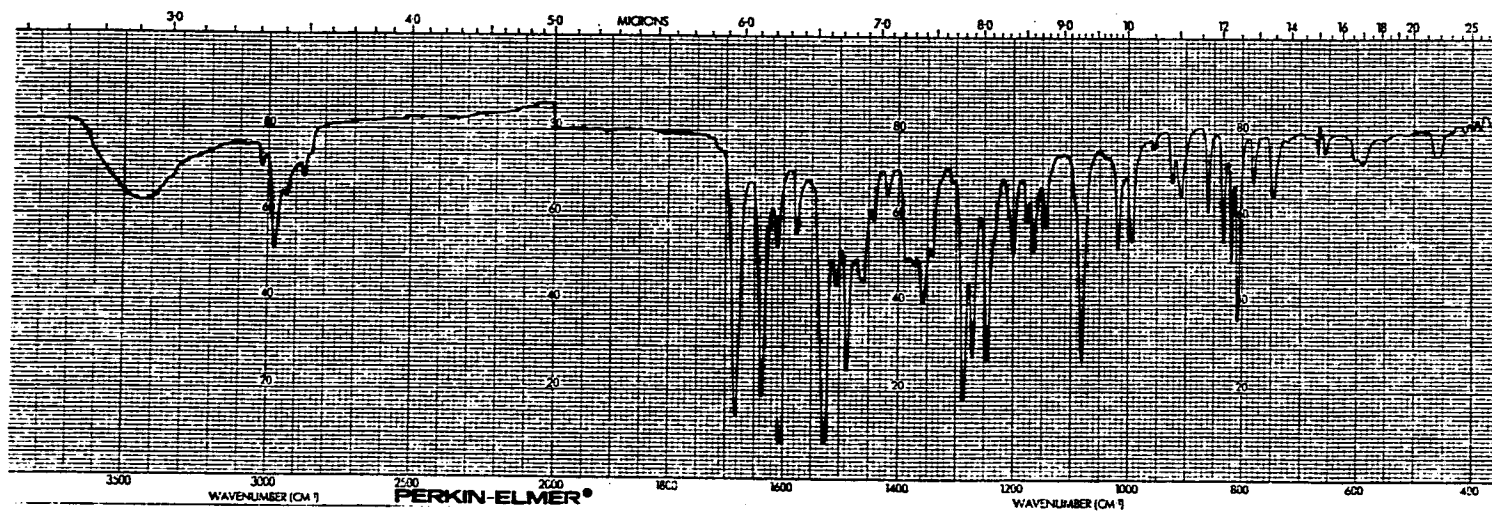
Y=1.00



6-Metoxi-5-nitro-2-propionaftona, X.

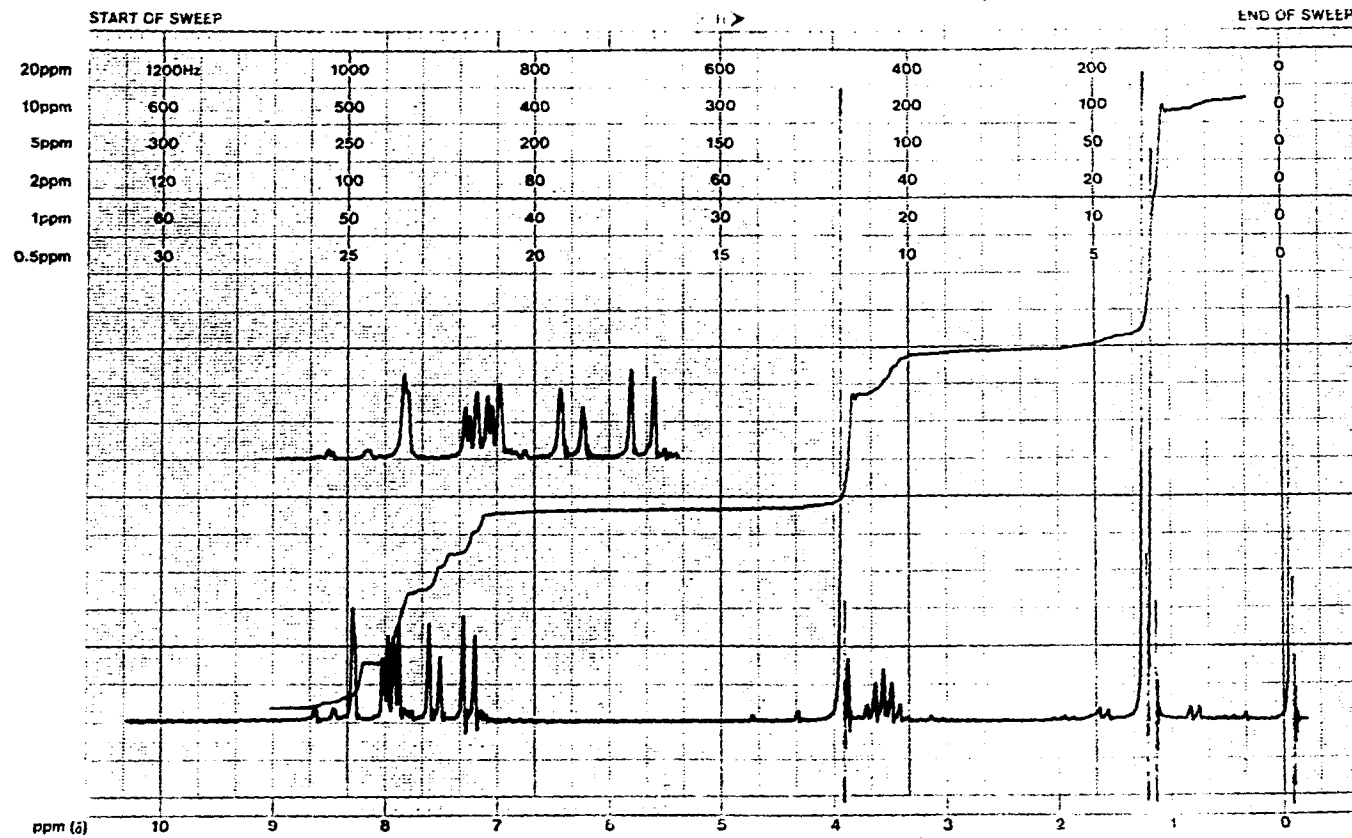
Y=4.00

FALLA DE ORIGEN

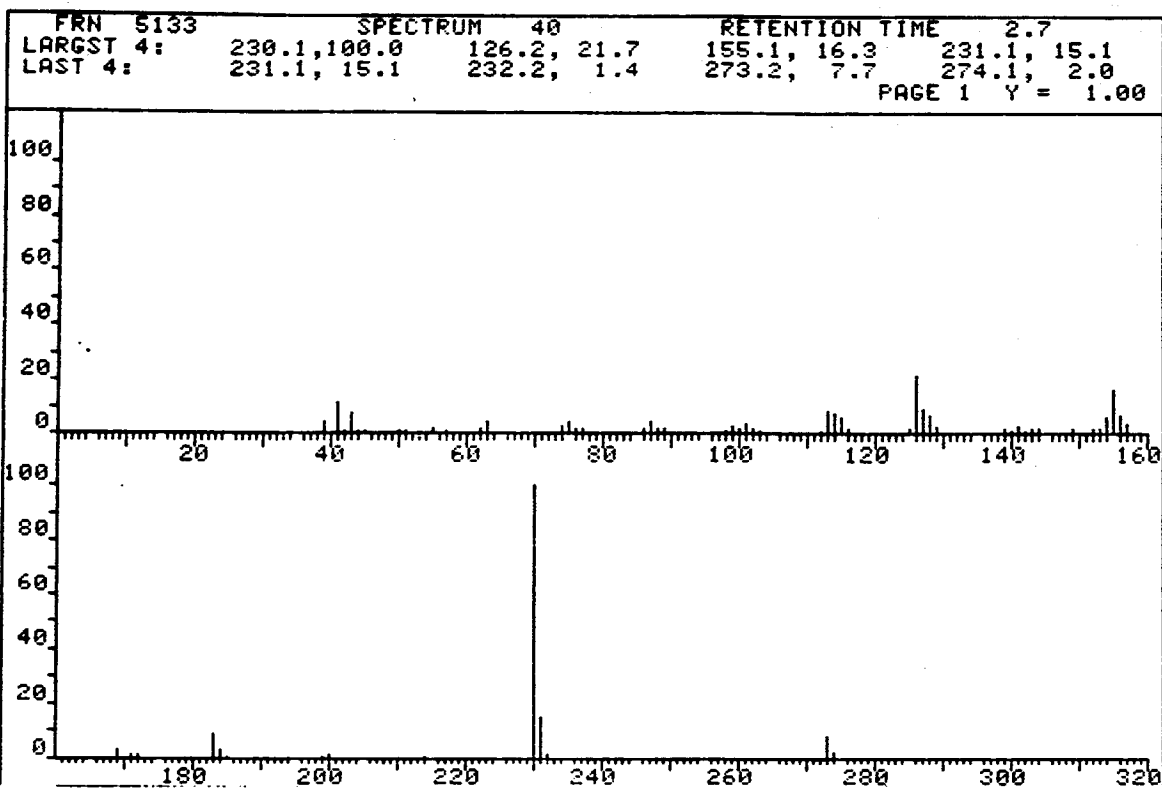


6-Metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona, XVII.

FALLA DE ORIGEN



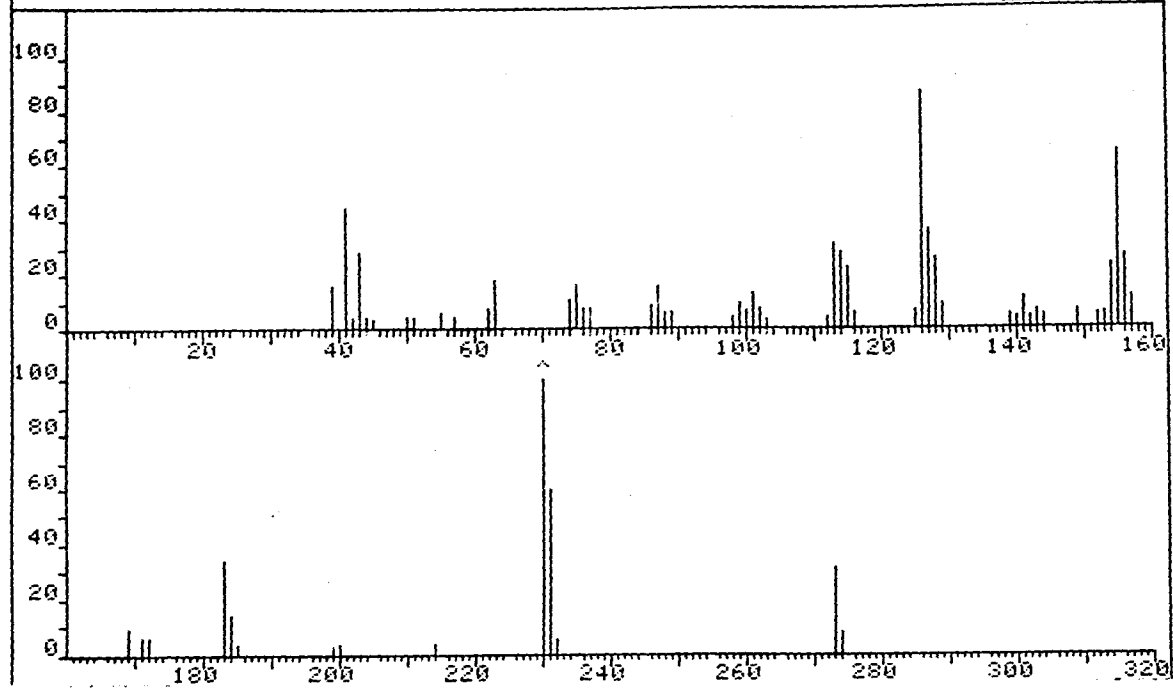
6-Metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona, XVII.



6-Metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona, XVII.

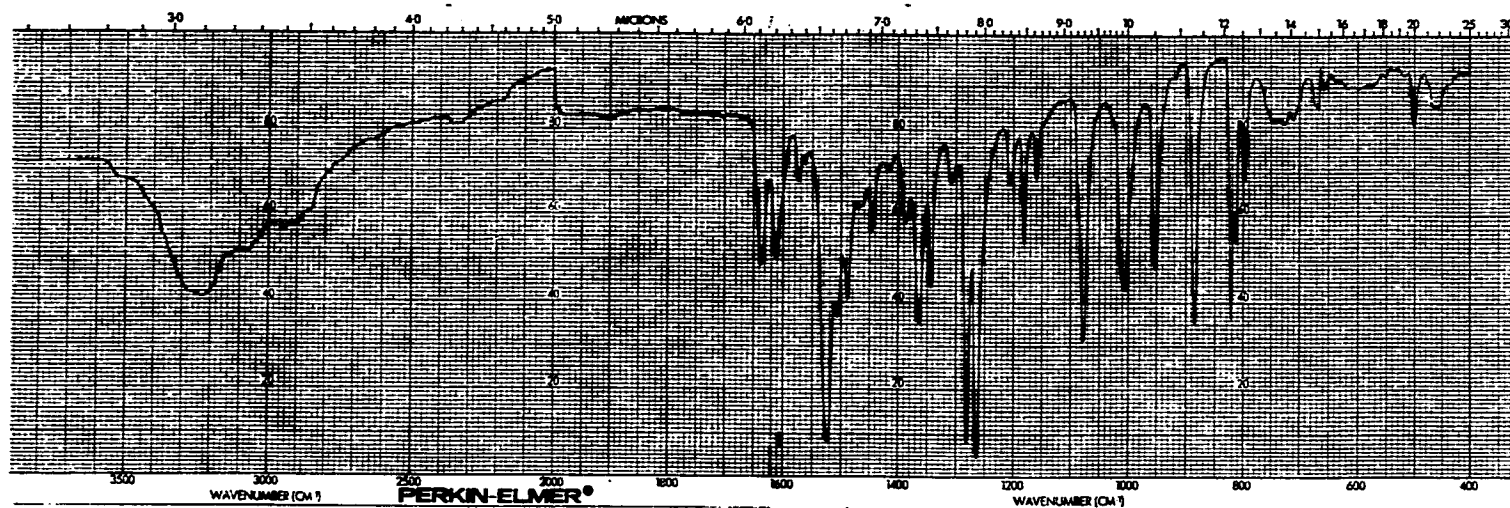
Y=1.00

FRN 5133	SPECTRUM 40		RETENTION TIME 2.7	
LARGST 4:	230.1, 100.0	126.2, 21.7	155.1, 16.3	231.1, 15.1
LAST 4:	231.1, 15.1	232.2, 1.4	273.2, 7.7	274.1, 2.0
				PAGE 1 Y = 4.00

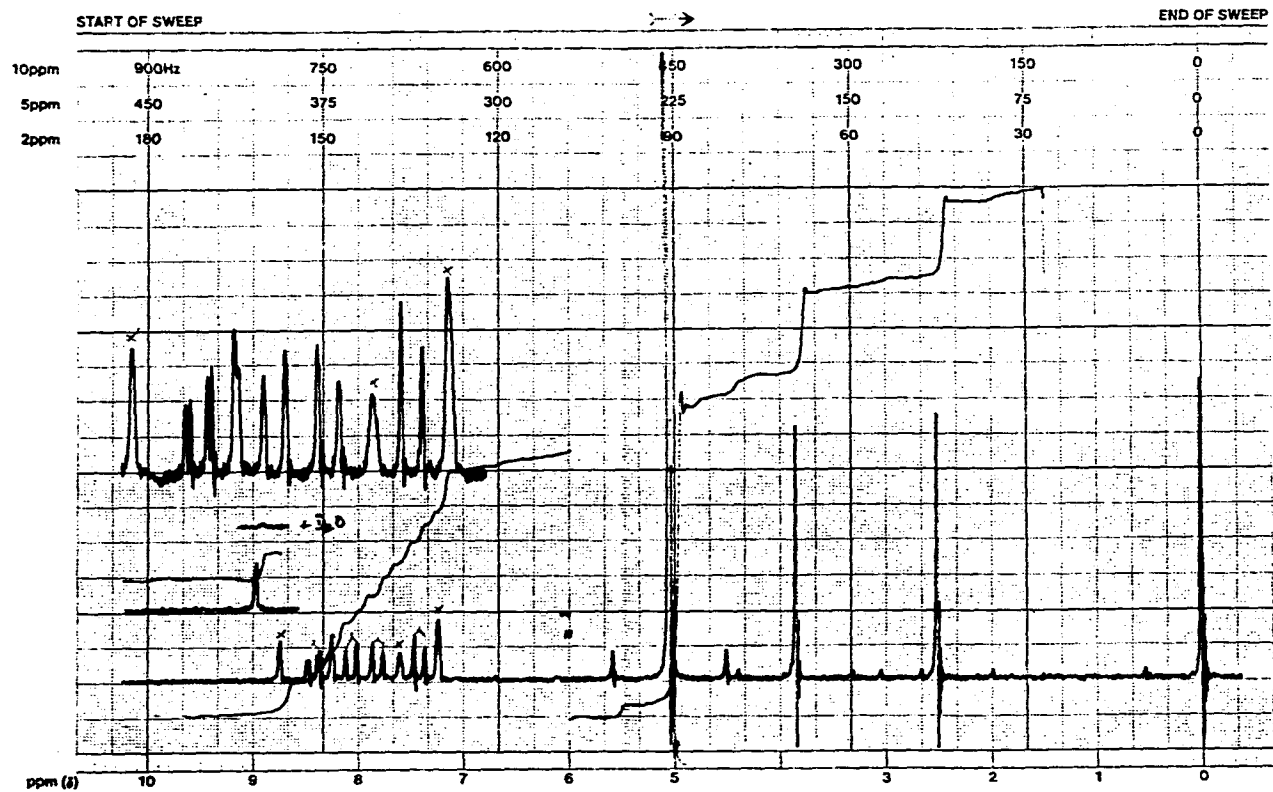


6-Metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona, XVII.

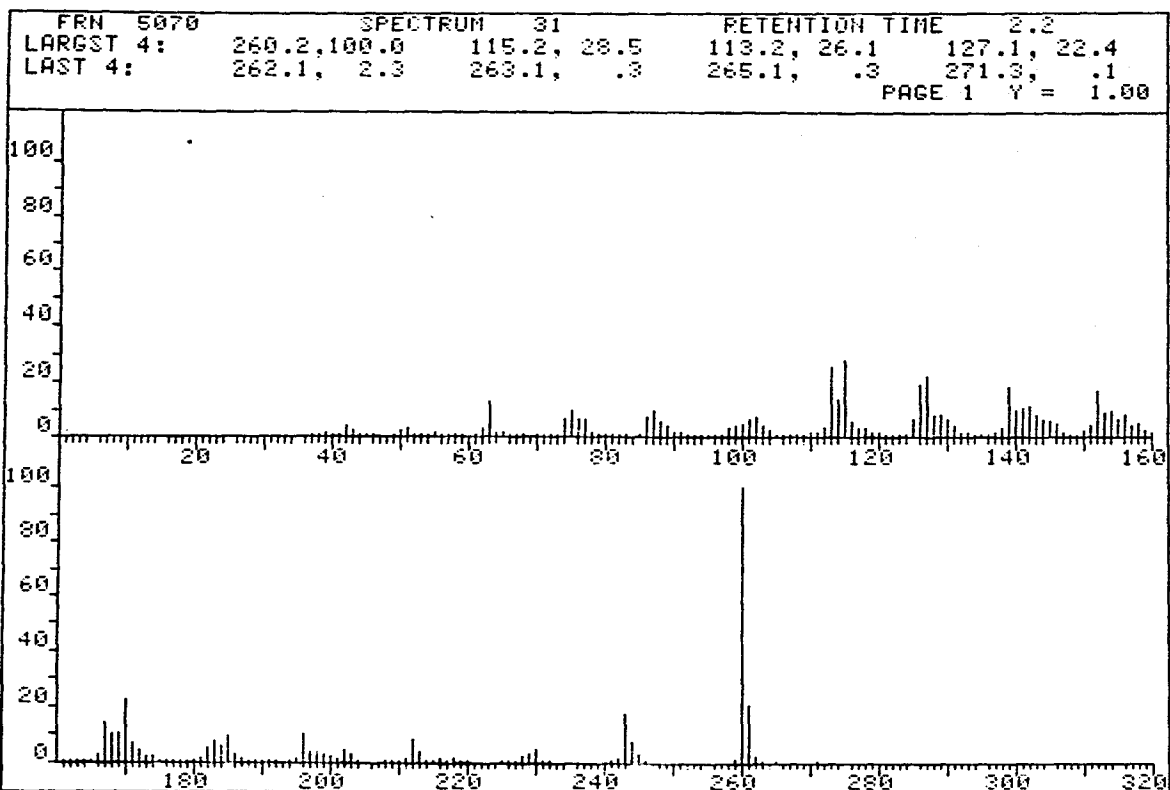
Y=4.00



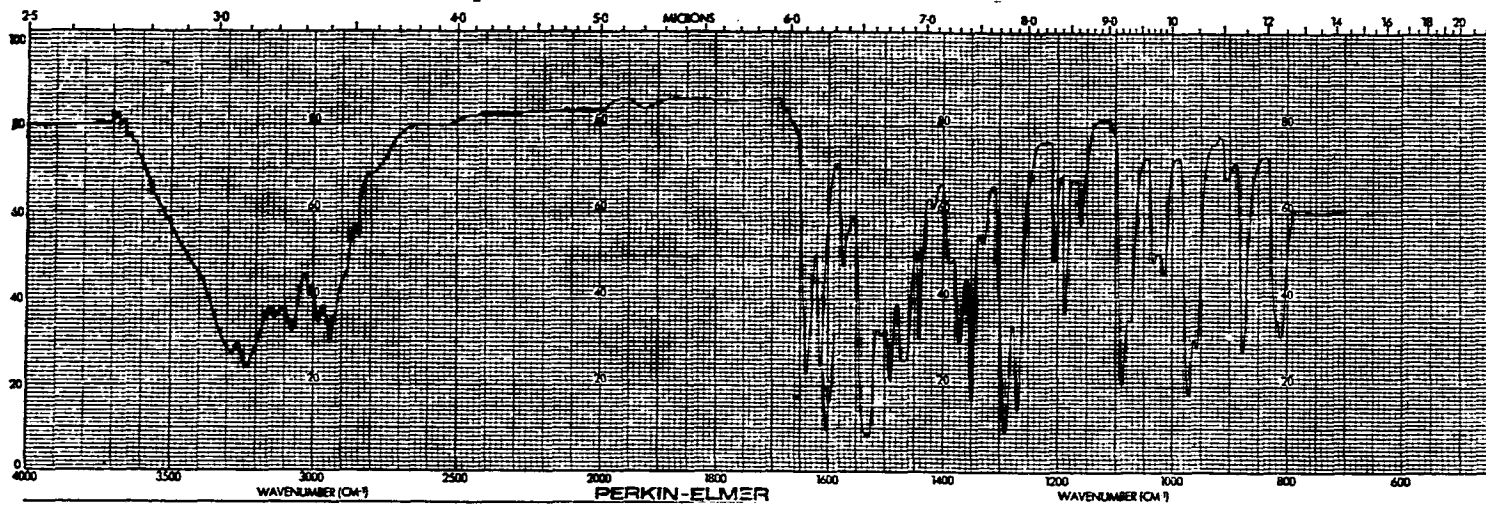
Metil-(6-metoksi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XIX.



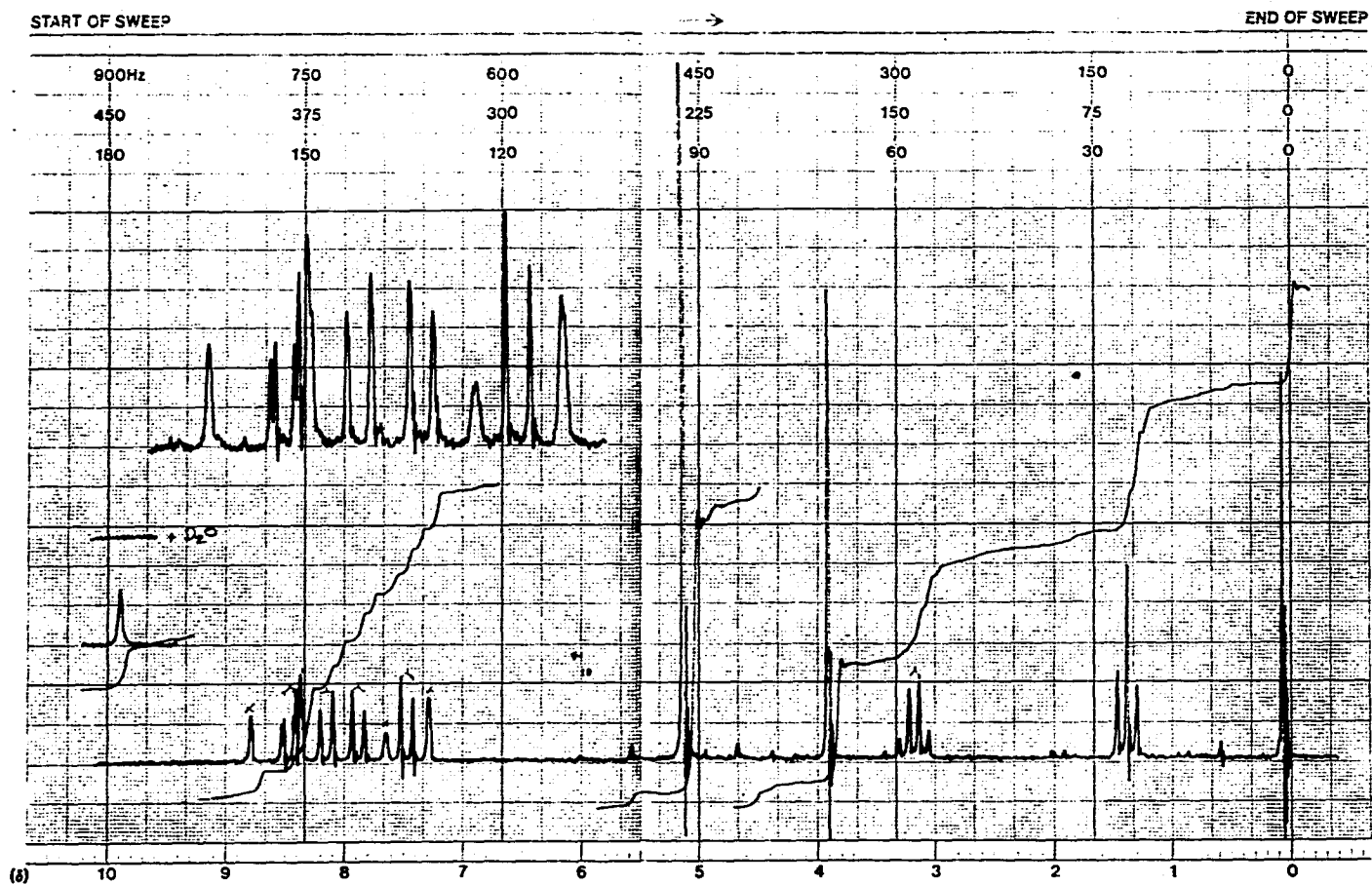
Metil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XIX,
 en piridina-d₅



Metil-(6-metoksi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XIX.



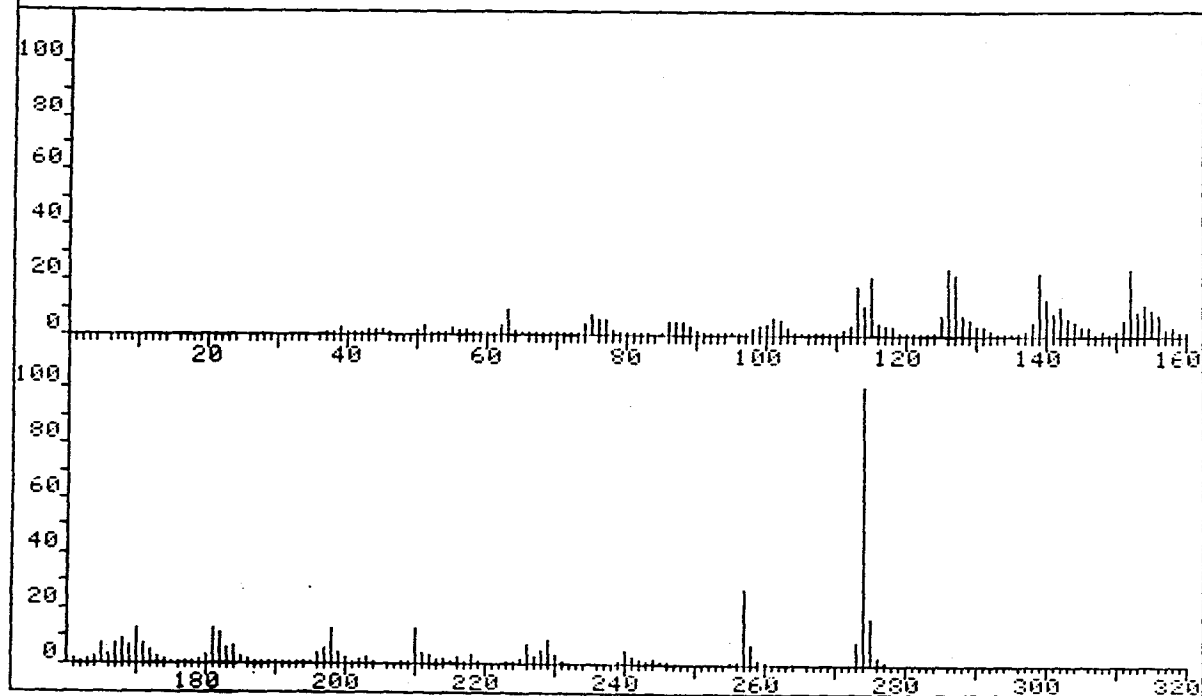
Etil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XXI.



Etil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XXI.

en piridina-d₅

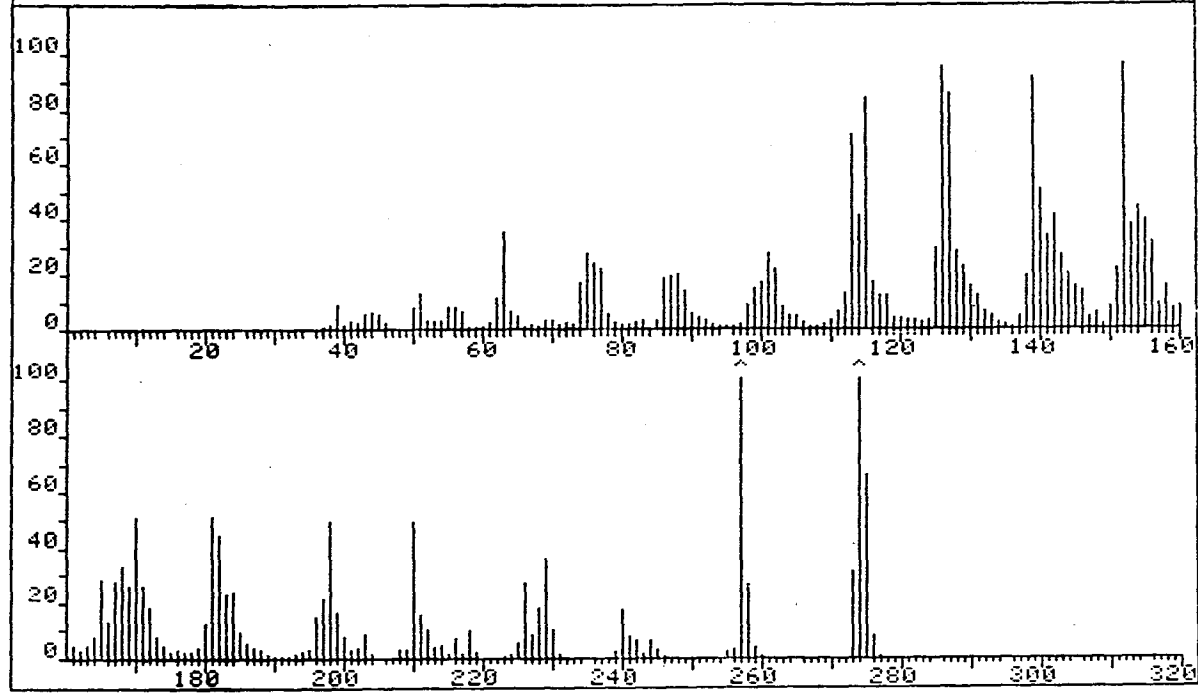
FRN 5247	SPECTRUM 36		RETENTION TIME 2.5	
LARGEST 4:	274.1, 100.0	257.1, 27.0	152.1, 24.2	126.1, 23.9
LAST 4:	274.1, 100.0	275.1, 16.4	276.1, 2.1	277.1, .2
PAGE 1 Y = 1.00				



Etil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XXI.

Y=1.00

FRN 5247	SPECTRUM 36		RETENTION TIME 2.5	
LARGST 4:	274.1, 100.0	257.1, 27.0	152.1, 24.2	126.1, 23.9
LAST 4:	274.1, 100.0	275.1, 16.4	276.1, 2.1	277.1, .2
				PAGE 1 Y = 4.00



Etil-(6-metoxi-5-nitro-2-naftil)-cetoxima, XXI.

Y=4.00

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.- Se prepararon las siguientes cetonas naftalénicas: 6-metoxi-2-acetonaftona, 6-metoxi-2-propionaftona y 6-metoxi-2-isobutironaftona.

2.- Se efectuaron experimentos de nitración con las cetonas naftalénicas anteriores, empleando ácido nítrico fumante, ácido nítrico concentrado y mezcla sulfonítrica, en diferentes condiciones experimentales. Se obtuvieron las cetonas nitradas en la posición 5. Los mejores rendimientos obtenidos fueron, en los 3 casos, de alrededor del 40%.

3.- Con el fin de mejorar los rendimientos de reacción se buscó otra alternativa para obtener las nitro-cetonas deseadas.

4.- Se hicieron ensayos de nitración con nitrato de acetilo (no descrito para nitrar cetonas aromáticas). En esta forma se logró

duplicar los rendimientos de reacción, obteniendo, además, los nitro-derivados casi puros.

5.- Se incluyen y se discuten los espectros infrarrojos, de resonancia magnética protónica y de masas de los compuestos estudiados.

6.- Es de hacer notar que la 6-metoxi-5-nitro-2-acetonaftona, la 6-metoxi-5-nitro-2-propionaftona y la 6-metoxi-5-nitro-2-isobutironaftona no han sido descritas en la bibliografía química.

7.- La preparación de las oximas de las nitro-cetonas anteriores presentó dificultad debido a la escasa solubilidad de estos compuestos. En vez de etanol, se utilizaron mezclas de propanol/metilcellosolve y etanol/piridina como disolventes.

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.- E. L. Eliel y J. P. Freeman, *Organic Syntheses*, Vol. IV, p. 58. J. Wiley. Nueva York, 1963.
- 4.- R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, p. 135. M. Dekker. Nueva York, 1965.
- 5.- D. Lednicer y L. A. Mitscher, *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*, Vol. 1, p. 86. J. Wiley. Nueva York, 1977.
- 6.- Patente japonesa 81 16, 437; *Chem. Abstr.*, Vol. 95, 42762 (1981).
- 7.- J. Cason y H. Rapoport, *Laboratory Text in Organic Chemistry*, p. 341. Prentice Hall. Englewood-Cliffs, 1959.
- 8.- L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau y J. Jacques, *Organic Syntheses*, Vol. 53, p. 5. J. Wiley. Nueva York, 1973.
- 9.- H. T. Openshaw, *A Laboratory Manual of Qualitative Organic Analysis*, pp. 24 y 29. Cambridge University Press. Cambridge, 1959.

- 10.- E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl y W. Simon, Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, p. 219. Alhambra. Madrid, 1980.
- 11.- L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, p. 50. J. Wiley. Nueva York, 1967.
- 12.- R. D. Desai y W. S. Waravdekar, Proc. Indian Acad. Sci., 24A, 382 (1946).
- 13.- V. Grignard, G. Dupont y R. Locquin, Traité de Chimie Organique, Tomo VII, p. 1328. Masson. París, 1950.
- 14.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., 16, 91 (1985).
- 15.- H. Gilman y G. F. Wright, J. Am. Chem. Soc., 52, 2550 (1930).
- 16.- L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. I, p. 13. J. Wiley. Nueva York, 1967.
- 17.- Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band x/1, pp. 605-614. G. Thieme. Stuttgart, 1971.
- 18.- S. Berlingozzi, Atti accad. Lincei, 19, 332 (1934).
- 19.- A. Pictet y E. Khotinsky, Compt. Rend., 144, 210 (1907).
- 20.- A. Pictet y E. Khotinsky, Ber., 40, 1163 (1907).

- 21.- E. Calvet, Química General, 3a. Ed., Tomo V, p. 324. Salvat.
Barcelona, 1953; F. Ephraim, Química Inorgánica, p. 608. M.
Marín. Barcelona, 1928.
- 22.- A. F. Holleman, Traité de Chimie Inorganique, p. 188. A. Michel.
París, 1921; A. Gautier, Cours de Chimie, p. 274. Masson. París,
1895.
- 23.- Referencia 10, p. 216.
- 24.- R. H. Bible, Interpretation of NMR Spectra, p. 25. Plenum Press.
Nueva York, 1965.
- 25.- D. H. Williams y I. Fleming, Spectroscopic Methods in Organic
Chemistry, p. 87. McGraw-Hill. Londres, 1966.
- 26.- M. Pesez y P. Poirier, Méthodes et Réactions de l' Analyse
Organique. Vol. III, p. 219. Masson. París, 1954.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios,

mis padres,

mis hermanos: Irma, Sebastián, Angeles, Guadalupe, Juan Carlos.

mis padrinos: Manuel y Francisca.

mis amigas: Elizabeth, Claudia, Veronica.

**Gracias por estar siempre aquí,
por cuidarme, protegerme y escucharme.**

**Gracias, porque siempre
has tenido palabras dulces y amables,
siempre consolándome y haciéndome reír.**

Por tener esa confianza y fe en mí

**Porque nunca me has dejado sola,
por verme crecer, por amarme.**

Por ser mi fuerza y mi valor

durante todos estos años.

Por ser lo mas importante en mi vida.

A mis amigos por su gran apoyo durante la realización de esta tesis:

**Alba, Guillermo, Jorge, Gema, Héctor, Juan. Y a todos aquellos cuyos
nombres no aparecen aquí.**