

2ej
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**PREPARACION Y ESPECTROSCOPIA DE OXIRANOS
DIASTEROMEROS.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO**

**P R E S E N T A :
MARIA ESTHER ARANA HERNANDEZ**

MEXICO, D. F.



1986

**EXAMENES PROFESIONALES
FAB. DE QUIMICA**



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.

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

Los compuestos naftalénicos, a diferencia de los derivados bencénicos, han sido relativamente poco estudiados. Continuando investigaciones llevadas a cabo en este laboratorio^{1,2}, se prepararon nuevos compuestos pertenecientes a la serie naftalénica. Las estructuras químicas de éstos se elucidaron, o en otros casos se comprobaron, mediante espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear, tanto de hidrógeno como de carbono-13, así como espectrometría de masas. La obtención de las muestras analíticas se llevó a cabo mediante las técnicas de cristalización fraccionada y cromatografía en columna. El curso de las reacciones, así como el de las purificaciones en escala preparativa, se siguió mediante cromatografía en capa fina.

Acoplando las técnicas analíticas y espectroscópicas antes mencionadas, se logró la separación e identificación de oxiranos diasterómeros, lo cual, aunando a la preparación de los compuestos, es el tema de la presente tesis.

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

Con el objeto de estudiar la reactividad de la $\alpha,5$ -di-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, I, se preparó ésta como se indica a continuación.

Se partió de β -naftol, el cual, al hacerlo reaccionar con metanol y ác. sulfúrico^{3,4} condujo a la nerolina, II. El mecanismo de esta especial reacción de metilación ha sido descrito por Buehler y Pearson⁵. Según estos autores, interviene la forma cetónica del β -naftol, la cual al protonarse origina un ión carbonio en C-2; éste, al reaccionar con el alcohol metílico, origina un hemiacetal cuya deshidratación conduce al éter β -naftil- metílico (Ver esquema I).

La siguiente etapa de la síntesis fue la preparación de la 6-metoxi-2-propionaftona, III. Esta se llevó a cabo mediante una reacción de Friedel y Crafts^{6,7}, entre nerolina y cloruro de propionilo⁸, empleando tricloruro de aluminio como catalizador y nitrobenceno como disolvente. También se ha descrito el empleo de cloruro de zinc anhidro para preparar este compuesto⁹. La propionaftona III absorbe en el infrarrojo en 1678 cm^{-1} (cetona); en su espectro de RMP (valores δ) se observan las siguientes señales: 1.24, t, CH_3 , y 3.02, c, CH_2 , ambas con $J=7.5\text{ Hz}$; 3.90, s, OCH_3 . Los hidrógenos aromáticos originan señales múltiples en 7.11 (2H) y 7.80 (3H) y un doblete, $J=1.5\text{ Hz}$, en 8.30 ppm (1H).

Como se ha indicado¹, la bromación de la 6-metoxi-2-propionaftona ocurre simultáneamente en la cadena (posición α)

y en el anillo (C-5). Por lo anterior, se utilizan 2 equivalentes de bromo, obteniéndose la α ,5-dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, I. Este compuesto presenta en su espectro infrarrojo una banda de carbonilo en 1676 cm^{-1} . En su espectro de resonancia magnética protónica, el metino bromado origina un cuadruplete en 5.41, en tanto que el metilo da lugar a un doblete en 1.93, ambas señales con una constante de acoplamiento de 6 hertz. En la zona de protones aromáticos se observa un cambio notable respecto al espectro de la cetona sin bromar, debido al diferente patrón de sustitución en el sistema naftalénico, observándose las siguientes señales: 7.27, d, $J=8.5$, H-7; 7.90, d, $J=8.5$, H-8; 8.04, dd, $J_{1-3}=2$ y $J_{3-4}=9$, H-3; 8.23, d, $J=9$, H-4; 8.44, d, $J=2$, H-1.

Se ha descrito¹⁰ que la 6-metoxi-2-propionaftona puede bromarse selectivamente en la posición α empleando como reactivo el tribromuro de fenil-trimetil-amonio (PTT). La preparación de este último ha sido objeto de varias comunicaciones¹¹⁻¹⁶.

Esta se lleva a cabo formando como intermediario el metil-sulfato del fenil-trimetil-amonio, el cual se obtiene al hacer reaccionar N,N-dimetil-anilina con sulfato de dimetilo empleando tolueno como disolvente. El bromuro de fenil-trimetil-amonio se forma in situ al disolver el sulfometilato en ácido bromhídrico al 48 %. Finalmente, el tribromuro se obtiene al agregar la cantidad calculada de bromo. La estructura electrónica del anión perbromuro ha sido descrita

por Luder¹⁷. Se postula que el átomo central de la partícula triatómica lineal está rodeado por 10 electrones, 4 involucrados en 2 covalencias y 6 electrones no compartidos. De estos, 3 son del mismo espín y los otros 3 son del espín contrario. Cada 4 electrones del mismo espín ocupan los vértices de un tetraedro.

Al llevar a cabo la obtención del PTT en el laboratorio se observó lo altamente irritante y corrosivo que es este sólido, ya que no sólo afecta a las mucosas, sino que ataca a las espátulas metálicas. La α -bromo-6-metoxi-2-propionaftona, IV, se obtuvo al hacer reaccionar la cetona III con el tribromuro de fenil-trimetil-amonio, empleando tetrahidrofurano anhidro como disolvente. La bromo-cetona IV presenta una intensa banda de absorción en el infrarrojo en 1670 cm^{-1} (carbonilo). En su espectro de RMP, se observa un doblete ($J=7\text{ Hz}$) en 1.91 (metilo), una señal intensa en 3.91 (metoxilo) y un cuadruplete ($J=7\text{ Hz}$) en 5.40 (metino bromado). Los 6 hidrógenos aromáticos dan lugar a multipletes en 7.10 y 7.80 y un doblete ($J=1.5\text{ Hz}$) en 8.40 ppm.

Debido a lo poco manejable del tribromuro de fenil-trimetil-amonio y a que el rendimiento de la bromo-cetona IV no es alto (40 %), se prefirió emplear el producto de bromación directa, es decir, la $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona para estudiar la reactividad del átomo de halógeno en α .

La dibromo-cetona I se hizo reaccionar con tiocianato

de potasio obteniendo la sulfociano-cetona V. Esta absorbe en el infrarrojo en 2160 cm^{-1} (SCN) y en 1660 cm^{-1} (aril-cetona). Compárese^{18,19}. El compuesto es poco soluble en cloroformo, por lo que su espectro de RMP se determinó en piridina-d₅. El metilo origina un doblete en 1.85 con $J=7.5\text{ Hz}$, en 3.89 se observa la señal intensa del metoxilo y en 5.67 aparece la señal cuádruple del metino. En la zona de protones aromáticos aparecen, además, señales del anillo piridínico.

Cuando la $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, I, se hizo reaccionar con cianuro de potasio en solución hidroalcohólica, en las condiciones experimentales descritas²⁰ para obtener la 2,4,5-trimetoxi- ω -ciano-acetofenona, VI, se obtuvo una mezcla de sólidos que funden arriba de 300° y otra pequeña parte que descompone alrededor de 290° . Cuando se disminuyeron los tiempos de reflujo a 2 y 1 h, e incluso al efectuar la reacción a temperatura ambiente, se obtuvieron complejas mezclas de reacción. Por lo anterior, se pensó que el medio alcalino, resultante de la hidrólisis parcial del cianuro de potasio, era tal vez causante de reacciones secundarias. Por lo tanto, se realizaron experimentos en los cuales se adicionó a la mezcla de reacción ácido acético hasta pH 8. De un experimento en el que el tiempo de reacción fue de 4 hs. a reflujo se obtuvieron, por cristalización fraccionada, sólidos con p.f. $161-163^{\circ}$ y $141-143^{\circ}$.

El espectro de RMP de la fracción alta indicó que se trataba fundamentalmente de un compuesto, acompañado de un segundo en baja proporción. Por el contrario, el espectro de resonancia del sólido con p.f. 141-143^o indicó, por la intensidad relativa de las señales observadas, la presencia de dos componentes, en partes casi iguales. Estos resultados interesantes indujeron a repetir el experimento en mayor escala y tiempo de reacción de 2 hs., con el fin de poder separar adecuadamente los productos resultantes. De la mezcla de reacción, al enfriar en hielo, se formó un sólido el cual, recristalizado de metanol, fundió a 170-171^o. Del estudio espectroscópico de este compuesto, cuyos datos se dan más abajo, se dedujo que se trata del (Z)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, VII. Al procesar el filtrado, se aisló un sólido insoluble en éter, el cual, recristalizado de etanol, fundió a 162-163^o; éste se identificó como α -acetoxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, VIII. Finalmente, del resto se aisló por cromatografía relámpago (flash chromatography²¹) un sólido amarillo con punto de fusión 98-101^o, el cual se caracterizó como el (E)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, IX.

El oxirano VII presenta en el infrarrojo una banda pequeña en 2235 cm⁻¹ (CN), no observándose absorción en las zonas de oxhidrilo y carbonilo. En su espectro de RMP aparecen un doblete en 1.81 (CH₃) y un cuadruplete en 3.45 (CH),

ambos con $J=6$. La señal del metoxilo se localiza en 4.13. Los protones aromáticos originan un sistema AB: dobletes en 7.50 y 8.04, ambos con $J=9$, correspondientes a H-7 y a H-8; y un sistema ABX: 7.64, dd, $J=2$, $J=9$, H-3; 8.14, d, $J=2$, H-1 y 8.47, d, $J=9$, H-4. Al expandir la zona de protones aromáticos a una amplitud espectral de 2 ppm, se observan, además, las interacciones a larga distancia: H-8 origina una señal doble de doble con $J=9$ y $J=0.5$ Hz, esta última debida a interacción a larga distancia en M con H-4; H-1 aparece también como una señal doble de doble, $J=2$ y $J=0.5$, la última causada por interacción en para con H-4. Finalmente, H-4 da lugar a una señal ddd, $J=9$, $J=0.5$ y $J=0.5$, debido a las interacciones con H-3, H-1 y H-8 respectivamente. Estas interacciones se comprobaron al realizar experimentos de doble irradiación, pues al irradiar la señal de H-1 desaparece su interacción con H-3, el cual origina ahora sólo un doblete con $J=9$; también se modifica la señal de H-4, dando lugar a un dd con $J=9$ y $J=0.5$, perdiéndose la interacción con H-1. También se determinó el espectro de RM ^{13}C de este compuesto. Los valores de los desplazamientos químicos respecto a la línea de referencia del tetrametil-silano, así como las asignaciones de éstos a los diferentes átomos de carbono de la molécula, se indican en la fórmula del esquema II.

El otro oxirano isómero, IX, absorbe en el infrarrojo en 2240 cm^{-1} (CN). Como es de esperar, los espectros de RMP de los isómeros VII y IX son isomorfos, variando en forma

significativa los desplazamientos correspondientes a los metilos y a los metinos. En el espectro del isómero IX la señal del metilo se localiza en 1.18 y la del metino en 3.92, en vez de los valores de 1.81 y 3.45 correspondientes al isómero VII. Estos pares de valores permitieron asignar la estereoquímica de cada diasterómero. En efecto, en el compuesto E, IX, el grupo naftilo protege al grupo metilo (anisotropía diamagnética) y por lo tanto aparece a campo más alto que en el caso del isómero VII en que estos grupos quedan trans (CH_3 en 1.81). Esta última aparece a campo más bajo, además, debido al efecto de anisotropía paramagnética que ejerce el grupo ciano sobre el metilo. Por el contrario, en el compuesto E es el hidrógeno del grupo metino el que tiene un corrimiento paramagnético por la cercanía del grupo ciano y se localiza en 3.92, en tanto que en el compuesto Z la señal del metino aparece en 3.45. Sobre este tipo de corrimientos vease^{22,23}. Las señales de los protones aromáticos en el compuesto E dan lugar a dobletes (sistema AB) en 7.53 (H-7) y 8.06 (H-8), con $J=9$. Las señales correspondientes al sistema ABX aparecen en 7.80, dd, $J=2$, $J=9$ (H-3), 8.07, d, $J=2$ (H-1) y 8.51, d, $J=9$ (H-4). Cuando la zona de protones aromáticos se expandió a una amplitud espectral de 2 ppm se pudieron observar los desdoblamientos debidos a las interacciones a larga distancia, siendo iguales a los encontrados en el espectro del isómero Z.

Los modelos moleculares de los isómeros VII y IX, además

de hacer notar las relaciones espaciales antes mencionadas, ayudan a explicar la disparidad de los puntos de fusión (171° y 101°), ya que los grupos quedan mejor distribuidos en el oxirano Z, lo cual parece repercutir en la red cristalina, haciendo que este isómero funda mas alto.

También es de hacer notar la diferencia de color que se observa, al estado sólido, en estos oxiranos isómeros. El Z es de color paja mientras que el E es de color amarillo intenso. Siendo que esta diferencia de color no puede atribuirse a diferentes estados de conjugación en las moléculas, o a la presencia de cromóforos distintos, se trata, más bien, de una diferente reflexión de la luz en cada forma cristalina.

La formación de estos oxiranos diasterómeros se lleva a cabo vía ataque del cianuro al carbonilo, y el anión resultante forma el ciano-epóxido al eliminar bromuro²⁴. Fórmulas X y XI. Para la formación de algunos nitrilos glicídicos véase²⁵. Es de hacer notar que el derivado bromado I tiene una reactividad similar a la del éster acetyl-acético α -clorado, el cual al reaccionar con cianuro de potasio forma un ciano-glicidato²⁶. En este caso se ha postulado como intermedio la cianhidrina.

Los espectros de masas de los ciano-epóxidos VII y IX presentan el mismo patrón de fragmentación. Las principales señales así como las estructuras probables de estos fragmen

tos se indican en el esquema III. Respecto a la estructura del fragmento m/z 273, es posible que ocurra una expansión de anillo formándose un ión benzotropilio. Compárese ²⁷.

El otro producto de reacción, la α -acetoxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, VIII, resulta del desplazamiento directo del bromo por el ión acetato, formando al neutralizar la mezcla inicial de reacción. Esta acetoxi-cetona absorbe en el infrarrojo en 1733 (éster) y 1684 cm^{-1} (aril-cetona). En su espectro de RMP, se observan las siguientes señales: 1.55, d, J=7 (metilo); 2.14, s (metilo del acetoxilo); 4.01, s (metoxilo) y 6.05, c, J=7 (metino). Los protones aromáticos dan lugar a dobletes (J=8.5) en 7.26 (H-7) y 7.86 (H-8). Las señales propias del sistema ABX son: 7.97, dd, J=2, J=9 (H-3); 8.21, d, J=9 (H-4) y 8.35, d, J=2 (H-1). El producto es idéntico (espectroscopía y p.f. de la mezcla) al obtenido al hacer reaccionar el α ,5-dibromo-compuesto I con acetato de sodio en medio hidroalcohólico.

Con el fin de estudiar la reactividad de los oxiranos obtenidos y tener información espectroscópica adicional, se intentó, con todo éxito, la preparación de los imino-éteres respectivos, XII y XIII. Este tipo de compuestos se prepara en los casos sencillos, al condensar un nitrilo con un alcohol empleando ácido clorhídrico gas ^{28,29}. Sin embargo, este método no puede aplicarse en presencia de epóxidos si se quiere mantener inalterado el oxirano, ya que en estas condiciones hay apertura del mismo ³⁰. En nuestro caso, hay que tener

en cuenta, además, que uno de los carbonos del anillo de 3 miembros es de tipo bencílico. Por lo tanto, para formar los imino-éteres deseados se emplearon condiciones de reacción muy suaves, es decir, la catálisis del ión cianuro. Compárese³¹. Los imino-éteres se conocen también como imino-ésteres²⁹ y como imidatos^{32,33}. La nomenclatura usual para estos compuestos no es aplicable para los imidatos glicídicos obtenidos, XII y XIII, ya que en estas moléculas el oxirano es la base de la nomenclatura, siendo el imino-éter un sustituyente. El (Z)-2(imino-carbometoxi)-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil-3-metil-oxirano, XII, absorbe en el infrarrojo en 3312 (NH) y 1655 cm^{-1} (imino-éster). En su espectro de RMP se observan las siguientes señales: 1.41, d, $J=6$ (CH_3); 3.41, c, $J=6$ (CH); 3.86, s (OCH_3) y 4.02, s (OCH_3). En la zona de protones aromáticos se observan dobletes ($J=9$) en 7.29 y 7.81, correspondientes a H-7 y a H-8; las señales provenientes del sistema ABX son: 7.64, dd, $J=9$, $J=2$ (H-3); 7.87, d, $J=9$ (H-1) y 8.22, d, $J=9$ (H-4). En 7.82 se localiza la señal del NH, la cual desaparece al agregar D_2O .

El imino-éter isómero, XIII, $\nu_{\text{máx}}$ 3295 y 1665 cm^{-1} , presenta bandas de resonancia en: 1.04, d, $J=6$ (CH_3); 3.41, c, $J=6$ (CH); 3.77, s (OCH_3) y 4.01, s (OCH_3). Los desplazamientos químicos correspondientes a los protones aromáticos son muy similares a los encontrados en el espectro del isómero XII.

A continuación se incluye una tabla comparativa de los desplazamientos químicos correspondientes a los grupos metilo y metino en los oxiranos e imino-éteres isómeros.

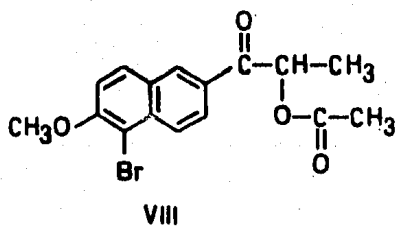
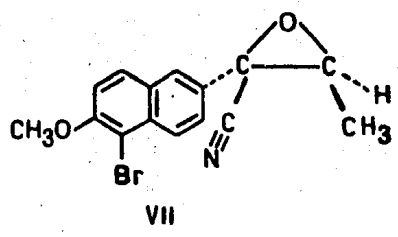
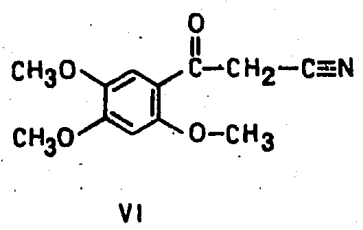
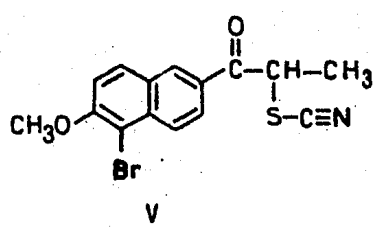
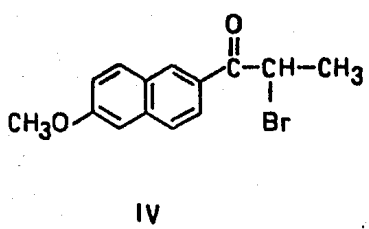
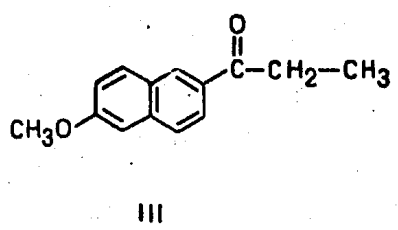
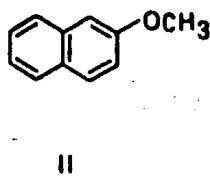
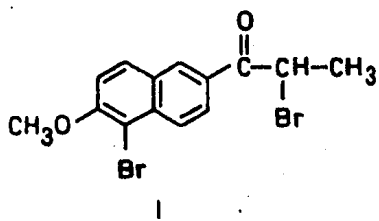
	CH ₃	CH
	(d)	(c)
Oxirano-Z, VII	1.81	3.45
Oxirano-E, IX	1.18	3.92
Imino-éter-Z, XII	1.41	3.41
Imino-éter-E, XIII	1.04	3.41

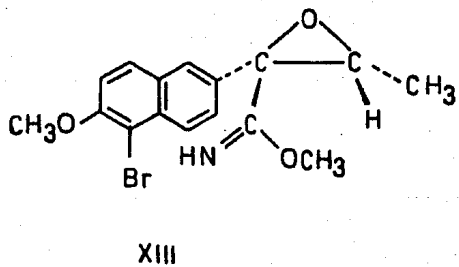
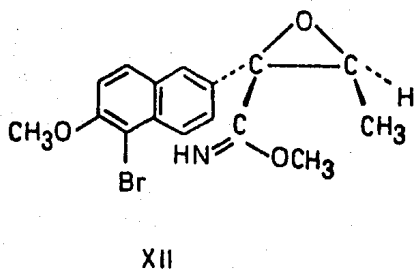
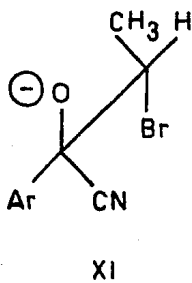
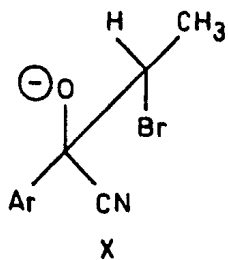
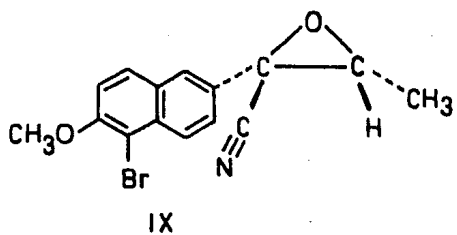
De ésta se pueden sacar las siguientes conclusiones:

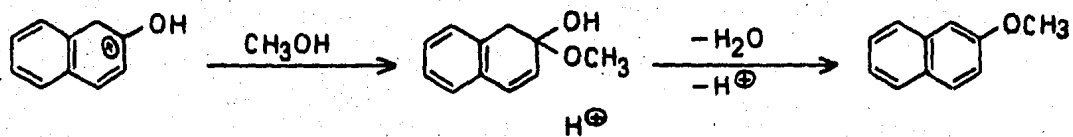
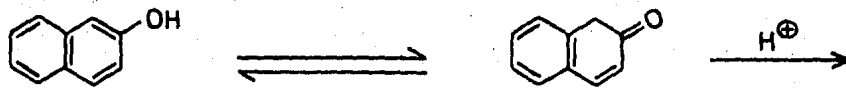
- el grupo naftilo no tiene influencia (anisotropía diamagnética) sobre el hidrógeno del metino ya que en los espectros de los 2 imino-éteres la señal del CH se localiza en 3.41;
- por lo tanto, el diferente desplazamiento químico del CH en los oxiranos (3.45 y 3.92) se debe exclusivamente al grupo ciano (anisotropía paramagnética);
- en el imino-éter-Z, XII, el grupo metilo no recibe efectos magnéticos de protección o desprotección, por lo que su desplazamiento químico tiene un valor intermedio (1.41);
- en el oxirano-E, y en el imino-éter-E, IX y XIII, el grupo metilo queda protegido por el sistema aromático (señales en 1.18 y 1.04);
- en el oxirano-Z, VII, el metilo sufre un corrimiento paramagnético debido a la influencia del grupo ciano (señal en 1.81).

Con ésto queda establecido y delimitado el efecto que ejerce cada grupo en las moléculas estudiadas.

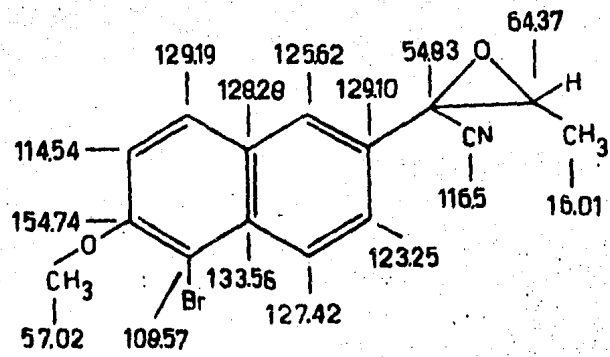
F O R M U L A S Y E S Q U E M A S



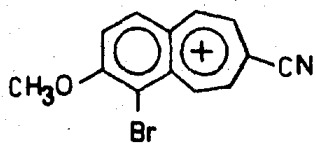
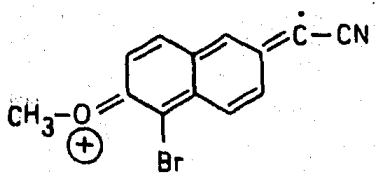
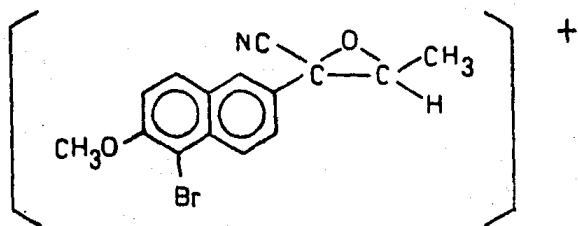
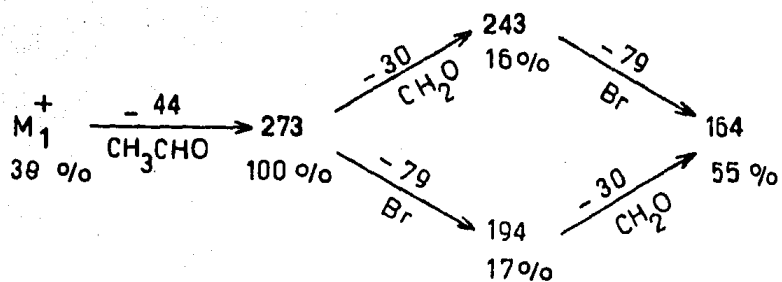




ESQUEMA I



ESQUEMA II



ESQUEMA III

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

Los espectros infrarrojos se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de resonancia magnética protónica fueron determinados en CDCl_3 , en un espectrómetro Varian EM-390 utilizando tetrametil-silano como referencia interna. Los experimentos de doble irradiación fueron realizados por el Dr. Raúl Enríquez, a quien damos las gracias, en el Departamento de Química Analítica de la Div. de Estudios de Posgrado de esta Facultad. Los espectros de resonancia magnética de ^{13}C fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, por el Q. Jorge Cárdenas, a quien damos las gracias por la discusión de los espectros. Se utilizó un espectrómetro FT-80-A y CDCl_3 como disolvente. Los espectros de masas fueron determinados en el mismo Instituto, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

Nerolina (2-metoxi-naftaleno), II.- Se preparó siguiendo el método descrito⁴. Se destiló al vacío, p.e. 118-124°/6 mm. Se obtuvo un sólido blanco que funde a 66°.

6-Metoxi-2-propionaftona, III.- Se obtuvo por reacción de Friedel y Crafts, a partir de nerolina y cloruro de propionilo⁸, 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-naftaleno⁷. Se destiló a presión reducida, p.e. 190-191.5°/5 mm. El sólido blanco así obtenido se recrystalizó de ben-

ceno-hexano, fundiendo a 110° ; p.f. descrito⁹ $108-109^{\circ}$, de alcohol. ν_{\max} (KBr) 1678 cm^{-1} . RMP (δ) 1.24, t (CH_3), 3.02, c (CH_2), ambos con $J=7.5$; 3.90, s (OCH_3). P.M. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 214. Encontrado, M^+ 214; m/z 185 (Ar-CO^+ , 100 %); m/z 157 (Ar^+ , 35 %).

α ,5-Dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, I. - A una solución caliente de 15 g. de 6-metoxi-2-propionaftona en 55 ml de cloroformo, se le agregó, gota a gota en forma continua, una solución de 7.32 ml (2 equivalentes) de bromo en 35 ml de cloroformo (10 min) y se aumentó la temperatura hasta obtener reflujo. Después de ~ 5 min. de reflujo empezó a cristalizar y se siguió formando mas sólido. Se dejó 15 min. a reflujo, se concentró en Rotavapor (atmósfera de N_2) casi a sequedad. Se filtró y lavó con éter. Se obtuvieron 24.76 g de cristales blancos con p.f. $162-164^{\circ}$. ν_{\max} (KBr) 1676 cm^{-1} (aril-cetona). RMP (δ) 1.93, d (metilo) y 5.41, c (metino bromado), ambos con $J=6$. P.M. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Br}_2$, 372. Encontrado M_1^+ 370, M_2^+ 372, M_3^+ 374; m/z 263, 100 % y 265, 96 % (Ar-CO^+).

Metil-sulfato de fenil-trimetil-amonio. - En un matraz redondo de 250 ml se preparó una solución de 21 ml de N,N-dimetil-anilina en 40 ml de benceno. Se agregaron, agitando manualmente, 16 ml de sulfato de dimetilo. Después de unos minutos (~ 5) comenzó a calentarse y a formar cristales (reacción exotérmica). Después de 20 min había abundantes cristales. Se calentó el matraz durante 3 hs. en un ba-

ño de silicón a 90° , con refrigerante para reflujo y tubo de CaCl_2 .

Se enfrió en hielo-agua, filtró, lavó con benceno y dejó secar. Se obtuvieron 40.5 g. (cristales blancos) del metil-sulfato deseado.

Tribromuro de fenil-trimetil-amonio (PTT).- En un matraz Erlenmeyer de 500 ml. se colocaron 80 ml. de agua helada y se añadieron 80 ml. de HBr al 48 %. En esta solución se disolvieron 40 g. de la sal anterior, se enfrió en hielo-agua y, agitando eficientemente, se agregaron (goteo rápido) 12 ml. de bromo. Se van formando cristales de color amarillo mostaza. Si la adición es más rápida se forman grumos rojos aceitosos que hay que triturar con una varilla. Se dejó estar 15 min. más en el baño de hielo, se filtró y lavó con un poco de agua helada. Debe usarse una espátula de porcelana ya que las metálicas se atacan. El tribromuro obtenido se dejó en un desecador al abrigo de la luz. Recristalizado de ácido acético fundió a $115-116^{\circ}$.

α -Bromo-6-metoxi-2-propionaftona, IV.- En un matraz Erlenmeyer se disolvió 1 g. de 6-metoxi-2-propionaftona en 10 ml. de THF seco (reflujado 24 hs. con KOH, destilado, reflujado con sodio y redestilado). A la solución, de color naranja, se le agregó, con agitación manual, 1.7 g. de tribromuro de fenil-trimetil-amonio y se dejó en reposo durante 30 min. Hay formación gradual de sólido y la solución se va decolorando hasta quedar amarilla. Se filtró un sólido grisáceo y al filtrado se le agregó agua (10 ml). Se neutra-

lizó con solución NaHCO_3 al 5 % y se agregó agua hasta tener un volumen de 80 ml. Se separó un aceite el cual se extrajo con éter, lavó con solución salina y secó sobre Na_2SO_4 anh. Se destiló el éter y el tetrahidrofurano en Rotavapor quedando un aceite residual, el cual cristalizó de metanol. Se obtuvieron 0.70 g. con p.f. $60-64^\circ$. La muestra analítica se obtuvo por recristalización de metanol (0.55 g.) con p.f. $65-66^\circ$. ν_{max} (KBr), 1670 cm^{-1} (cetona). RMP (δ) 1.91, d (CH_3) y 5.40, c (CH), ambos con $J=7 \text{ Hz}$. P.M. calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$, 293. Encontrado: M_1^+ 292, M_2^+ 294; m/z 185, 100 % (Ar-CO^+).

5-Bromo-6-metoxi- α -sulfociano-2-propionaftona, V. - A

una solución de 1 g. de $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona en 100 ml. de etanol se agregó una solución de 4 g. de tiocianato de potasio en 3 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 hs. Se evaporó el etanol en Rotavapor y se agregaron 30 ml de agua. Después de enfriar, se obtuvo 0.8 g. de un sólido que es parcialmente soluble en éter. La fracción insoluble (0.24 g.) fundió a $163-166^\circ$ (hay abatimiento del punto de fusión al mezclarlo con el dibromo-compuesto de partida). ν_{max} (KBr) 2160 (sulfociano) y 1660 cm^{-1} (carbonilo cetónico). RMP (δ), en piridina- d_5 , 1.85, d (CH_3) y 5.67, c (CH), ambos con $J=7.5 \text{ Hz}$. P.M. calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{NSBr}$, 350. Encontrado, M_1^+ 349, M_2^+ 351, m/z 263, 100 % ($\text{Ar}_1\text{-CO}^+$) y 265, 92.7 % ($\text{Ar}_2\text{-CO}^+$).

Reacción de la $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona con

KCN. - En un matraz redondo de 1 litro se disolvieron 10 g.

de KCN en 24 ml de agua. Se enfrió la solución en hielo-agua y se aciduló hasta pH 8 con ácido acético (7.5 ml.). Se retiró del baño y se agregaron 800 ml de EtOH y 10 g. de $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona. La solución, que toma color amarillo, se calentó a reflujo, con agitación magnética, durante 2 hs.

Se enfrió a temperatura ambiente y luego en baño de hielo-agua, formándose un sólido que se filtró. Se obtuvieron 3.02 g. de un polvo amarillo oscuro que funde a 165-168° (Fracción "A").

Al filtrado de la reacción se le agregaron 400 ml. de agua y se concentró en un evaporador rotatorio, al alto vacío, obteniendo 5.10 g. de un polvo amarillo con p.f. 87-104° (Fracción "B").

A la fracción "A" se le agregaron 300 ml. de metanol y se hirvió para disolver. Se filtró en caliente por papel filtro de poro fino para eliminar un polvo fino, insoluble, de color naranja (0.1 g.) que funde arriba de 300°. El filtrado se enfrió en hielo-agua, formándose un sólido cristalino que se filtró. Se obtuvieron 2.30 g. en forma de agujas pequeñas color crema, con p.f. 170-171°. De las aguas madres, concentradas en Rotavapor, se obtuvieron 260 mg adicionales con p.f. 169-170°. Este compuesto se identificó como (Z)-2-ciano-2-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, VII. ν_{\max} (KBr) 2235 cm^{-1} (CN). RMP (δ) 1.81, d (CH_3) y 3.45, c (CH),

ambos con $J=6$ Hz. P. M. calc. para $C_{15}H_{12}O_2NBr$, 318. Encontrado: M_1^+ 317, 38 %, M_2^+ 319, 37 %, m/z 273.3, 100 % y 275.3, 98.9 % (6-bromo-3-ciano-7-metoxi-benzotropilio, ^{79}Br y ^{81}Br).

La fracción "B" (vide supra) se disolvió parcialmente en éter; la fracción insoluble (1.01 g. de cristales color crema) fundió a $148-158^\circ$. Recristalizado de etanol fundió a $162-163^\circ$. Su espectroscopía (IR y RMP) indica que se trata de la α -acetoxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, VIII. ν_{max} (KBr) 1733 (éster) y 1684 cm^{-1} (Ar-CO). RMP (δ) 1.55, d, $J=7$ (CH_3); 2.14, s (CH_3 -COO) y 6.05, c, $J=7$ (CH) P.M. calc. para $C_{16}H_{15}O_4Br$, 351. Encontrado, M_1^+ 350 y M_2^+ 352; m/z 263, 100 % y 265, 80 % (Ar-CO $^+$).

La fracción soluble en éter (separación anterior) se evaporó a sequedad en Rotavapor, obteniendo 3.35 g. de un sólido amarillo con punto de fusión $73-78^\circ$ que no pudo purificarse por cristalización fraccionada. Sin embargo, los componentes de la mezcla (1.5 g.) se separaron mediante cromatografía relámpago (flash chromatography). Se utilizó una columna de 5 cm. de diámetro cargada en seco con Silicagel 60 (0.040-0.063 mm) hasta una altura de 14 cm. Como eluyente se usó una mezcla de Benceno 85-AcOEt 15, recogiendo fracciones de 30 ml. c/u. Se obtuvieron 1.14 g. de cristales amarillos con p.f. $98-101^\circ$. Su espectroscopía indica que se trata del (E)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, IX. ν_{max} (KBr) 2240 cm^{-1} (CN). RMP (δ) 1.18, d (CH_3) y 3.92, c (CH) ambos con $J=6$ Hz. P.M. calc. para $C_{15}H_{12}O_2NBr$, 318. Encontrado, M_1^+ 317, 39 %, M_2^+ 319, 37 %, m/z 273.3, 100 % y 275.3, 98.9 % (6-bromo-3-ciano-7-metoxi-benzotropilio, ^{79}Br y ^{81}Br).

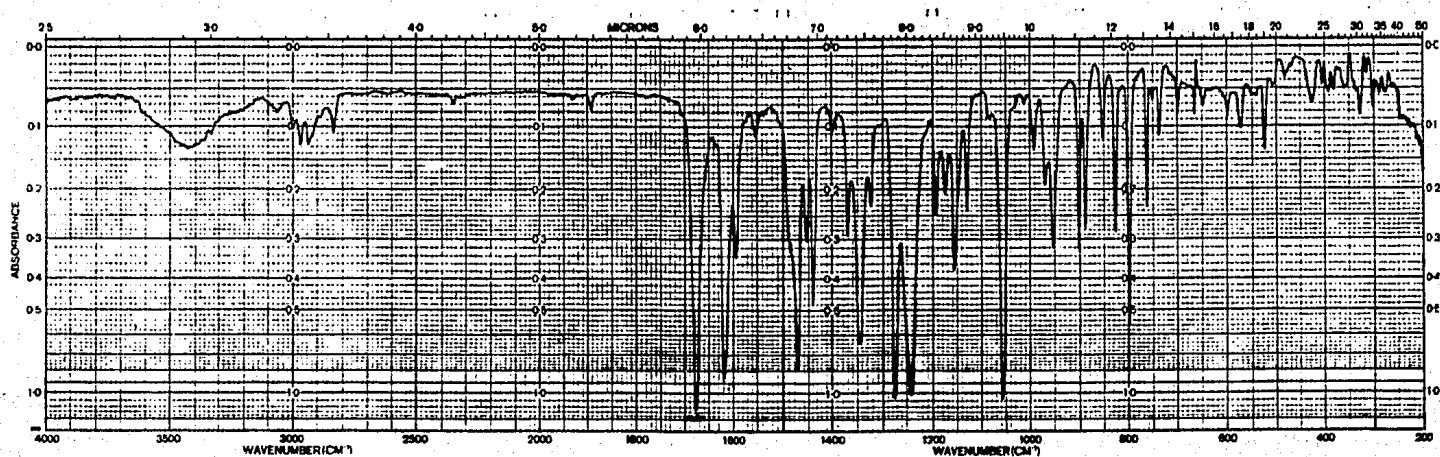
M_2^+ 319, 40 %; m/z 273.0, 100 % y 275.0, 98.9 % (6-bromo-3-ciano-7-metoxi-benzotropilio, ^{79}Br y ^{81}Br).

(Z)-2(Imino-carbometoxi)-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, XII.- Se disolvió 1 g. del ciano-epóxido VII, en 700 ml. de metanol R.A., calentando para disolver y dejando enfriar a temperatura ambiente. Se agregó 1 g. de KCN finamente pulverizado, se tapó el matraz y se dejó en repo durante 8 días. Se evaporó en Rotavapor al alto vacío, a temperatura ambiente. Se agregaron 150 ml de éter y 50 ml de agua fría y se separaron las fases en un embudo de separación. La fracción acuosa se extrajo con 50 ml. de éter, se juntaron las fracciones etéreas y se lavó con agua (3x40 ml.) hasta pH neutro. Se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó en Rotavapor al vacío de la trompa de agua. Se obtuvieron 1.07 g. de polvo amarillo verdoso con p.f. 88-93°. Se cristalizó de metanol, eliminando 20 mg. de polvo gris insoluble. Se filtraron 750 mg. con p.f. 99-110°. Una recristalización de éter-hexano elevó el p.f. a 104-105° (630 mg.). ν_{max} (KBr) 3312 (NH) y 1655 cm^{-1} (imino-éster). RMP (δ) 1.41, d (CH_3) y 3.41, c (CH), ambos con J=6; 3.86, s y 4.02, s (metoxilos). P.M. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBr}$, 350. Encontrado: M_1^+ 349, M_2^+ 351; m/z 263, 100 % ($\text{Ar}_1\text{-CO}^+$) y 265, 94.7 % ($\text{Ar}_2\text{-CO}^+$).

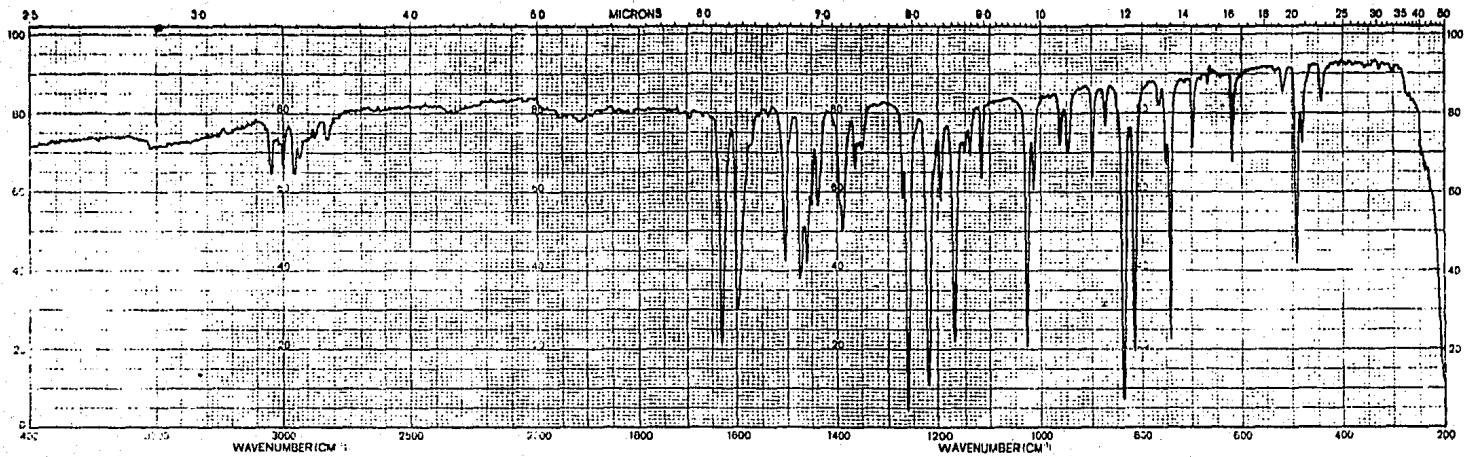
(E)-2(Imino-carbometoxi)-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, XIII.- Se preparó de manera similar a la del isómero anterior. A partir de 1 g. de ciano-epóxido IX, se

obtuvieron 0.66 g. de cristales pequeños amarillo claro, con p.f. 137-138°. ν_{\max} (KBr) 3295 (NH) y 1665 cm^{-1} (imino-éster). RMP (δ) 1.04, d (CH_3) y 3.41, c (CH), ambos con $J=6$; 3.77, s y 4.01, s (metoxilo). P.M. calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBr}$, 350. Encontrado: M_1^+ 349, M_2^+ 351; m/z 263, 100% ($\text{Ar}_1\text{-CO}^+$) y 265, 94.5% ($\text{Ar}_2\text{-CO}^+$).

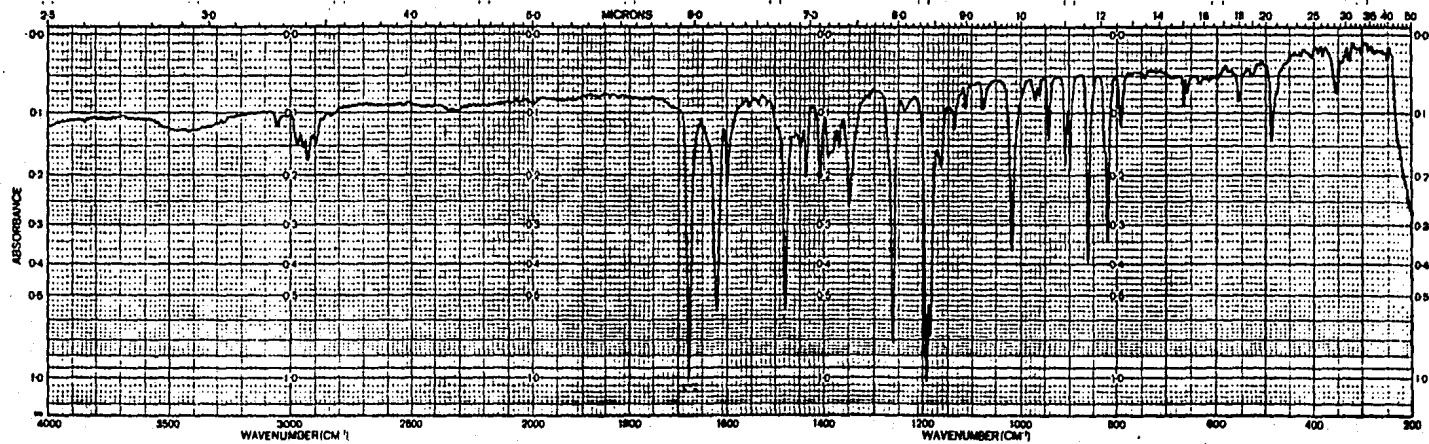
ESPECTROGRAMAS



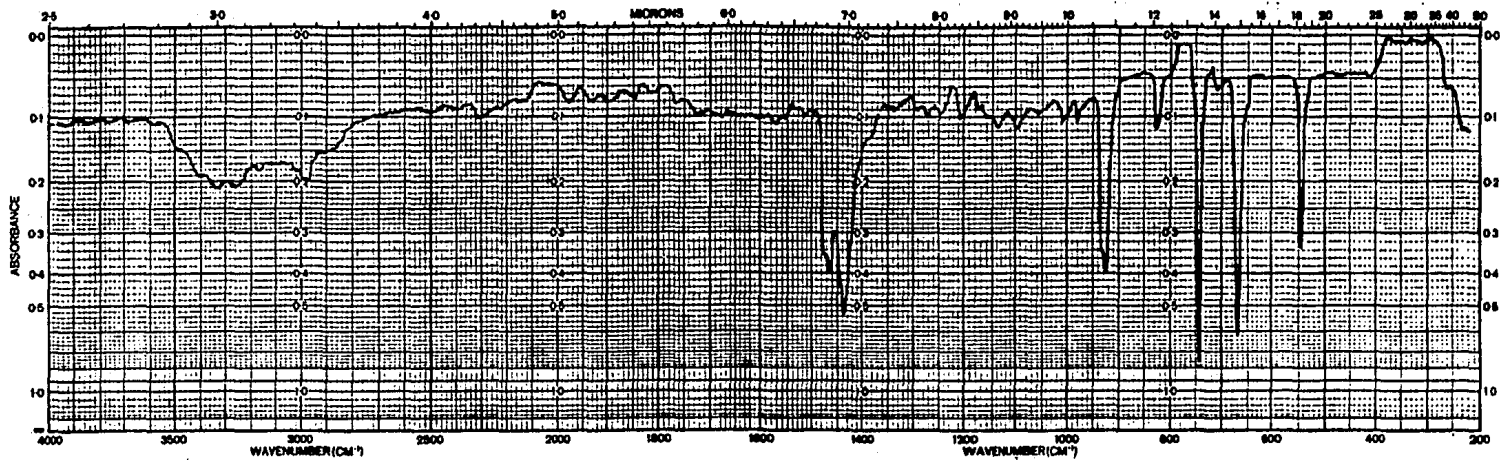
α , 5-Dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, I.



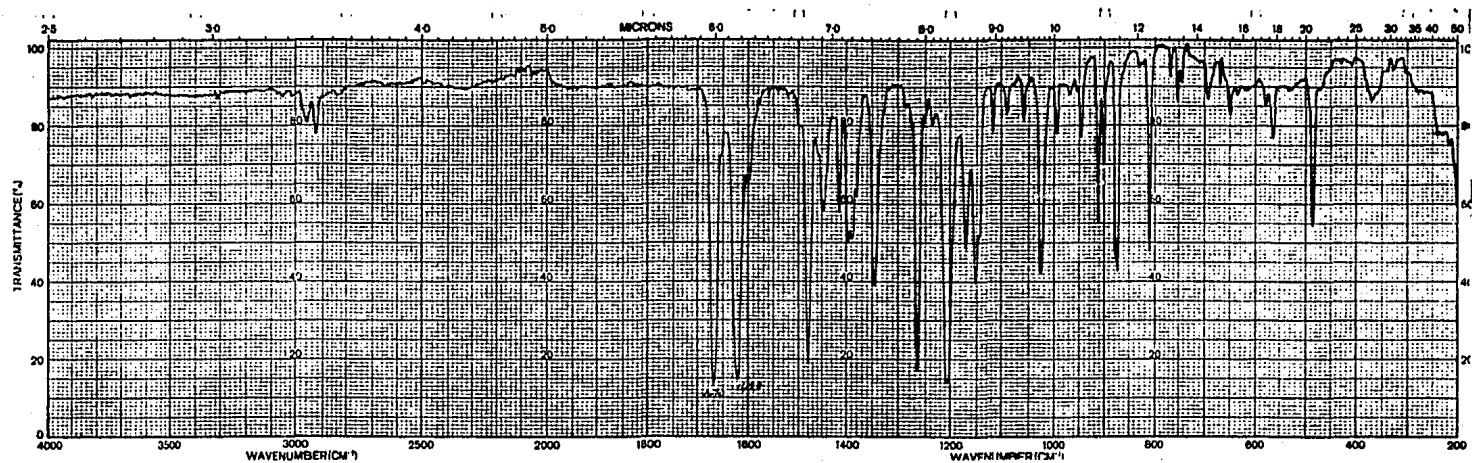
Nerolina:
2-Metoxi-naftaleno, II.



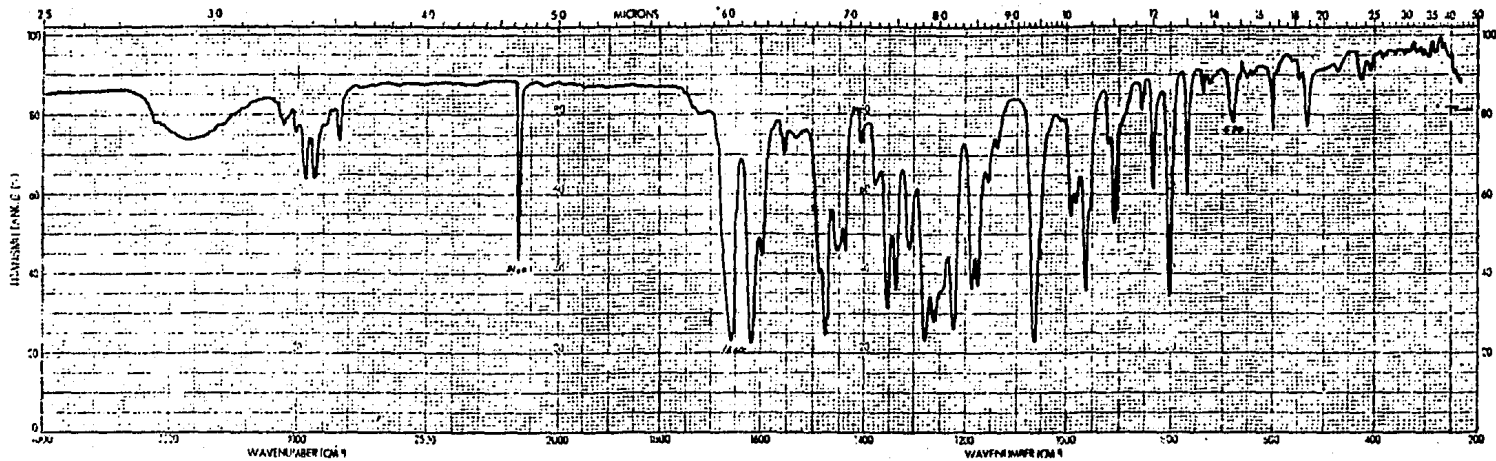
6-Metoxi-2-propionafona, III.



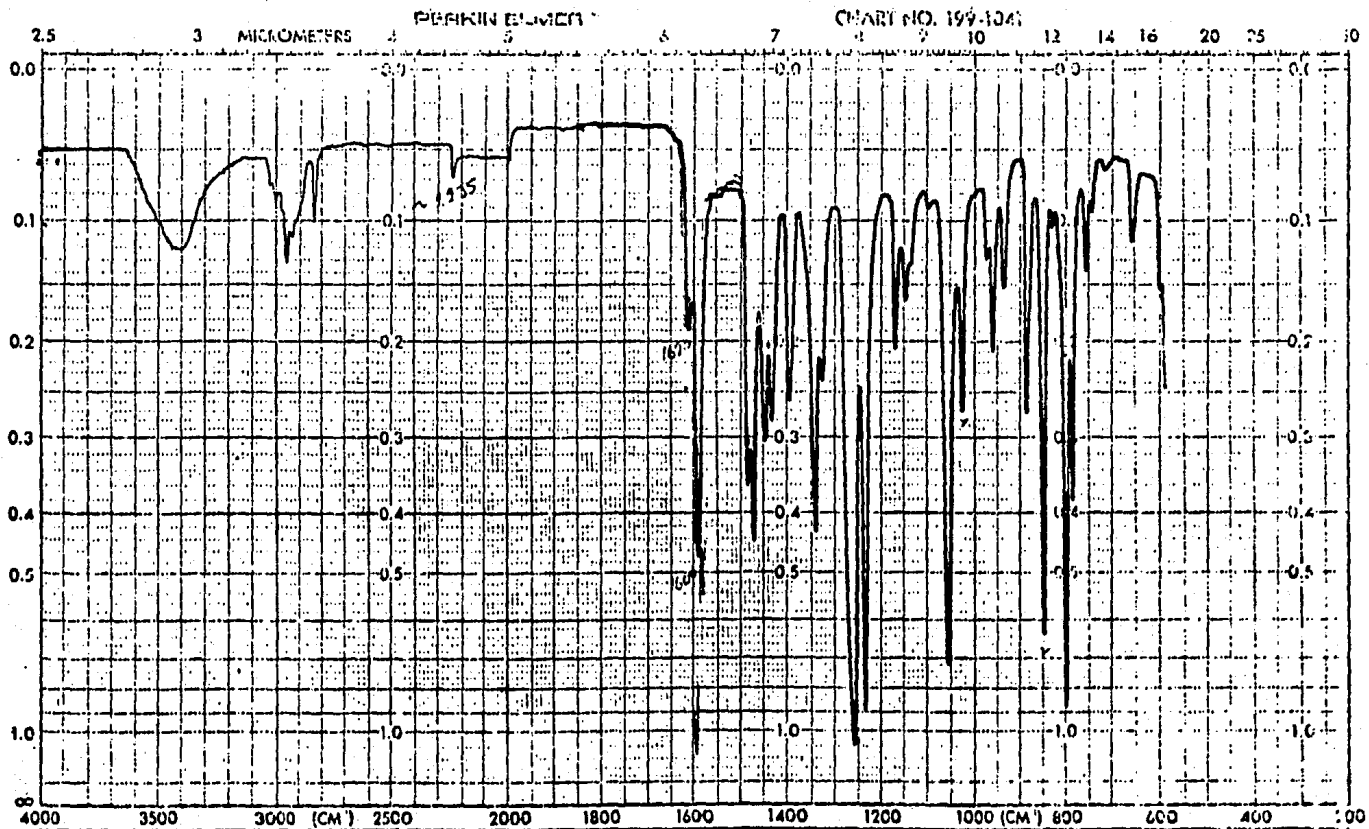
Tribromuro de fenil-trimetil-amonio
(PTT).



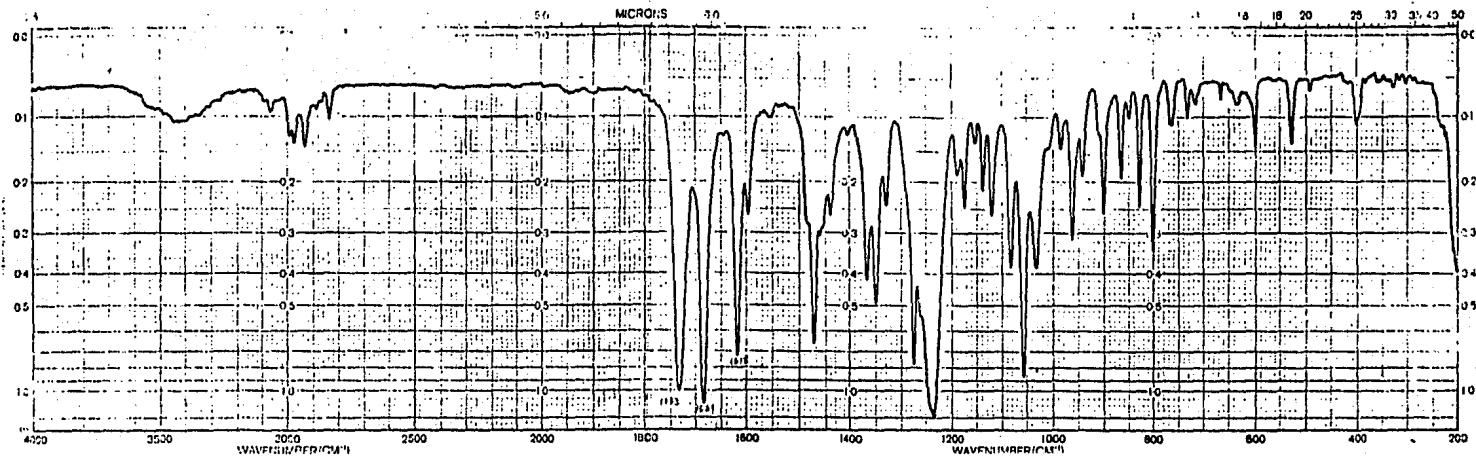
α -Bromo-6-metoxi-2-propionafena, IV.



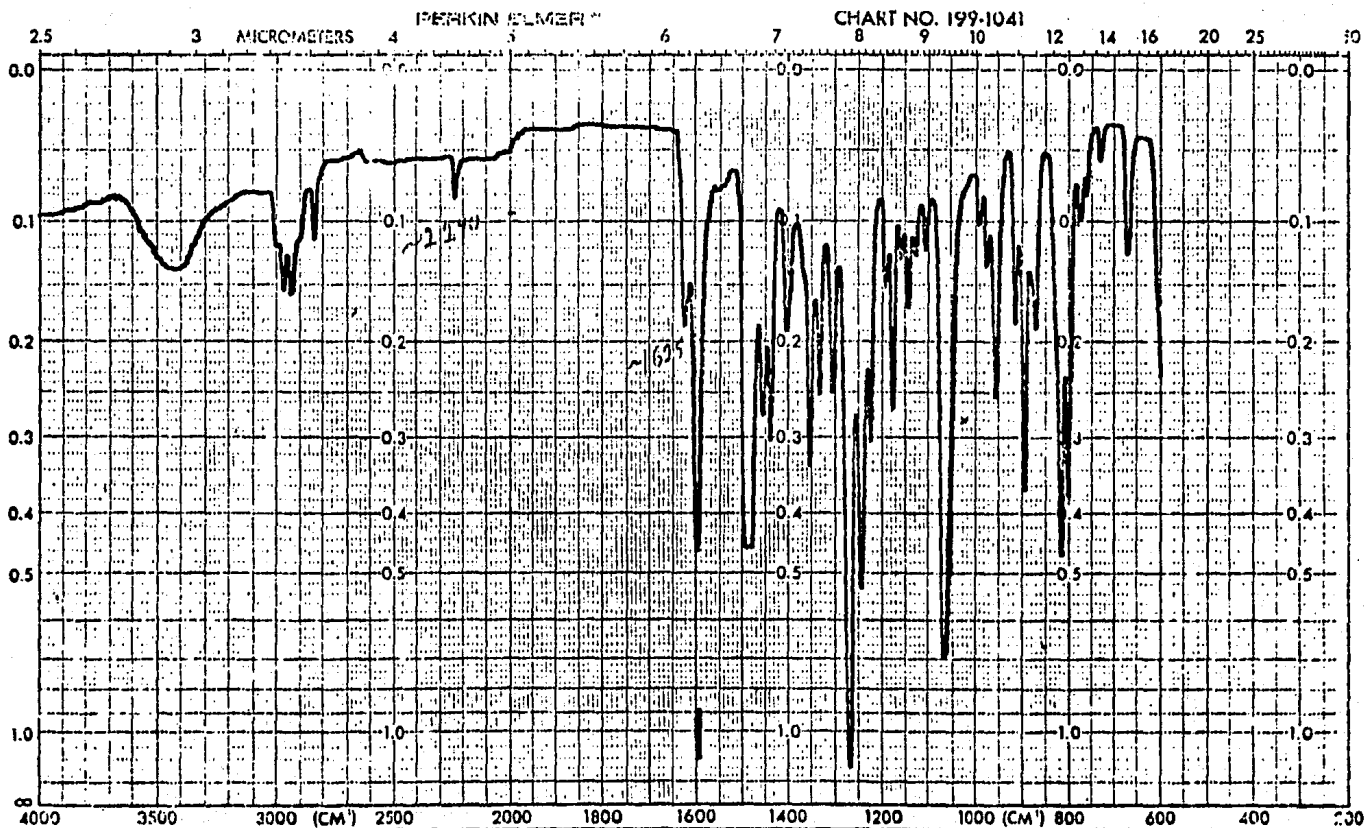
5-Bromo-6-metoxi- α -sulfociano-2-propionaftona, V.



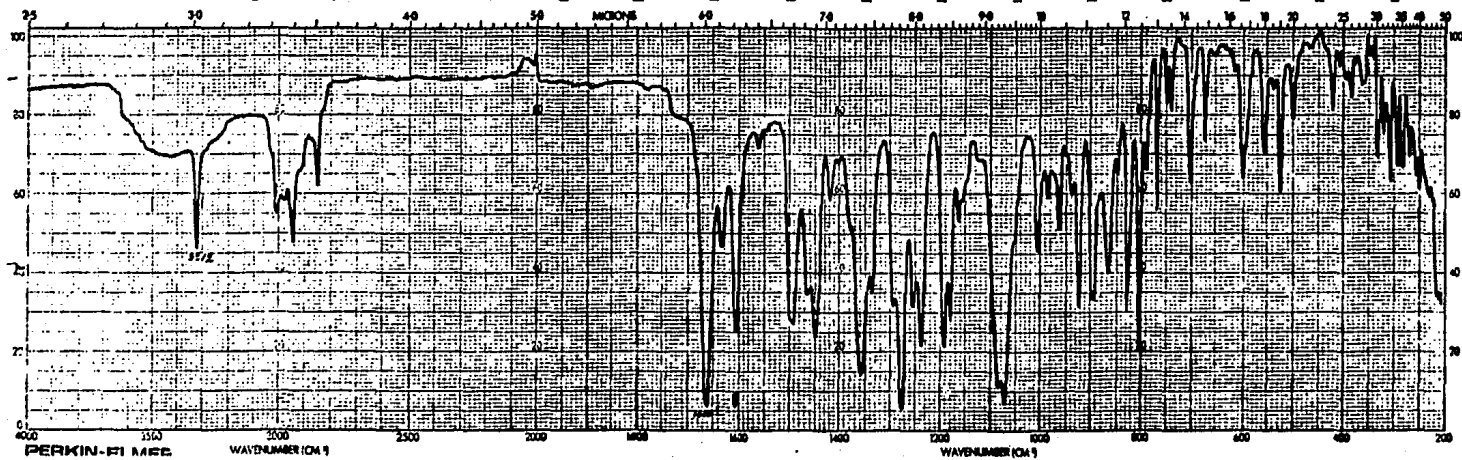
(Z)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, VII.



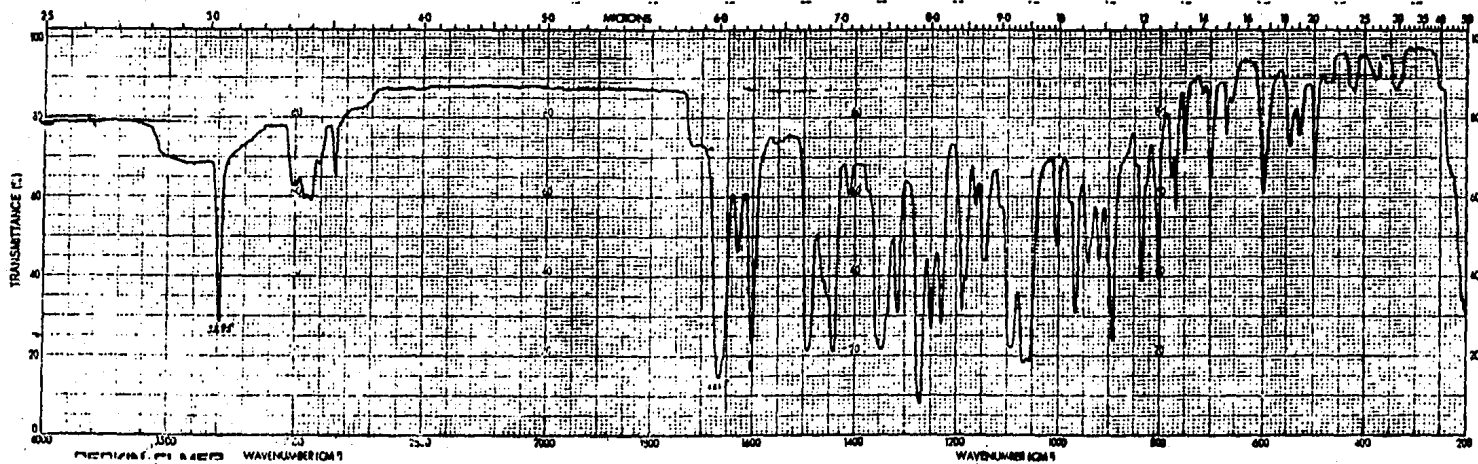
α -Acetoxy-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, VIII.



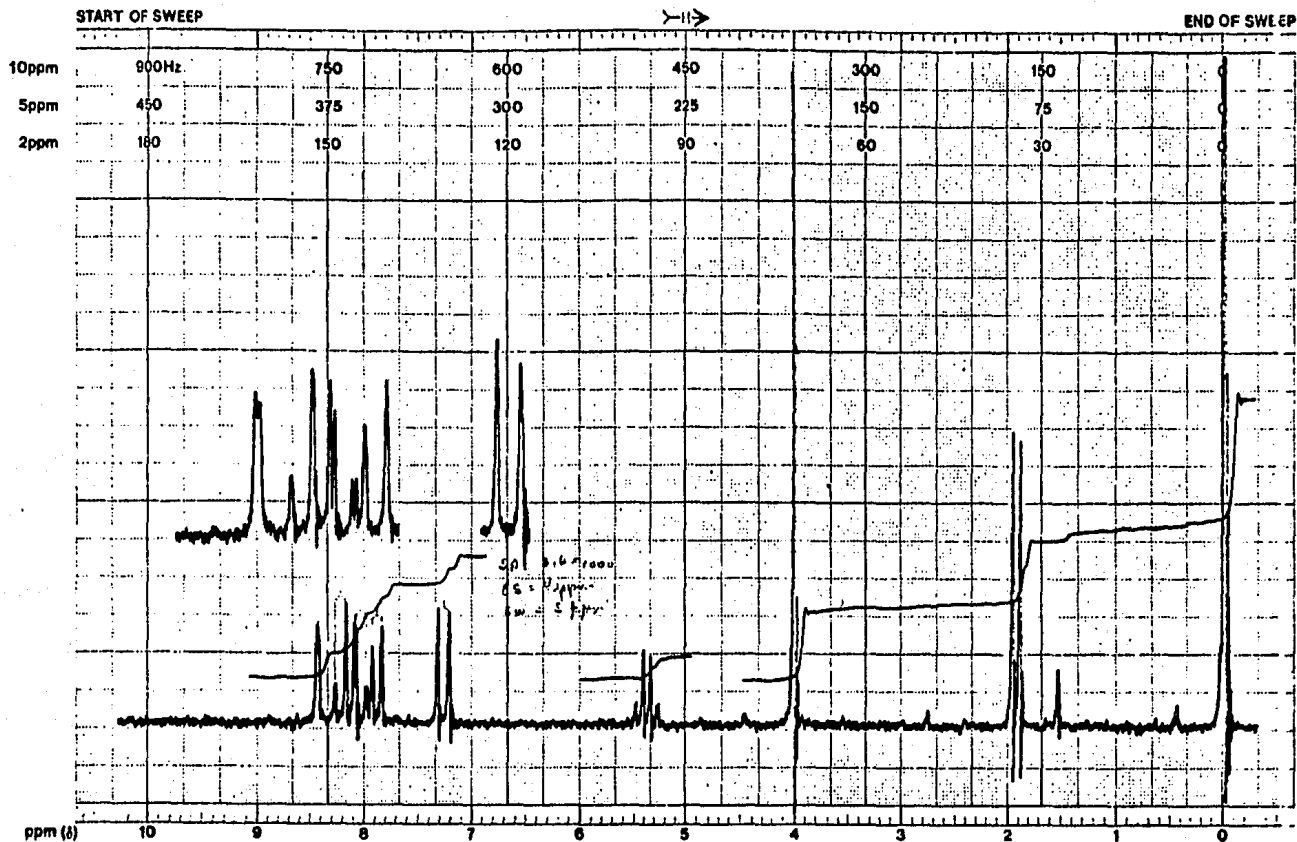
(E)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, IX.



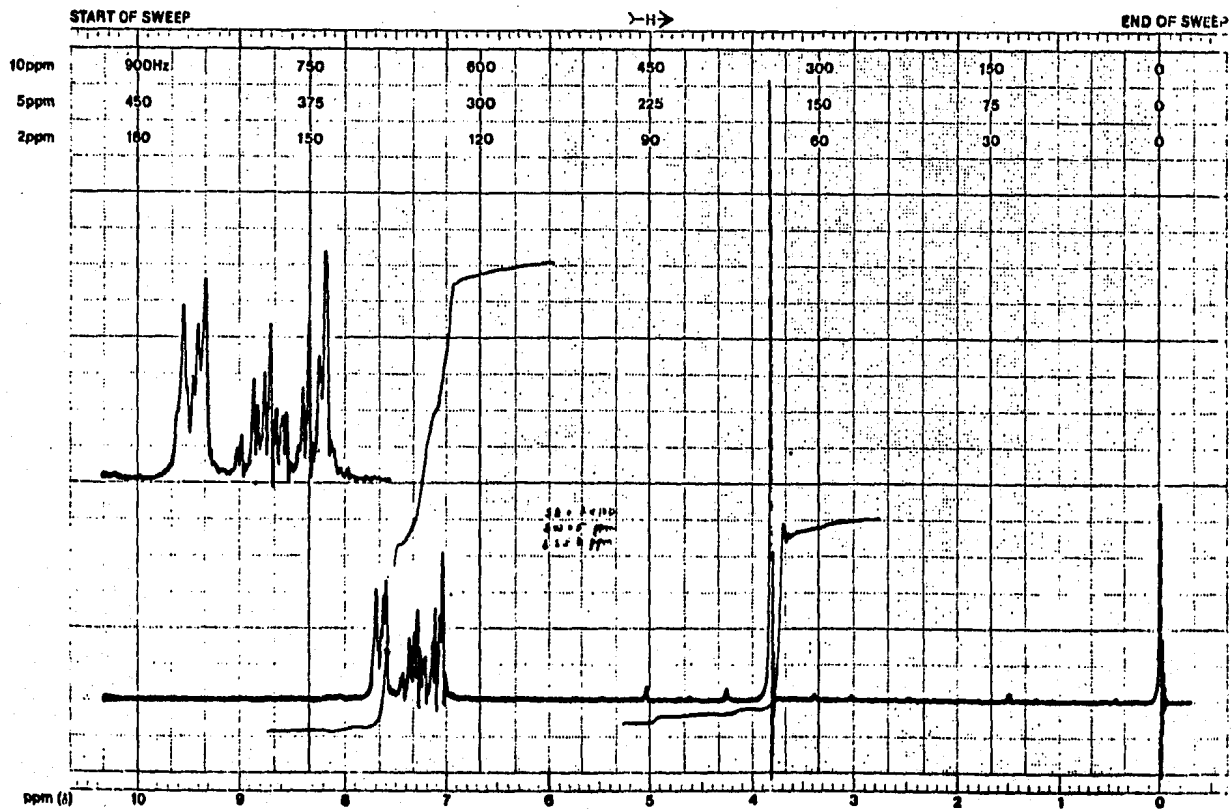
(Z)-2(Imino-carbomethoxy)-2(5-bromo-6-methoxy-2-naftil)-3-metil-oxirano, XII.



(E)-2(Imino-carbonetoxi)-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, XIII.

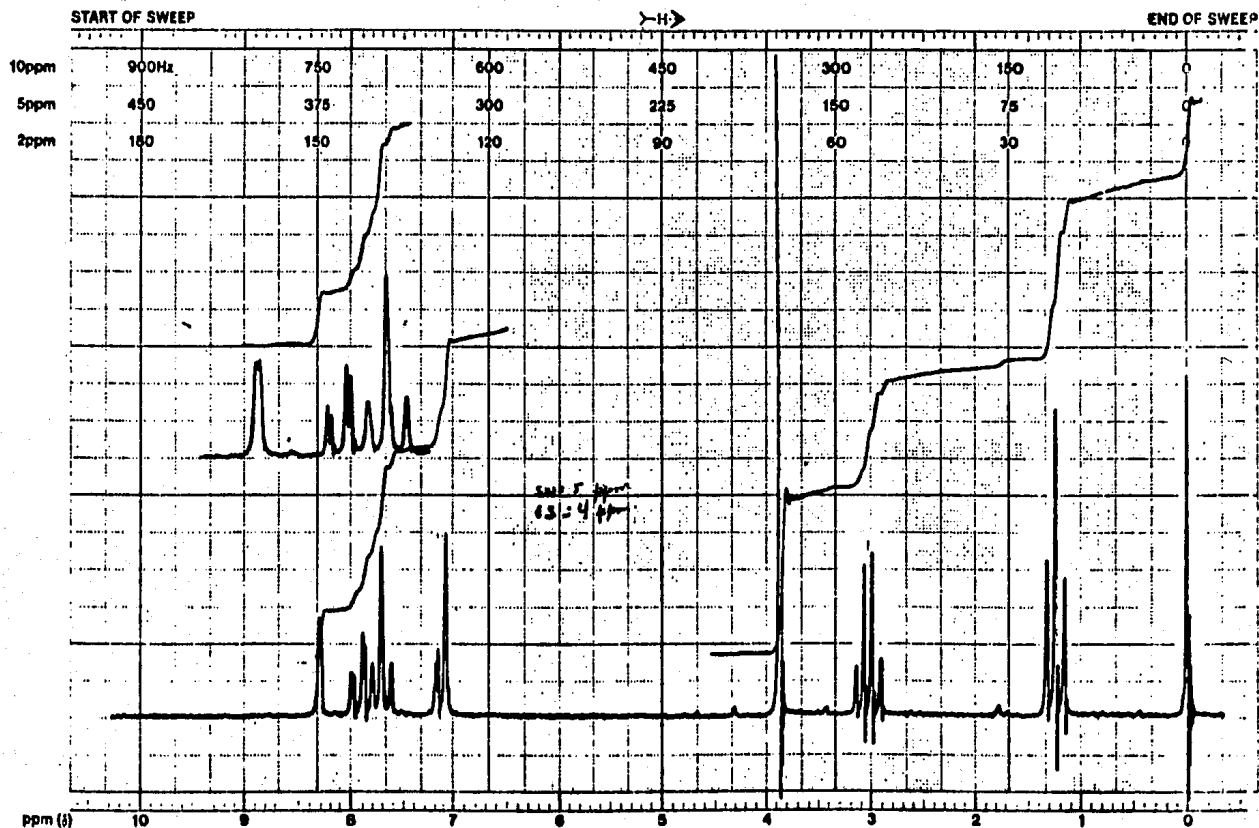


α ,5-Dibromo-6-metoxi-2-propionafona, I.



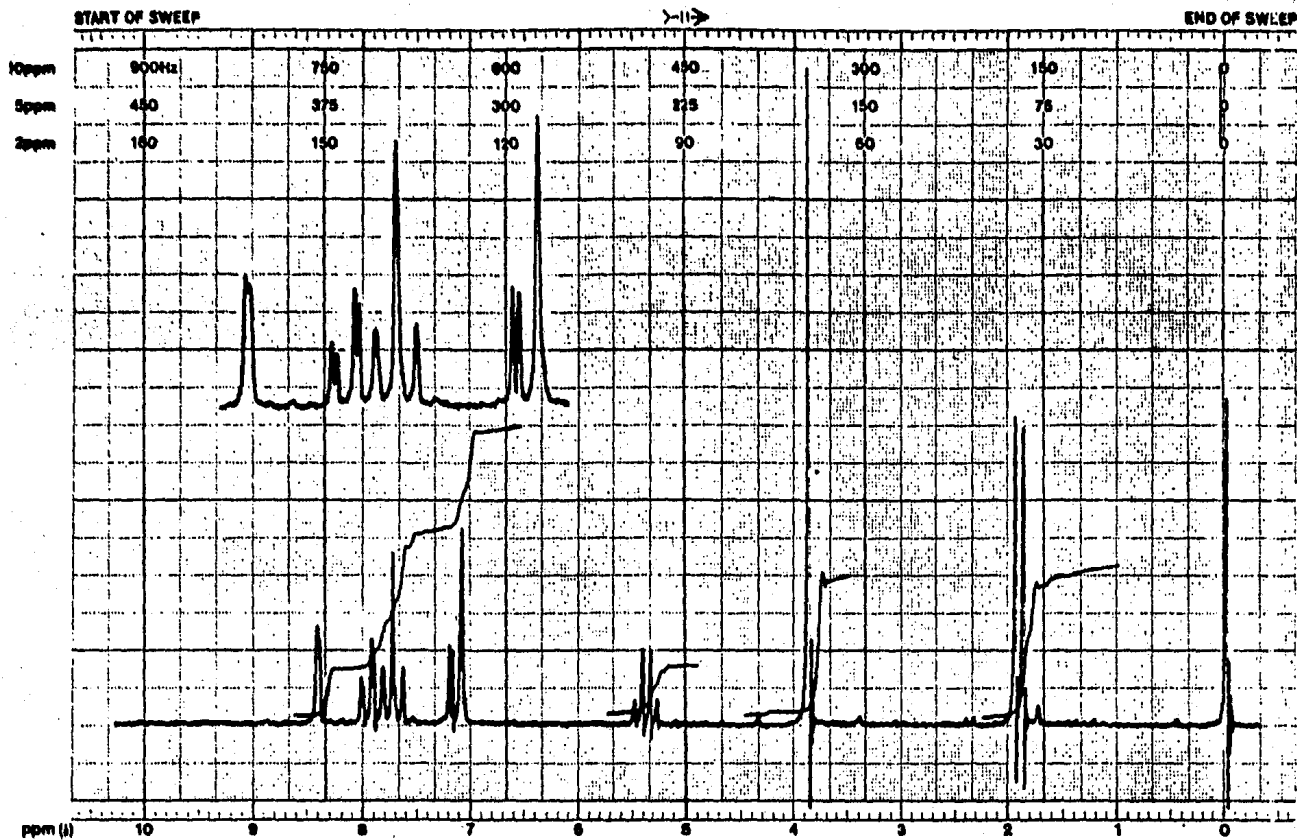
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Nerolina:
2-Metoxi-naftaleno, II.



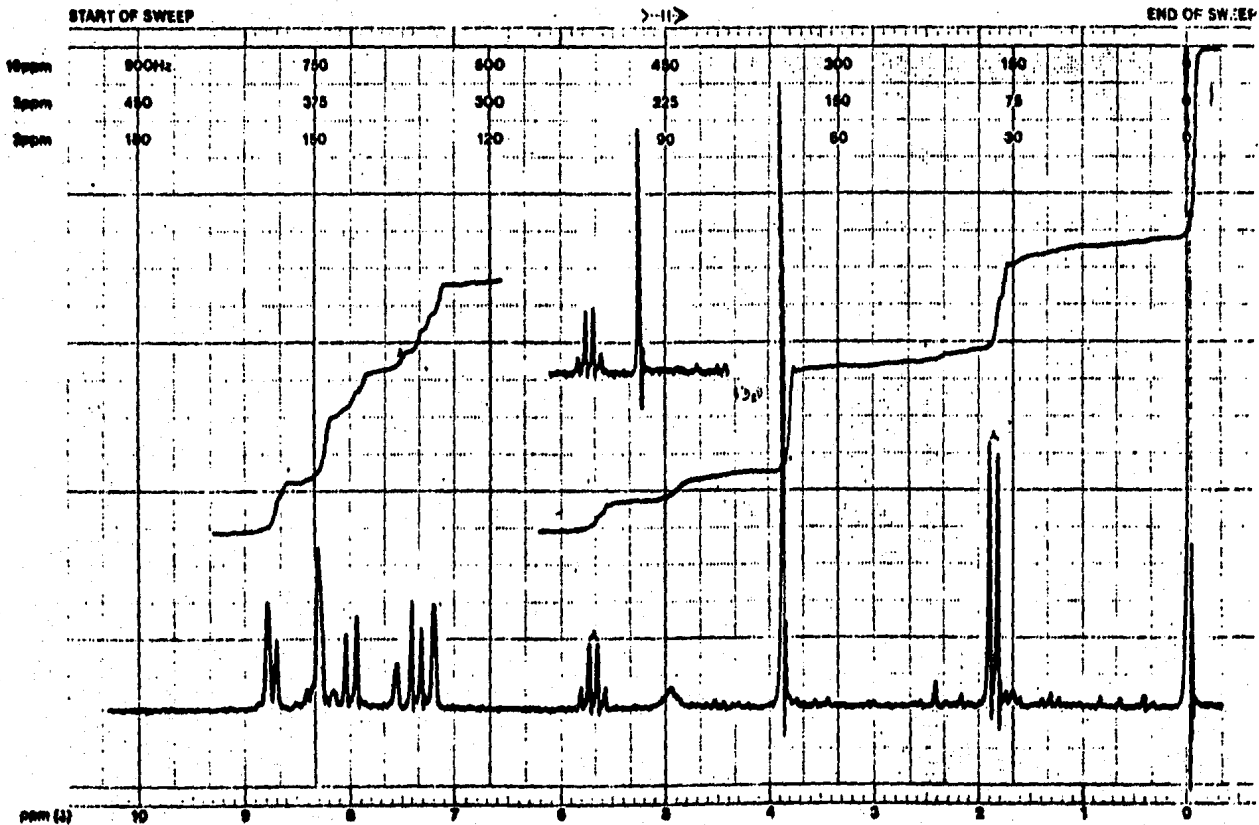
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

6-Metoxi-2-propionafona, III.



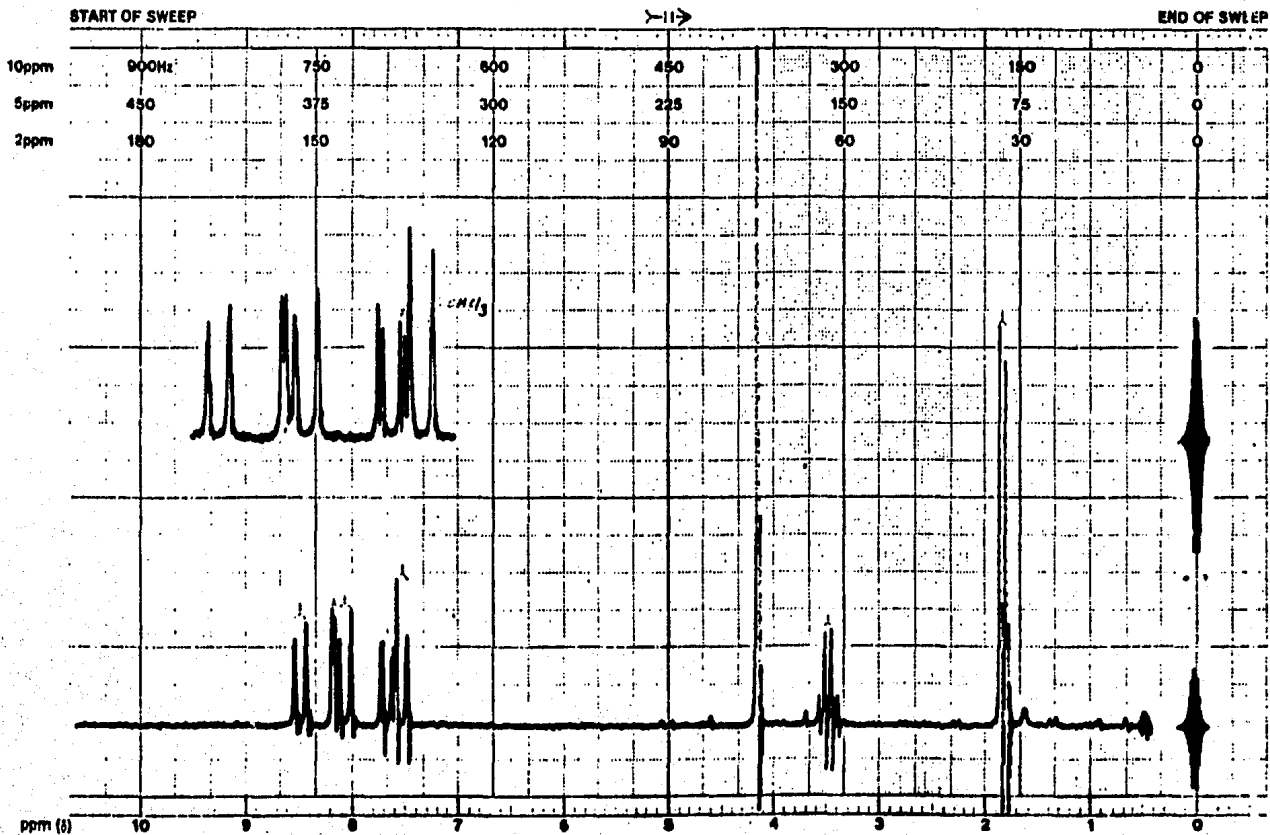
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

α -Bromo-6-metoxi-2-propionafona, IV.



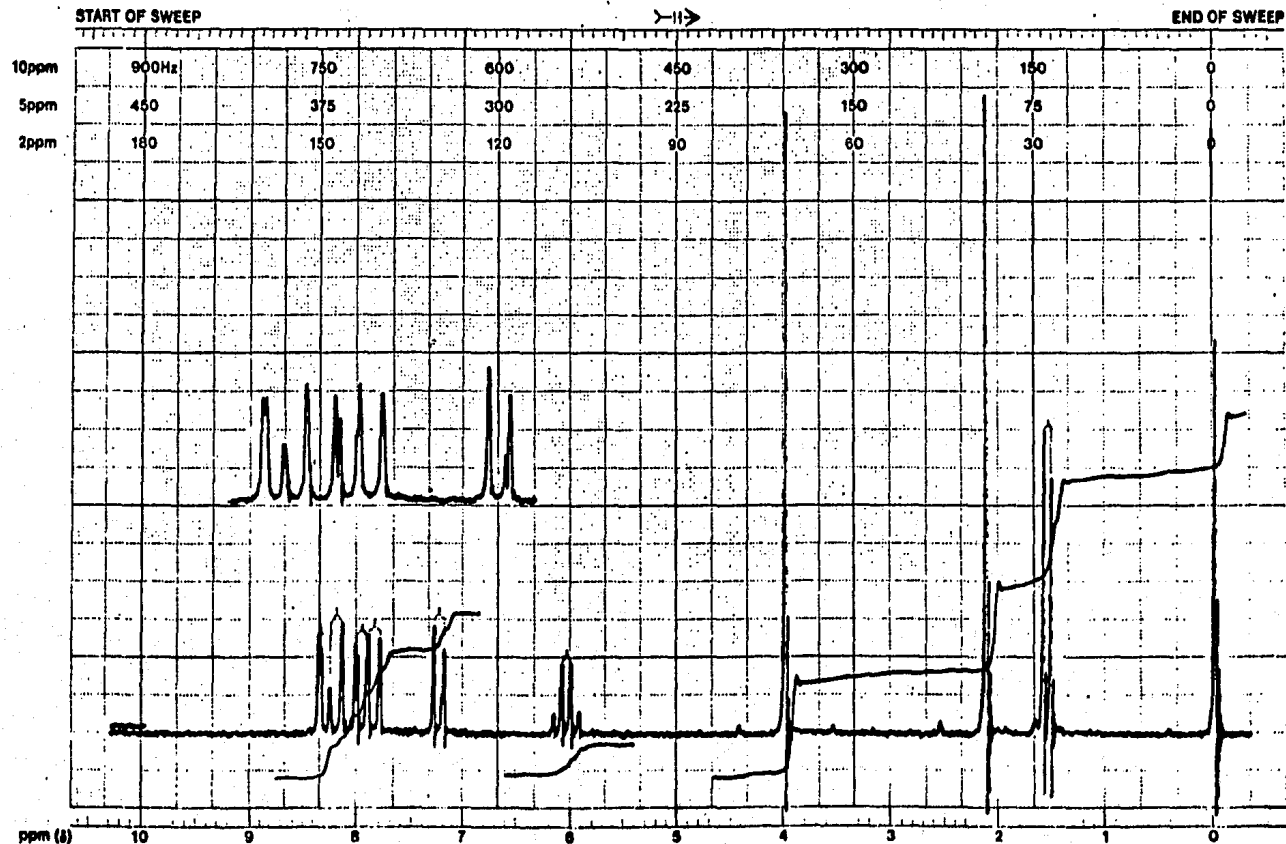
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

5-Bromo-6-metoxi- α -sulfociano-2-propionafena, V.



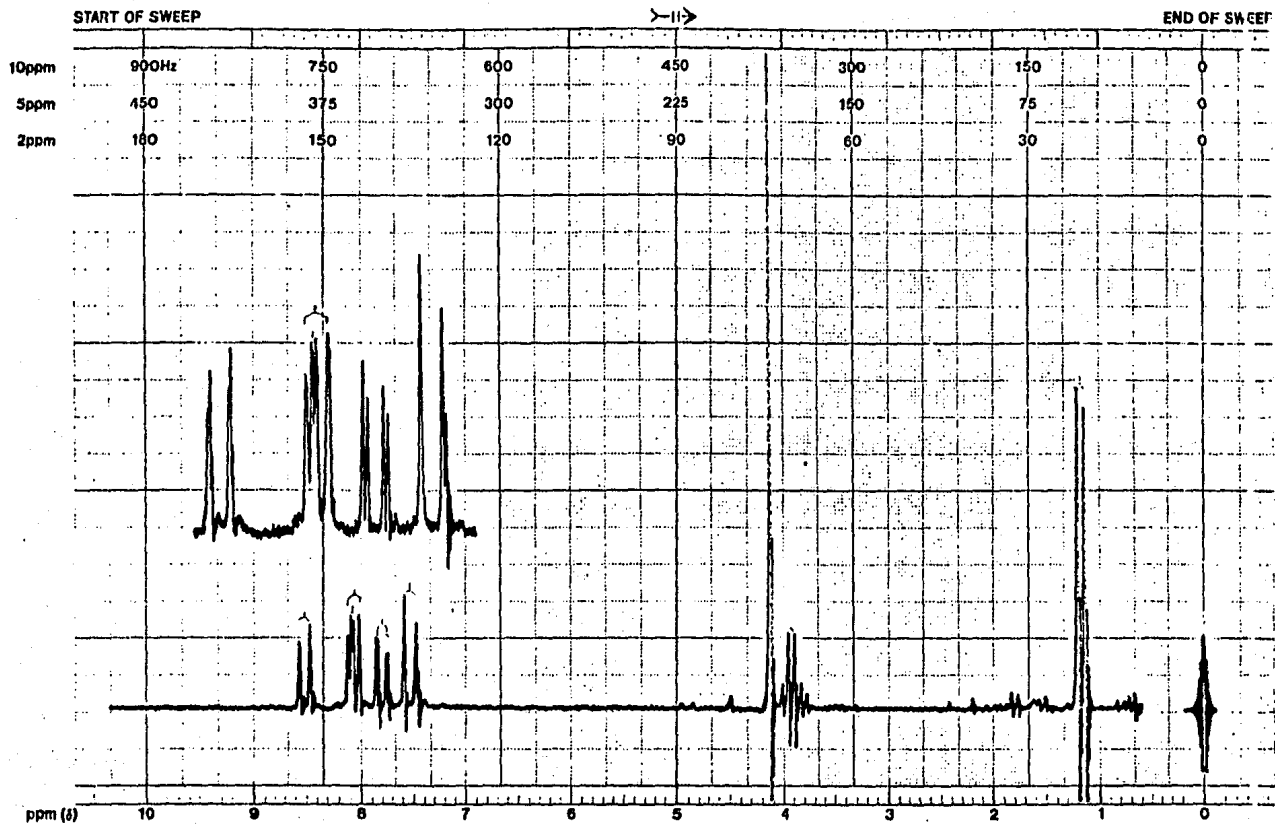
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

(Z)-2-ciano-2-(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, VII.



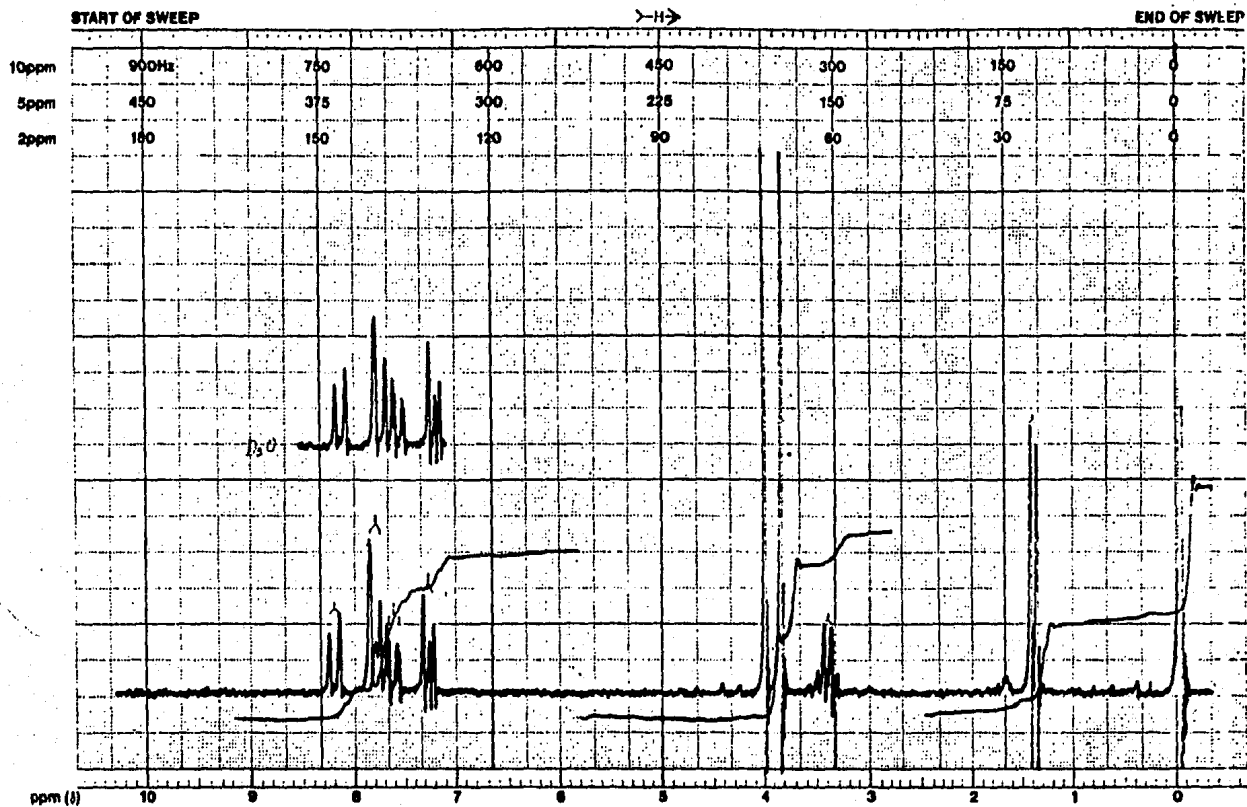
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

α -Acetoxy-5-bromo-6-methoxy-2-propionafona, VIII.



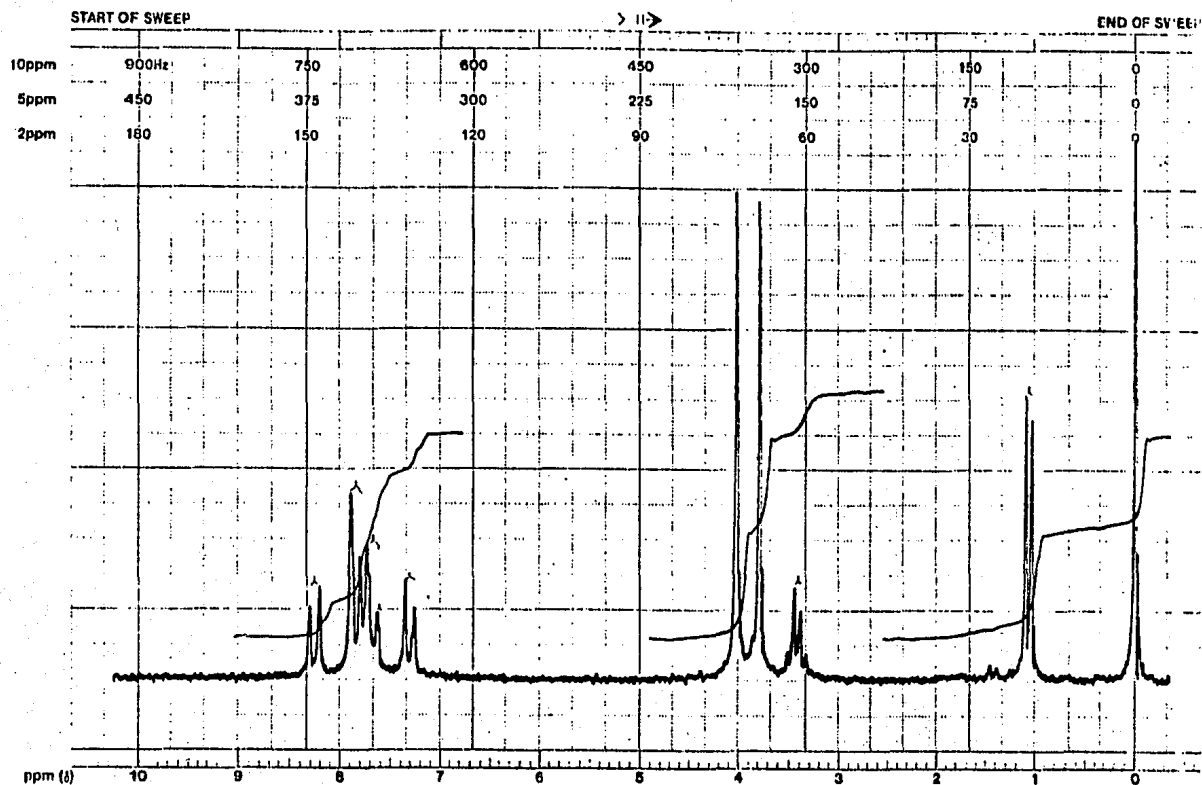
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

(E)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, IX.



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

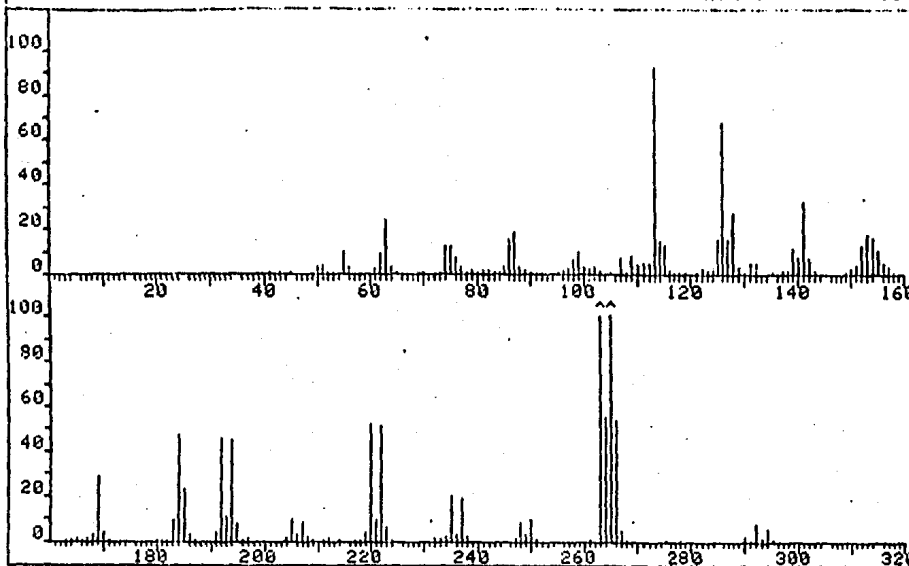
(2)-2(Imino-carbomethoxy)-2(5-bromo-6-methoxy-2-naftil)-3-metil-oxirano, XII.



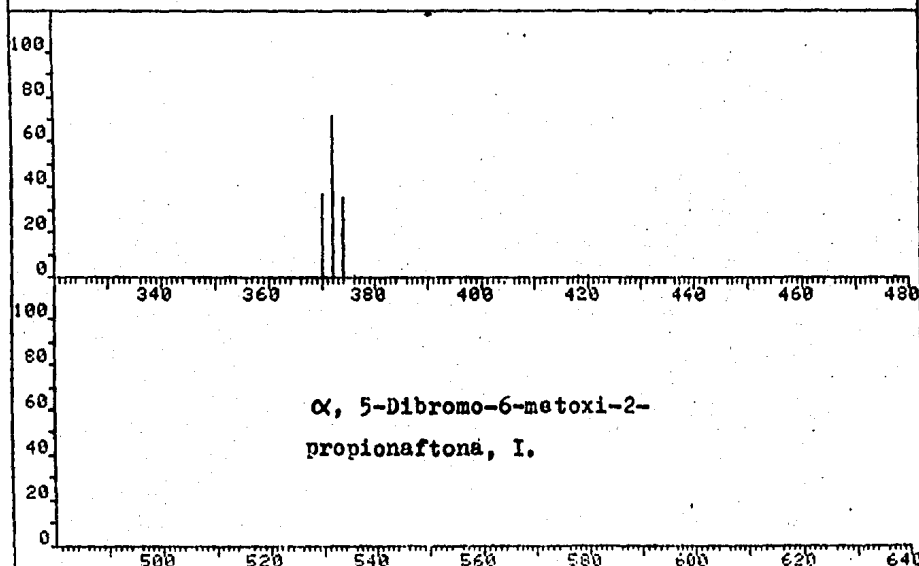
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

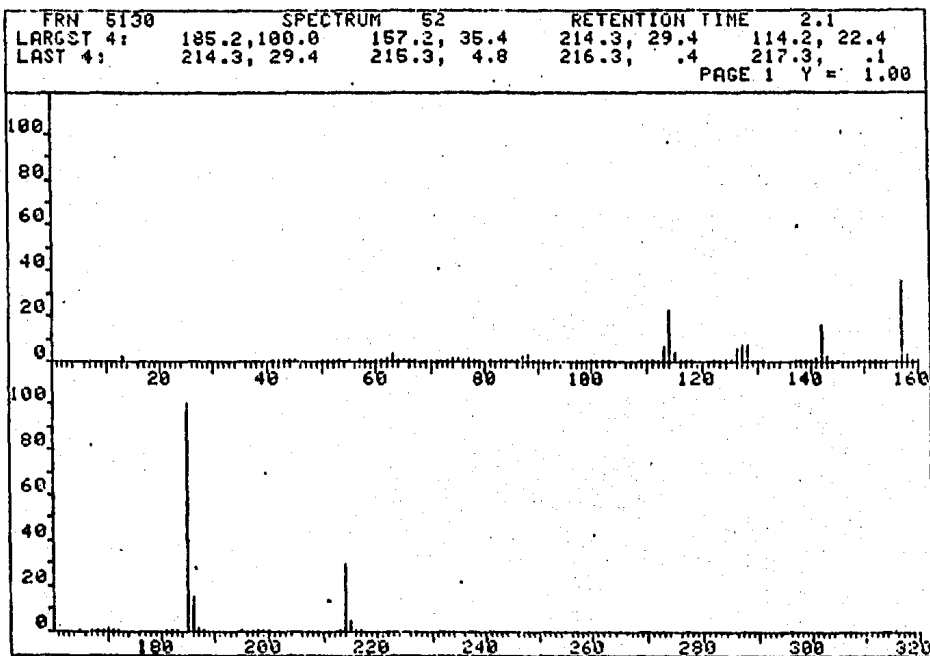
(E)-2(Imino-carbomethoxy)-2(5-bromo-6-methoxy-2-naftil)-3-metil-oxirano, XIII.

FRN 5131	SPECTRUM 115		RETENTION TIME 4.5	
LARGST 4:	263.1, 100.0	265.1, 95.8	113.1, 23.2	372.1, 17.9
LAST 4:	374.1, 8.9	376.1, .2	418.0, .1	420.0, .1
PAGE 1 Y = 4.00				

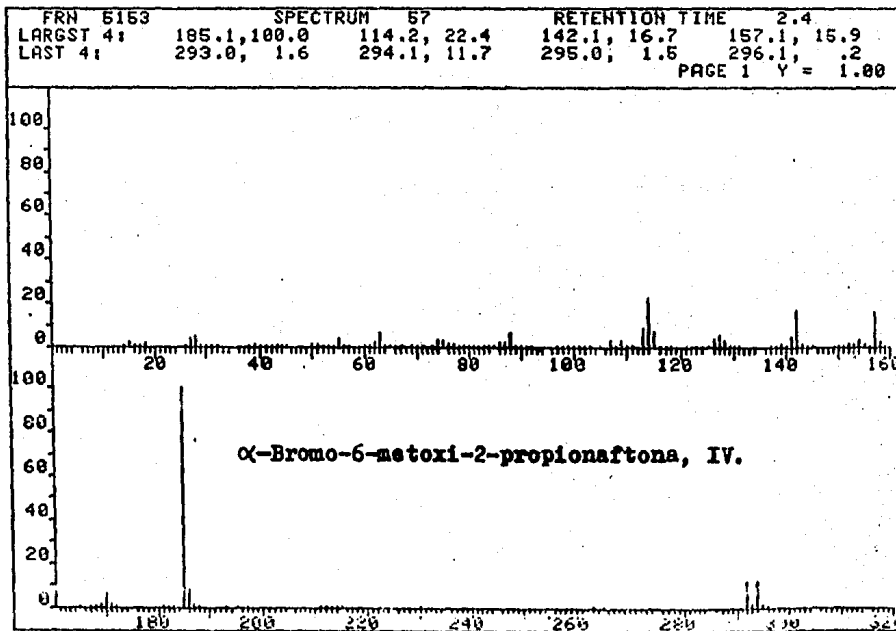
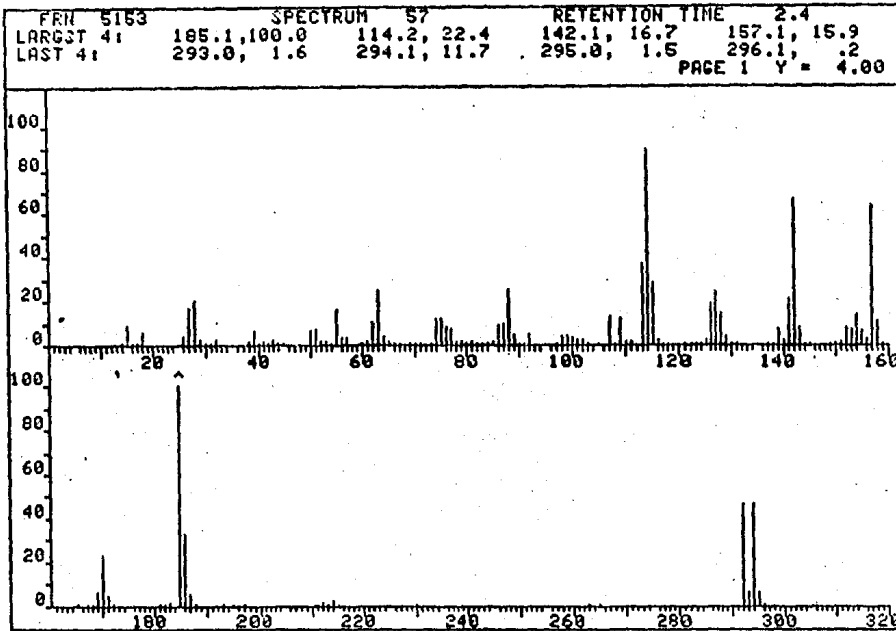


FRN 5131	SPECTRUM 115		RETENTION TIME 4.5	
LARGST 4:	263.1, 100.0	265.1, 95.8	113.1, 23.2	372.1, 17.9
LAST 4:	374.1, 8.9	376.1, .2	418.0, .1	420.0, .1
PAGE 2 Y = 4.00				

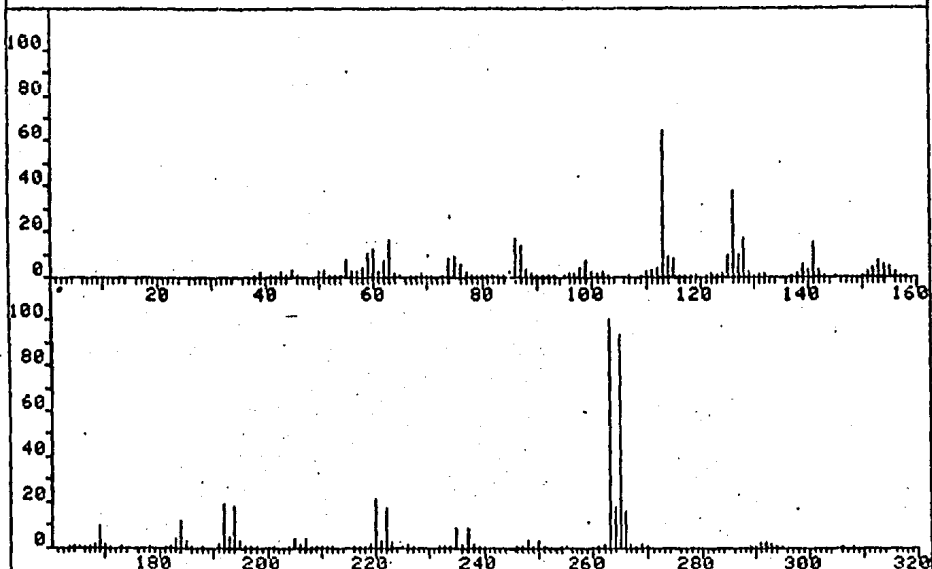




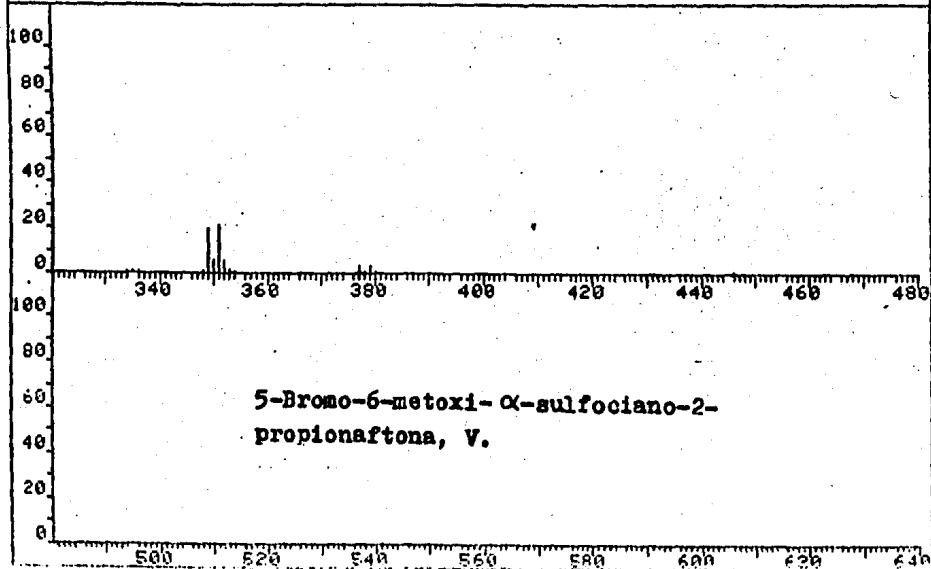
6-Metoxi-2-propionaftona, III.



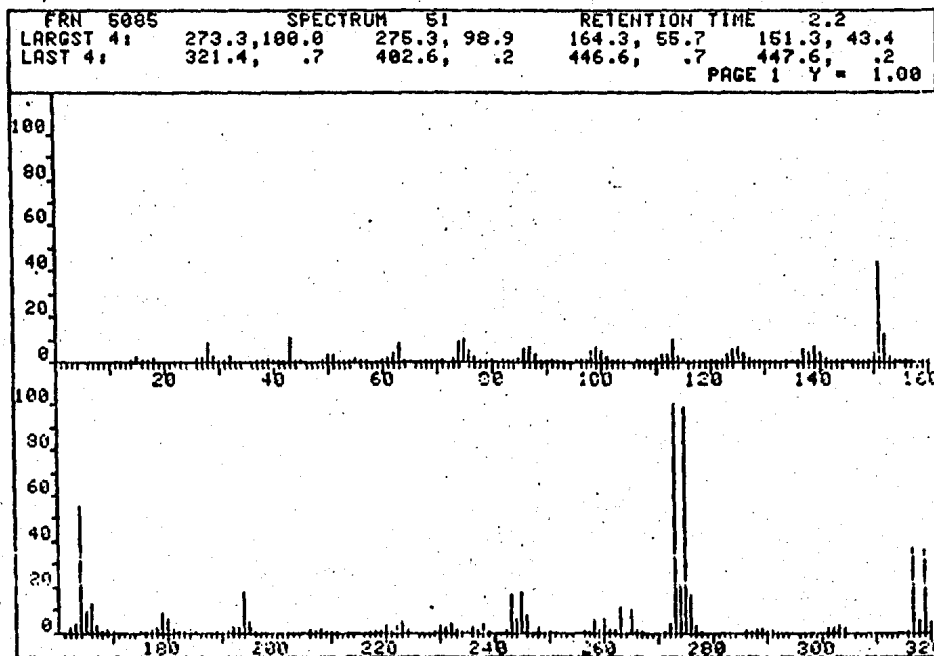
FRN 5011	SPECTRUM 55		RETENTION TIME 2.3	
LARGST 4:	263.0, 100.0	265.0, 92.7	113.0, 64.8	126.1, 38.1
LAST 4:	378.1, .8	379.1, 3.5	380.1, .6	446.2, .4
				PAGE 1 Y = 1.00



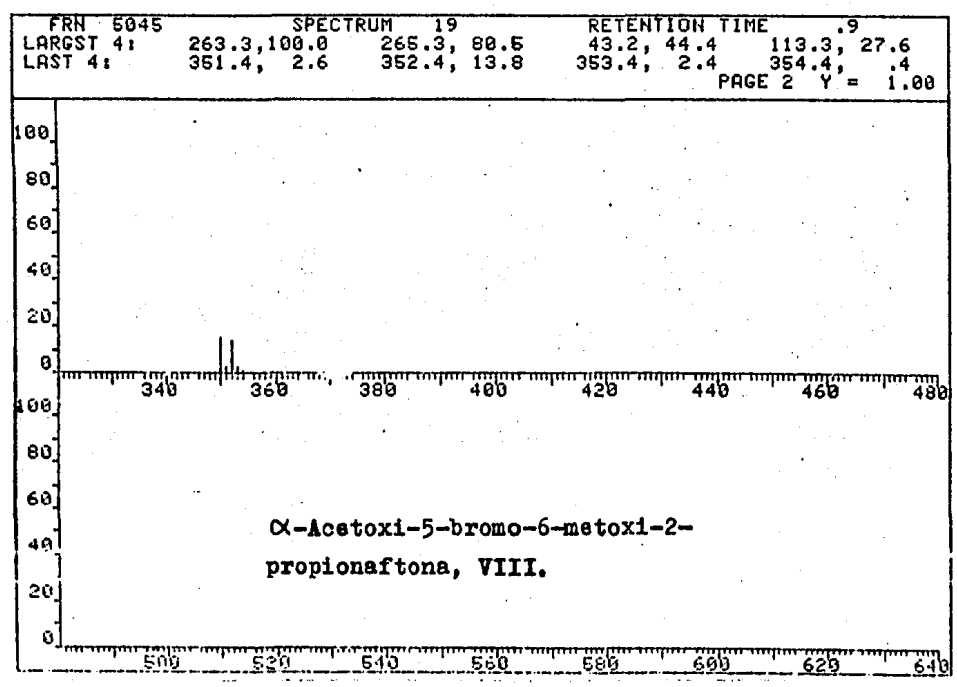
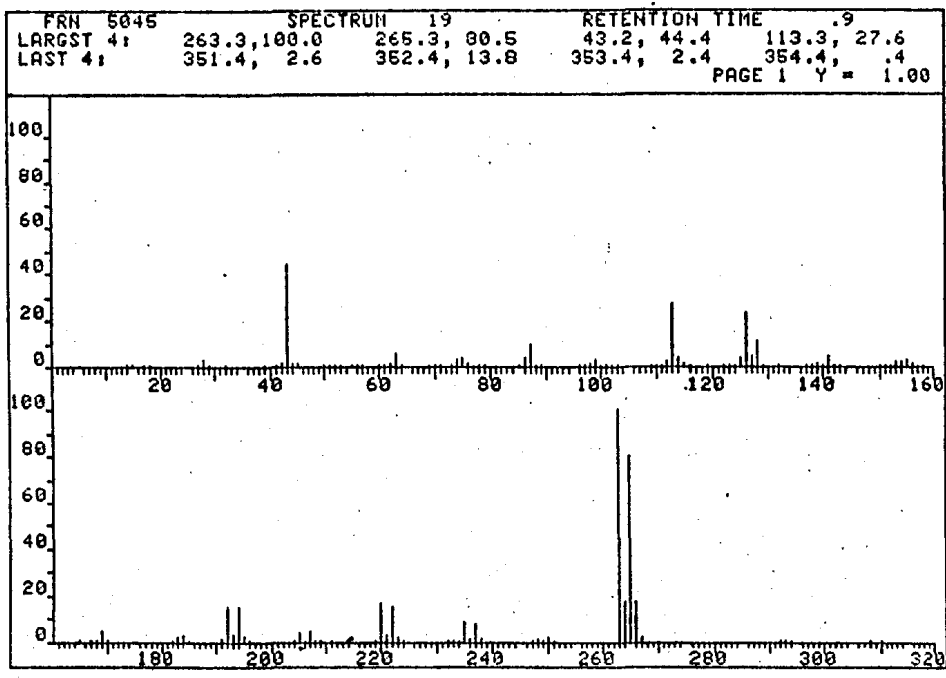
FRN 5011	SPECTRUM 56		RETENTION TIME 2.3	
LARGST 4:	263.0, 100.0	265.0, 92.7	113.0, 64.8	126.1, 38.1
LAST 4:	378.1, .8	379.1, 3.5	380.1, .6	446.2, .4
				PAGE 2 Y = 1.00



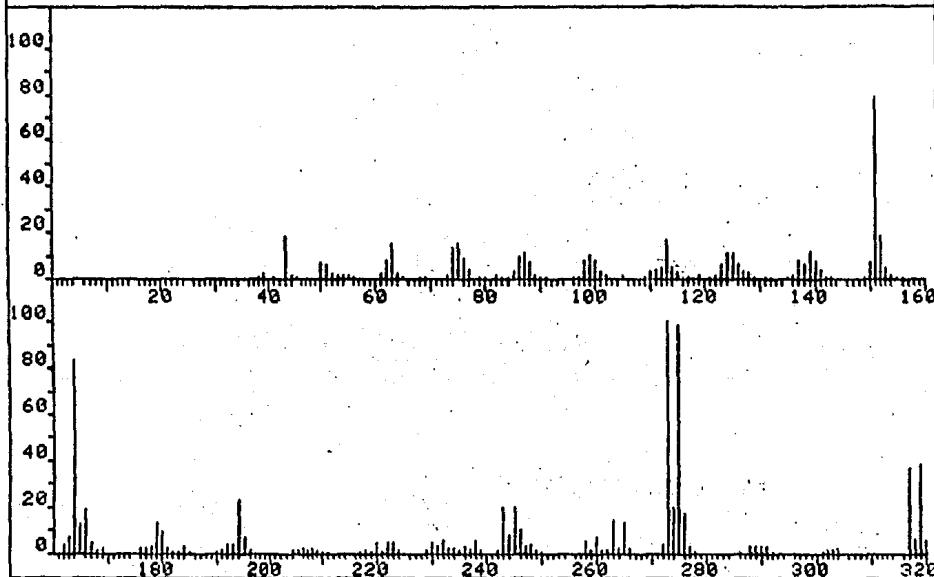
5-Bromo-6-metoxi- α -sulfociano-2-propionaftona, V.



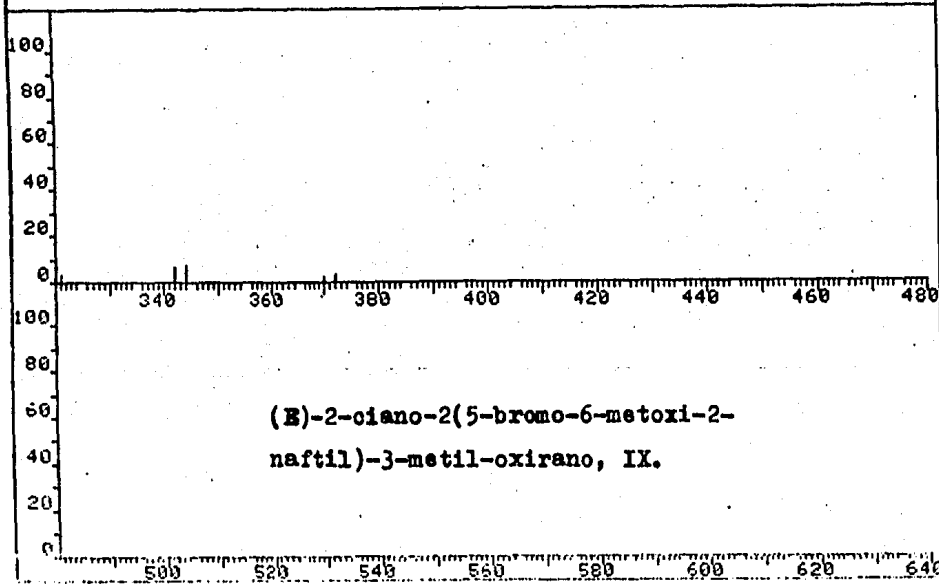
(Z)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, VII.



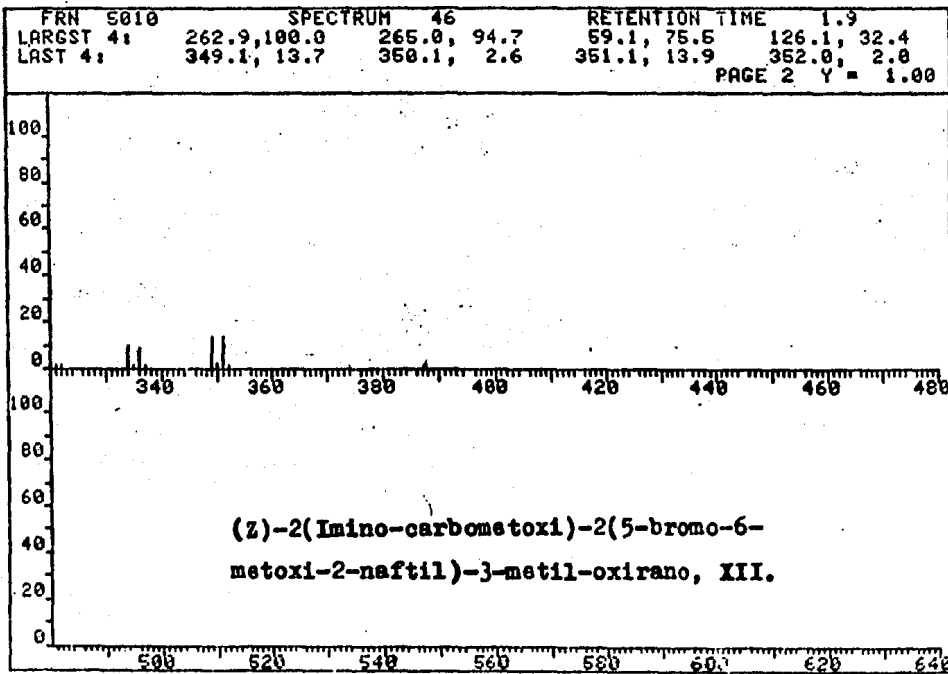
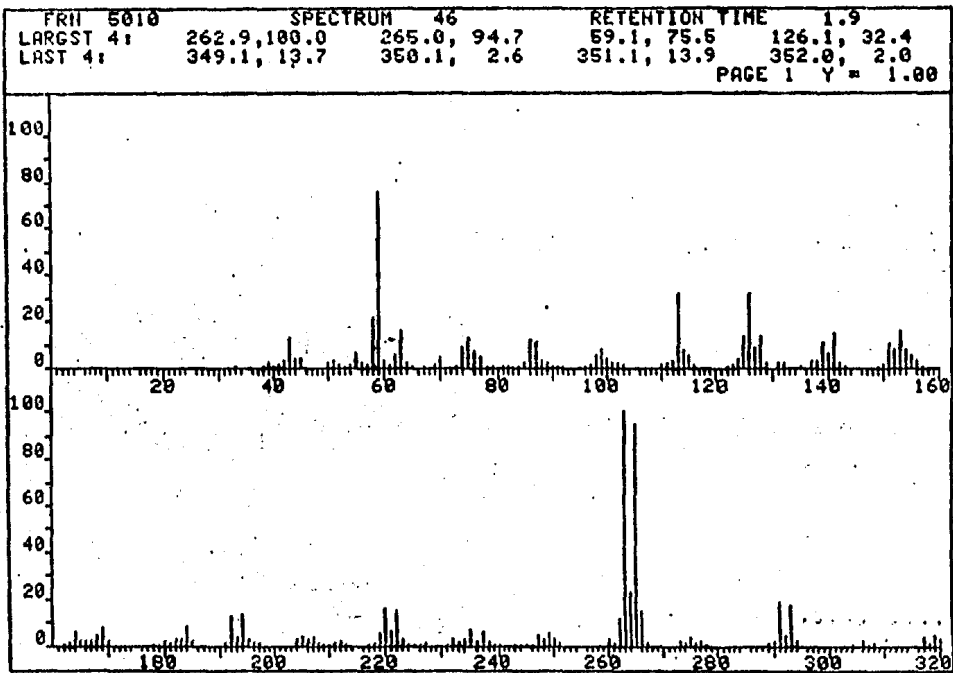
FRN 5113 SPECTRUM 74 RETENTION TIME 3.0
LARGST 4: 273.0, 100.0 275.0, 98.9 164.1, 83.2 151.1, 78.8
LAST 4: 342.0, 1.6 344.1, 1.8 369.9, .5 371.9, .7
PAGE 1 Y = 1.00



FRN 5113 SPECTRUM 74 RETENTION TIME 3.0
LARGST 4: 273.0, 100.0 275.0, 98.9 164.1, 83.2 151.1, 78.8
LAST 4: 342.0, 1.6 344.1, 1.8 369.9, .5 371.9, .7
PAGE 2 Y = 4.00



500 520 540 560 580 600 620 640



CONCLUSIONES

- 1.- A partir de β -naftol se preparó nerolina. De ésta se obtuvo, por reacción de Friedel y Crafts empleando cloruro de propionilo, la 6-metoxi-2-propionaftona.
- 2.- Se efectuó tanto la bromación directa como la bromación selectiva de la 6-metoxi-2-propionaftona.
- 3.- La α ,5-dibromo-6-metoxi-2-propionaftona se hizo reaccionar con tiocianato de potasio, obteniendo la sulfocianocetona correspondiente.
- 4.- Se estudió la reacción de la α ,5-dibromo-6-metoxi-2-propionaftona con cianuro de potasio en diferentes condiciones experimentales.
- 5.- Cuando la reacción anterior se llevó a cabo a pH 8 se obtuvieron 3 productos de reacción que se separaron e identificaron como: (Z)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano, α -acetoxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona y (E)-2-ciano-2(5-bromo-6-metoxi-2-naftil)-3-metil-oxirano.
- 6.- De los oxiranos diasterómeros anteriores se prepararon los correspondientes imidatos glicídicos.
- 7.- Se discute la espectroscopía infrarroja, de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas de los compuestos obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Rev. Latinoamer. Quím., en prensa.
- 2.- R. Santana Vázquez, Tesis profesional. Facultad de Química, U.N.A.M. México, D. F., 1985.
- 3.- X.A. Domínguez y X.A. Domínguez, Química Orgánica Experimental, p. 166. Limusa. México, 1982.
- 4.- J. Cason y H. Rapoport, Laboratory Text in Organic Chemistry, p. 344. Prentice-Hall. Englewood-Cliffs, 1959.
- 5.- C.A. Buehler y D.E. Pearson, Survey of Organic Syntheses, pp. 306-307. Wiley-Interscience. Nueva York, 1970.
- 6.- Referencia 4: pp. 341-345.
- 7.- L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau y J. Jacques, Org. Synth., 53, 5 (1973).
- 8.- L. F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, p. 50. J. Wiley. Nueva York, 1967.
- 9.- R. D. Desai y W.S. Waravdekar, Proc. Indian Acad. Sci., 24-A, 382 (1946),
- 10.- A. Marquet y J. Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 1962, 90.
- 11.- D. Vorländer y E. Siebert, Ber., 52, 283 (1919).
- 12.- W.S. Johnson, J. D. Bass y K.L. Williamson, Tetrahedron, 19, 861 (1963).
- 13.- A. Marquet y J. Jacques, Tetrahedron Letters, 1959, 24.
- 14.- M. Fieser y L. F. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol. 4, p. 386. Wiley. Nueva York, 1974.

- 15.- J. Jacques y A. Marquet, *Org. Synth.*, 51, procedure 1751 (1971).
- 16.- J. Jacques y A. Marquet, *Org. Synth.*, 53, 111 (1973).
- 17.- W. F. Luder, *the Electron-Repulsion Theory of the Chemical Bond*, p. 86. Reinhold Nueva York, 1967.
- 18.- F. Sánchez-Viesca y R. Ma. García R., *Ciencia, Méx.*, 27, 195 (1972).
- 19.- R. G. J. Miller y H. A. Willis (Eds.), *Infrared Structural Correlation Tables, IRSCOT-System, Tabla 8-I 1*. Heyden. Londres, 1966.
- 20.- F. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, *Ciencia Méx.*, 27, 185 (1972).
- 21.- W. C. Still, M. Kahn y A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43 2923 (1978).
- 22.- L. M. Jackman, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, pp. 51 y 112. Pergamon. Londres, 1959.
- 23.- P. Joseph-Nathan y E. Díaz, *Resonancia Magnética Nuclear*, p. 22. Limusa- Wiley México, 1970.
- 24.- A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 7*, p. 115. Pergamon. Oxford, 1984.
- 25.- A. Weissberger (Ed.), *Heterocyclic Compounds With Three- and Four-Membered Rings. Part 1*, p. 146. Interscience. Nueva York, 1964.

- 26.- G. Favrel y Ch. Prevost, Bull. Soc. Chim. France [4]
49 253 (1931).
- 27.- H. Budzikiewicz, C. Djerassi y D. H. Williams, Mass
Spectrometry of Organic Compounds, p. 461. Holden-Day.
San Francisco, 1967.
- 28.- V. Grignard, G. Dupont y R. Locquin, Traité de Chimie
Organique, Vol. XIII, p. 615. Masson. París, 1950.
- 29.- R. B. Wagner y H. D. Zook, Synthetic Organic Chemistry,
p. 634. J. Wiley. Nueva York, 1961.
- 30.- Referencia 28, p. 617.
- 31.- E. P. Kohler y F. W. Brown, J. Am. Chem. Soc., 55, 4299
(1933).
- 32.- D. Barton y W. D. Ollis, Comprehensive Organic Chemis-
try, Vol. 2, p. 488. Pergamon. Oxford, 1979.
- 33.- S. Patai (Ed), The Chemistry of Amidines and Imidates,
p. 385 y 396 Interscience. Nueva York, 1975.