



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**PREPARACION Y ESPECTROSCOPIA DE
NUEVOS DERIVADOS DE LA NEROLINA.**



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :
RUTH SANTANA VAZQUEZ



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.

CONTENIDO.

- I.- INTRODUCCION.**
- II.- ANTECEDENTES.**
- III.- FORMULAS.**
- IV.- PARTE TEORICA.**
- V.- PARTE EXPERIMENTAL.**
- VI.- ESPECTROGRAMAS.**
- VII.- CONCLUSIONES.**
- VIII.- BIBLIOGRAFIA.**

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

Aún cuando el naftaleno es un compuesto aromático, tiene una reactividad diferente a la del benceno. Esto se debe, obviamente, a la interacción electrónica entre los dos anillos aromáticos fusionados. La influencia que ejerce un sustituyente en la molécula del naftaleno, va más allá de las posiciones clásicas orto, meta y para. Estos prefijos sólo son operantes cuando los sustituyentes se encuentran en el mismo anillo de la molécula del naftaleno, es decir, en los derivados isonucleares. Cuando los sustituyentes se hayan en anillos diferentes (derivados hetero-nucleares) se recurre a la numeración. Sin embargo, existen posiciones interanulares que portan sustituyentes con tal frecuencia, que se le ha dado nombre a algunas relaciones de posición. Así, se dice que dos grupos están en relación anfi cuando ocupan las posiciones 2 y 6 ó la 3 y 7. Igualmente, se dice que están en relación peri cuando ocupan las posiciones 1 y 8 ó la 4 y 5. La frecuencia de derivados con sustituyentes en las posiciones 2 y 6 se debe a que, si el grupo en 2 es electro

donador, va a orientar la entrada de un segundo grupo, preferentemente, a la posición 6. La otra posición activada, en el caso anterior, es C-1. Por otra parte, en diferentes condiciones de reacción, puede predominar la sustitución en orto (C-1). Por el contrario, cuando se tiene un grupo electro-captor, como en el caso del ácido α -naftalen-sulfónico, la nitración de esta molécula conduce a la formación de dos isómeros en los cuales el grupo 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.

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

En el presente estudio se comenta las principales rutas existentes para la preparación del ácido α -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético, se propone una nueva sinte-

sis de este ácido y se describe la preparación de nuevos compuestos, los cuales son intermediarios requeridos para dicha síntesis.

A N T E C E D E N T E S .

Al ácido α -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético ó ácido d-2(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, I, se le conoce con el nombre de naproxen.

Este ácido naftalénico es un compuesto de interés biológico, ya que es un antirreumático no hormonal, analgésico, antipirético y antiinflamatorio^{1,2}.

Dado el interés farmacológico del mencionado ácido naftalen-acético, se han descrito diferentes síntesis, las cuales se comentarán brevemente a continuación. En la parte teórica de este trabajo se describe la preparación de varios intermediarios conducentes a la síntesis, por otra vía, de este compuesto.

En dos patentes americanas^{3,4} se indica la preparación del ácido 2(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, partiendo de la 6-metoxi-2-acetonaftona como intermediario conocido. Esta metil-cetona, II, se hace reaccionar de 2 maneras distintas, originándose así 2 series de reacciones que tienen en común partir de la misma materia prima y llegar al mismo producto final; además, están conectadas entre sí

mediante un intermediario común.

En una de las 2 series antes mencionadas, se prepara la cianhidrina de la 6-metoxi-2-acetonaftona, III. El reactivo que se emplea es el cianuro de dietil-aluminio. Este resulta de la acción del ácido cianhídrico anhidro sobre el trietil-aluminio, ambos en solución bencénica. La deshidratación de la cianhidrina anterior, mediante calentamiento a presión reducida y empleando bisulfato de potasio como catalizador, conduce al 2(6-metoxi-2-naftil)-acrilonitrilo, IV. Este intermediario es común a ambas series, ya que por hidrogenación conduce al 2(6-metoxi-2-naftil)-propionitrilo, V, el cual puede obtenerse por la otra vía.

Por otra parte, el naftil-acrilonitrilo IV puede hidrolizarse al ácido acrílico correspondiente, VI, empleando una solución acuosa de hidróxido de potasio y etilenglicol como disolvente. Finalmente, el ácido naftil acrílico anterior se hidrogena utilizando Pd/C como catalizador y metanol como disolvente. El ácido 2(6-metoxi-2-naftil)propiónico así obtenido se resuelve en sus isómeros

ópticos empleando cinconidina como base.

La otra ruta que se describe en estas patentes es la siguiente. La acetonaftona II se hace reaccionar con metiluro de dimetil-sulfonio para formar el óxido de 2(6-metoxi-2-naftil)-propileno, VII. El metiluro de dimetil-sulfonio se prepara in situ al agregar etóxido de sodio a un haluro de trimetil-sulfonio, empleando como disolventes una mezcla de sulfóxido de dimetilo y tetrahidrofurano. El yoduro de trimetil-sulfonio proviene de hacer reaccionar sulfuro de dimetilo y yoduro de metilo.

El paso de la metil-cetona al epóxido VII se lleva a cabo por ataque nucleofílico del carbanión del metiluro de dimetil-sulfonio sobre el carbonilo cetónico, seguido de cierre del anillo de 3 y eliminación de sulfuro de dimetilo. Como se vé, en esta reacción se introduce un grupo metileno en la molécula.

El siguiente intermediario en esta ruta es el 2(6-metoxi-2-naftil)propionaldehído, VIII. La transformación del oxirano en este aldehído se lleva a cabo empleando

eterato de trifloruro de boro como catalizador y tetrahidrofurano como disolvente. Esta reacción transcurre vía formación del ion carbonio bencílico, seguida de una migración 1,2 de hidruro.

Los siguientes pasos de esta síntesis son reacción con hidroxilamina para formar la oxima IX, deshidratación de ésta al nitrilo X, seguida de hidrólisis al ácido nafil-propiónico deseado, I.

Otra ruta que se ha descrito⁵ para preparar el ácido α -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético parte de la 6-metoxi-2-acetonaftona, II, la cual, por medio de la reacción de Willgerodt⁶⁻⁹, es transformada en ácido 6-metoxi-2-naftalen-acético, XI. En realidad se trata de dos reacciones. Cuando se utiliza polisulfuro de amonio, la primera reacción consiste en la transformación de la cetona original en una amida que contiene el mismo número de átomos de carbono. El grupo carbonilo original se reduce a metileno y el metilo terminal de la cadena se transforma en amida. La siguiente etapa es la hidrólisis de la amida al ácido.

Kindler modificó la reacción, empleando azufre y una amina secundaria. Mediante este procedimiento, el primer producto obtenido es una tioamida, la cual se hidroliza al ácido. Aun cuando se han propuesto algunas explicaciones mecánicas para el transcurso de esta reacción^{8,9}, el mecanismo de la reacción se considera incierto¹⁰. Se han descrito condiciones experimentales de la reacción de Willgerodt empleando derivados naftalénicos¹¹ y otros compuestos¹².

La siguiente etapa para la obtención de naproxen, por esta vía, es esterificar el ácido anterior y, finalmente, metilación del éster XII, empleando yoduro de metilo e hidruro de sodio como base.

Otra ruta conducente a la obtención del ácido α -metil-6-metoxi-2-naftil-acético, I, es la descrita en una patente japonesa otorgada a una firma polaca¹³. En este proceso, la 6-metoxi-2-acetonaftona se hace reaccionar con cloro-acetato de etilo, utilizando etóxido de sodio como catalizador y, como disolventes, benceno y dimetil-

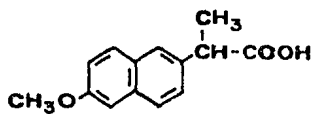
formamida. Mediante esta reacción de Darzens¹⁴ se obtiene el 3-metil-3(6-metoxi-2-naftil)-glicidato de etilo, XIII. La hidrólisis del éster anterior, seguida de descarboxilación e isomerización, conduce al aldehído VIII, el cual, por oxidación con hipoclorito de sodio a temperatura ambiente, forma el ácido aril-propiónico deseado, I.

Otro procedimiento que ha sido descrito¹⁵ para la preparación del naproxen, consiste en hacer reaccionar una solución clorofórmica de 6-metoxi-2-acetonaftona con bromoformo, empleando cloruro de litio y cloruro de benzil-trietil-amonio como catalizadores. El tribromo-metil derivado resultante, XIV, es hidrolizado al ácido 2(6-metoxi-2-naftil)-láctico, XV. El oxhidrilo sobrante en la molécula anterior, es eliminado mediante tratamiento con ácido yodhídrico en ácido acético. Una variante de este último paso consiste en emplear fósforo rojo y yodo (formación de triyoduro de fósforo). Esta reducción¹⁶ tiene la ventaja de eliminar un átomo de bromo unido al anillo naitalénico, v.gr. cuando se emplea el derivado bromado en la posición 5.

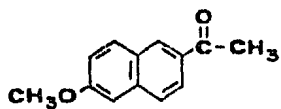
Se ha descrito¹⁷ otra alternativa para preparar el ácido naftalen-acético, I. En este método se hace reaccionar 2-metoxi-naftaleno con el p-toluensulfonato del ácido láctico, empleando nitro-benceno como disolvente y tricloruro de aluminio como catalizador. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 5 a 10°, en atmósfera de nitrógeno, y después a temperatura ambiente durante 2 días. Aun cuando el rendimiento de reacción descrito es del 32%, es interesante hacer notar que el compuesto descado se obtiene en un solo paso.

Aún cuando se han mencionado otros métodos de preparación de naproxen, además de los descritos, estos no se mencionarán debido a que emplean reactivos poco convencionales y, por lo mismo, no disponibles.

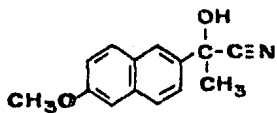
FORMULAS .



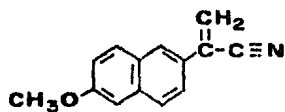
I



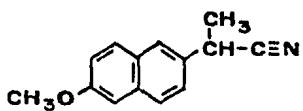
II



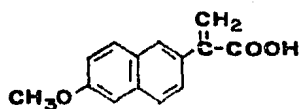
III



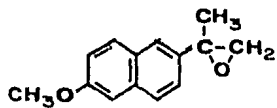
IV



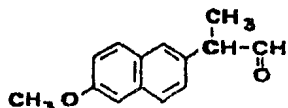
V



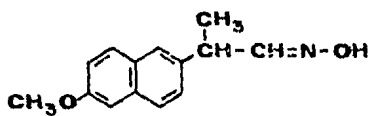
VI



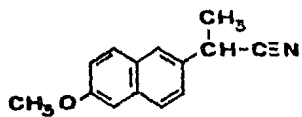
VII.



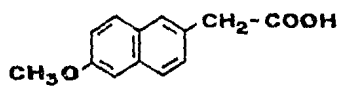
VIII



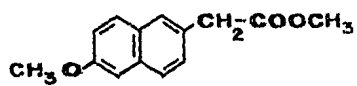
IX



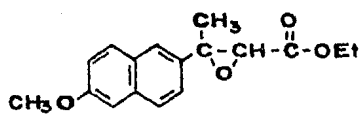
X



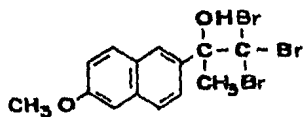
XI



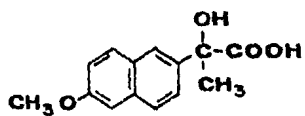
XII



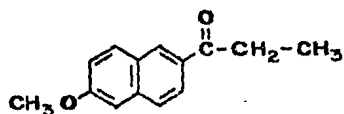
XIII



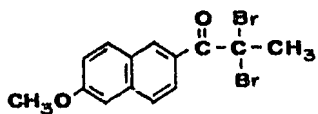
XIV



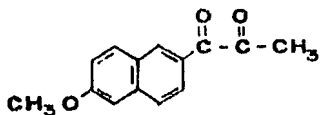
XV



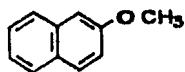
XVI



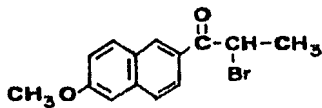
XVII



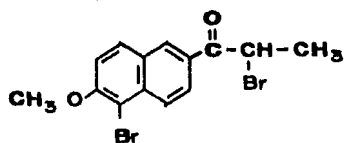
XVIII



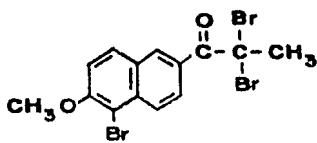
XIX



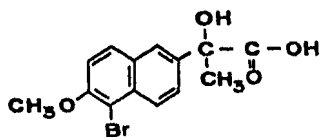
XX



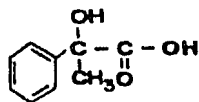
XXI



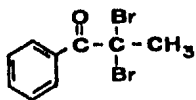
XXII



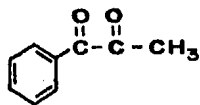
XXIII



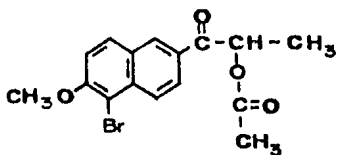
XXIV



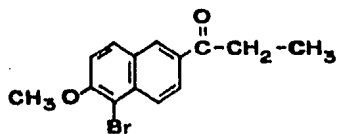
XXV



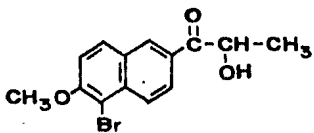
XXVI



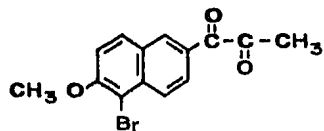
XXVII



XXVIII



XXIX



XXX

PARTE TEORICA.

En el presente estudio se propone una nueva síntesis del ácido α -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético (naproxen), I, mediante la secuencia siguiente: bromación de la 6-metoxi-2-propionaftona, XVI, para obtener la α,α -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, XVII; transposición del derivado dibromado anterior al ácido 2(6-metoxi-2-naftil)-láctico, XV, e hidrogenólisis al ácido 2(6-metoxi-2-naftil)-propiónico, I. Cabe observar que la formación del ácido naftil-láctico XV, implica pasar por la dicetona XVIII como intermediario, lo cual hace que este paso sea el más complejo.

Para llevar a cabo esta síntesis se partió de β -naftol como materia prima, el cual se metiló empleando metanol y ácido sulfúrico como catalizador^{18,19}. La negro lina obtenida, XIX, se purificó por destilación al alto vacío.

La 6-metoxi-2-propionaftona, XVI, se obtuvo por reacción de Friedel y Crafts^{19,20} del éter XIX con cloruro

de propionilo²¹, empleando tricloruro de aluminio como catalizador y nitrobenceno como disolvente. También se ha descrito el empleo de cloruro de zinc para preparar este compuesto²². La propionaftona XVI absorbe en el infrarrojo en 1678 cm^{-1} (CO); en su espectro de RMP se observan las siguientes señales: 1.24, t, CH₃, y 3.02, c, CH₂, ambas con $J=7.5 \text{ Hz}$; 3.90, s, OCH₃. Los hidrógenos aromáticos originan señales múltiples en 7.11 (2H) y 7.80 (3H) y un doblete, $J=1.5 \text{ Hz}$, en 8.30 (1H).

Con el fin de efectuar por etapas la bromación de la 6-metoxi-2-propionaftona, se sometió ésta a las condiciones de bromación descritas para obtener la α -bromo-3,4-dimetoxi-propiofenona²³, es decir, bromación en cloroformo a reflujo, empleando un equivalente de bromo. Se observó que, en vez de la cetona bromada XX, se tenía una mezcla de reacción. En un principio se pensó que había competencia entre la bromación en α y la dibromación en esta misma posición. Sin embargo, la espectroscopía de RMP indicó que no era éste el caso. Por lo tanto, se repi

tió la reacción, empleando ahora 2 equivalentes de bromo. De esta manera se obtuvo un solo compuesto de reacción, cuya espectroscopía de RMP concuerda con la estructura XXI. En efecto, el metino bromado origina un cuádruplete en 5.41, en tanto que el metilo da lugar a un doblete en 1.93, ambas señales con $J=6$ Hz. En la zona de protones aromáticos hay un notable cambio, debido al diferente patrón de sustitución en el anillo, 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 encontró en la bibliografía²⁴ que no puede obtenerse un derivado monobromado ni aún empleando bromo en cloroformo a temperatura ambiente. Se ha descrito en estudios más recientes²⁵ que la 6-metoxi-2-propionaftona puede bromarse selectivamente en la posición α empleando como reactivo el tribromuro de fenil-trimetilamonio. Sin embargo, al emplear 2 equivalentes del reactivo anterior no se obtiene el producto dibromado en α , como ocurre en el caso de la 6-metoxi-2-acetonaftona, sino que se obtiene el producto dibromado XXI.

Por lo anterior, se procedió a la obtención directa del derivado tribromado XXII. Este se obtuvo mediante bromación en cloroformo, pero aumentando el tiempo de reflujo de 10 min. a 2 horas y empleando 3.5 equivalentes de bromo. La $\alpha,\alpha,5$ -tribromo-6-metoxi-2-propionaftona absorbe en el infrarrojo en 1658 cm^{-1} . Su espectro de RMP muestra señales sencillas en 2.75 (CH_3) y 4.03 (OCH_3). Los hidrógenos aromáticos originan 2 sistemas, un AB: dobletes en 7.26 y 7.91, ambos en $J=9$, correspondientes a H-7 y H-8; y un sistema ABX: 8.16, t, $J=9$, H-4; 8.40, dd, $J_{3-1}=2$, $J_{3-4}=9$, H-3 y 8.89, d, $J=2$, H-1.

La siguiente etapa de la síntesis sería la transformación de la tribromo-cetona XXII, en el hidroxí-ácido XXIII. Se ha descrito²⁶ la formación del ácido atroláctico, XXIV, a partir de la α,α -dibromo-propiofenona, XXV, mediante el empleo, a temperatura ambiente, de hidróxido de sodio al 20%. Esta reacción involucra, como intermedio teórico, la dicetona XXVI, la cual mediante una transposición bencílica²⁷ conduce al ácido atroláctico. Cuando la 6-metoxi- $\alpha,\alpha,5$ -tribromo-2-propionaftona se suspendió

en hidróxido de sodio al 20% y agitó magnéticamente, no se observó reacción debido a la insolubilidad de la tribromocetona. Por lo anterior, se cambiaron las condiciones de reacción, agregando etanol a la mezcla. Se agitó hasta disolución del compuesto orgánico, pero se encontró una compleja mezcla de reacción.

Por lo anterior, se procedió a estudiar la reactividad del derivado monobromado en α para después continuar los ensayos con el derivado dibromado en esa posición.

Con el fin de obtener la α -acetoxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, XXVII, se hizo reaccionar el α ,5-dibromo-compuesto XXI con acetato de sodio en medio hidroalcohólico. Es de hacer notar que el punto de fusión del producto de reacción coincide con el del producto de partida, lo cual puede hacer pensar que no ha habido reacción. El ceto-éster XXVII, absorbe en el infrarrojo en 1684 (CO cetónico) y en 1733 (CO del éster). En su espectro de RMP, aparecen las siguientes señales: 1.55 (d, J=7) CH₃; 2.14, s, CH₃ del acetoxilo; 4.01, OCH₃; 6.05 (c, J=7) CH; doble

tes en 7.26 y 7.86, ambos con $J=8.5$, correspondientes a H-7 y H-8. Aparecen, además, las señales propias de un sistema ABX: 7.97 (dd, $J_{3-1}=2$, $J_{3-4}=9$) H-3; 8.21 (d, $J=9$) H-4 y 8.35 (d, $J=2$) H-1. En otro experimento en el que se empleó acetato de plomo, se aisló, en baja proporción, la monobromo-cetona XXVIII, en vez del acetoxi-compuesto deseado. Esta cetona, $\nu_{\max} 1674 \text{ cm}^{-1}$, presenta en su espectro de resonancia las señales típicas del grupo etilo, un triplete en 1.24 y un cuadruplete en 3.04, ambos con $J=7$. Las señales correspondientes al grupo metoxilo y a los hidrógenos aromáticos se localizan en posiciones muy similares a las que presenta el compuesto anterior.

Se intentó efectuar la hidrólisis del ceto-éster XXVII, con el fin de preparar el α -cetol XXIX. Se ensayó el empleo de carbonato de sodio en medio hidro-alcohólico, en condiciones similares a las descritas para preparar otra α -hidroxi-cetona²⁸. Se obtuvo, sin embargo, una mezcla de reacción consistente en el cetol deseado y producto recuperado. Aún cuando se aumentó el tiempo de reacción en forma muy significativa (más de 5 veces), se

continuó obteniendo dicha mezcla. Por lo anterior se ensayó el empleo de hidróxido de bario, el cual ha dado resultados satisfactorios en otros casos²⁹. Tampoco se tuvo éxito al emplear este reactivo ya que se observa descomposición de la materia orgánica y, cuando se baja la concentración del hidróxido de bario, vuelve a obtenerse mezcla de reacción, aún cuando se prolongue el tiempo de reflujo.

Por tanto, se hizo reaccionar la bromo-cetona XXI con formiato de potasio en medio hidro-alcohólico, obteniéndose directamente el cetol deseado, XXIX. Compárese³⁰. Este compuesto absorbe en el infrarrojo en 3490 (OH) y 1658 (CO). En el caso de la α -hidroxi-p-metoxi-propiofenona se han descrito valores de 3424 y 1675 cm^{-1} . En su espectro de RMP, el doblete del metilo ($J=7$) aparece en 1.47 y la señal del metino (con igual J), se localiza ahora en 5.23; no observando, prácticamente, variación en el desplazamiento de las señales de los hidrógenos aromáticos. Finalmente, el oxidrilo dá lugar a una señal ancha en 3.77, la cual desaparece al agregar D_2O .

A continuación se indican los pasos siguientes para la síntesis de naproxen, los cuales se están ensayando experimentalmente en este laboratorio. Se ha descrito la oxidación de los α -cetoles a las dicetonas correspondientes mediante el empleo de los siguientes reactivos: sulfato cúprico y piridina³⁰, nitrato de amonio en presencia de cantidades catalíticas de una sal cúprica³¹, acetato cúprico en ácido acético^{32,33} y trióxido de bismuto en ácido acético³⁴. Una vez obtenida la dicetona XXX, el siguiente paso es transformarla en el hidroxí-acido XXIII mediante una transposición bencílica. Compárese^{35,36}.

Finalmente, el oxhidrilo bencílico y el bromo anular, sobrantes en la molécula anterior, pueden eliminarse mediante hidrogenación catalítica. Véase³⁷⁻³⁹.

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

Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de RMP fueron determinados en CDCl_3 en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando TMS como referencia interna. Las curvas de absorción en el UV se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer-Hitachi-200, usando etanol como disolvente.

Las cromatografías de gases se hicieron empleando un cromatógrafo de gases Perkin-Elmer 3920 con detector de ionización de flama, acoplado a una computadora Perkin-Elmer-Sigma-10. Los espectros de masas fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

Nerolina (2-Metoxi-naftaleno), XIX.- Se preparó siguiendo el método descrito¹⁹. Se destiló al vacío, p.e. 118-124^o/6mm. Se obtuvo un sólido blanco el cual funde a 66^o.

6-Metoxi-2-propio-naftona, XVI.- Se obtuvo por reacción de Friedel y Crafts, a partir de nerolina y cloruro

de propionilo²¹, 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-naftaleno²⁰. Se destiló a presión reducida, p.e. 190-191.5^o/5mm. El sólido blanco así obtenido se recristalizó de benceno-hexano, fundiendo a 110^o, p.f. descrito²² 108-109^o, de alcohol. ν_{\max} (KBr) 1678 cm^{-1} . RMP (δ) 1.24 (t, CH₃), 3.02 (c, CH₃), ambos con J=7.5; 3.90 (OCH₃). P.M. calc. para C₁₄ H₁₄ O₂, 214. Encontrado, M⁺ 214; m/z 185 (Ar-CO⁺, 100%); m/z 157 (Ar⁺, 35%) .

α ,5-Dibromo-6-metoxi-2-propionaftona, XXI.- 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, comenzó a cristalizar y se siguió formando más sólido. Se dejó 15 min. a reflujo, se concentró en Rotavapor (atm. de N₂) casi a sequedad. Se filtró y lavó con éter. Se obtuvieron 24.76 g. (95%) de cristales blancos

con p.f. 162-164°. ν_{\max} (KBr) 1676. RMP (δ) 1.93 (d, metilo) y 5.41 (c, metino bromado), ambos con J=6. P.M.calc. para $C_{14}H_{12}O_2Br_2$, 372. Encontrado M_1^+ 370, M_2^+ 372, M_3^+ 374; m/z 263, 100% y 265, 96% (Ar-CO⁺).

α , α , 5-tribromo-6-metoxi-2-propionaftona, XXII.- A

un matraz redondo de 2 bocas, provisto de un refrigerante a reflujo con un tubo para desprendimiento de gases y un agitador magnético, se agregaron 10 g. de 6-metoxi-2-propionaftona y 40 ml. de cloroformo, calentando y agitando hasta disolución. En la otra boca del matraz va un embudo de adición que contiene una solución de 8 ml. (3.3 equivalentes) de bromo en 40 ml. de cloroformo, la cual se agrega gota a gota. Al principio el bromo va reaccionando al caer, observando decoloración y desprendimiento de ácido bromhídrico (humos blancos al salir del tubo de desprendimiento). Cuando la reacción se hace lenta, se agrega de una vez la solución restante de bromo. Se calentó a reflujo durante 2 horas en total. Se pasó una corriente de nitrógeno para arrastrar el ácido bromhídrico y el bromo sobrantes. Se enfrió a temperatura ambiente, filtrando

y lavando con éter el sólido formado. Se obtuvieron 12.4 g de cristales blancos con p.f. 171-172°. Recristalizado de cloroformo-metanol funde a 175-176°. ν_{\max} (KBr) 1658 cm^{-1} . RMP (δ) 2.75 (s, metilo). P.M. calc para $\text{C}_{14} \text{H}_{11} \text{O}_2 \text{Br}_3$, 451. Encontrado, M_1^+ 448, M_2^+ 450, M_3^+ 452 y M_4^+ 454; m/z 263, 98.9% y 265, 100% (Ar-CO^+).

Las aguas madres de la reacción se enfriaron en hielo-agua, obteniendo 5.15 g de cristales con p.f. 143-145°. El espectro de RMP indicó que es una mezcla de derivados di- y tri-bromados, la cual puede someterse a bromación total.

α -Acetoxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, XXVII.-

En un matraz redondo de 250 ml. se colocaron 2 g de α ,5-dibromo-6-metoxi-2-propionaftona y 100 ml. de etanol. Se agitó magnéticamente y se calentó (reflujo) hasta disolución de la mayor parte del compuesto orgánico, agregando una solución de 5 g. de acetato de sodio anh. en 10 ml. de agua y 0.3 ml. de ácido acético. Se mantuvo la agitación y el calentamiento a reflujo durante 16 h. La solución resultante se destiló en Rotavapor, eliminando la

mayor parte de etanol, observando formación de un sólido. A la mezcla caliente se le agregaron 50 ml. de agua, disolviéndose el primer sólido y formándose otro. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego en hielo-agua. Se filtró y lavó con agua helada. Se obtuvieron 1.5 g. con p.f. 80-135°. El sólido se digirió en etanol (20 ml), calentando a ebullición y luego enfriando en hielo-agua. Se filtró y lavó con etanol quedando 1.13 g. (60%) de cristales blancos con p.f. 158-160°. El punto de fusión se abate al mezclar el compuesto con el derivado dibromado de partida. Recristalizado de etanol funde a 162.5-163.5°. En otro experimento, a partir de 17 g. del $\alpha,5$ -dibromo-compuesto se obtuvieron 10.8 g. (67.5%) . ν_{\max} (KBr) 1684 (CO cetónico) y 1733 (CO del éster). RMP (δ) 1.55 (d, metilo) y 6.05 (c, metino), ambos con J=7; 2.14 (s, CH₃ del acetoxilo). P.M. calc. para C₁₆ H₁₅ O₄ Br, 351. Encontrado, M₁⁺ 350 y M₂⁺ 352; m/z 263, 100% y 265, 80% (Ar-CO⁺).

5-Bromo-6-metoxi-2-propionafona, XXVIII.— En un experimento a partir de 2 g. de $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-

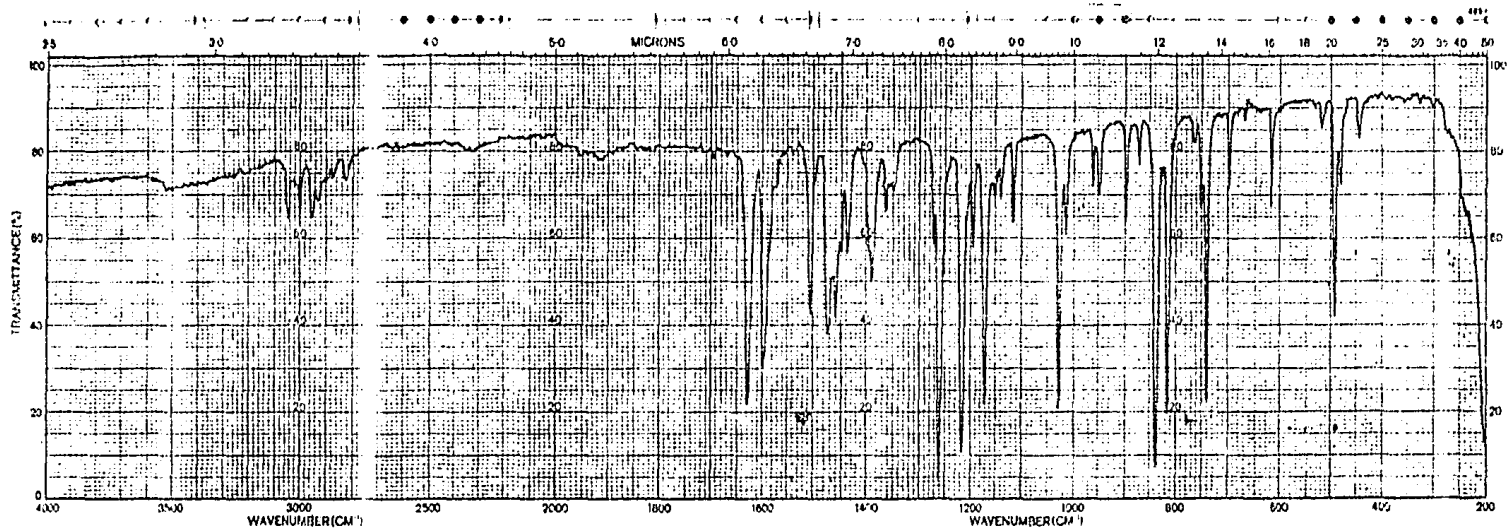
propionaftona, en el que se utilizó acetato de plomo no se obtuvo el acetoxi-compuesto anterior, pero se lograron aislar 140 mg. de un sólido con p.f. 123-124.5 (de metanol). Esta cetona bromada en la posición 5 absorbe en el IR (KBr) en 1675 cm^{-1} . RMP (δ) 4.00 (s, OCH_3) y 8.31 (d, J=2, H-1). P.M. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$, 293. Encontrado, M_1^+ 292 y M_2^+ 294; m/z 263, 100% y 265, 98.9% ($\text{Ar}_1\text{-CO}^+$ y $\text{Ar}_2\text{-CO}^+$).

Formiato de potasio.- En un matraz redondo de 500 ml. (24/40) se disolvieron 112 g. de KOH en 100 ml. de agua y se enfrió en hielo. Se adicionaron, poco a poco, 96 ml. de ácido fórmico al 80%, previamente enfriados en hielo. La reacción es muy exotérmica. Se deja que la mezcla de reacción tome gradualmente la temperatura ambiente, enfriándola al chorro del agua a intervalos. Terminada la neutralización se evaporó a sequedad. El sólido compacto obtenido se trituró, filtró y dejó en desecador con Drierita (CaSO_4), al vacío. Se obtuvieron 140 g.

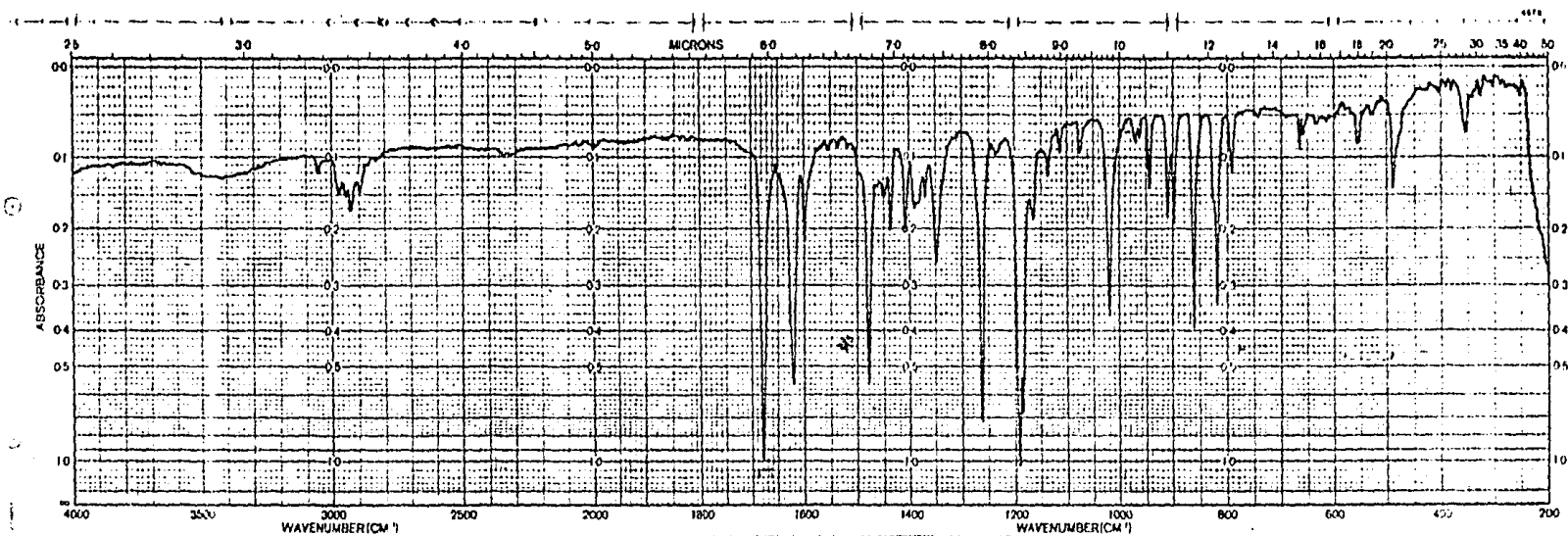
α -Hidroxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaftona, XXIX.-

2 g. de $\alpha,5$ -dibromo-6-metoxi-2-propionaftona se disolvieron parcialmente en 100 ml. de etanol hirviente. A la suspensión se le agregó una solución de 5 g. de formiato de potasio en 10 ml. de agua y se calentó a reflujo durante 16 hs. Se evaporó el etanol en Rotavapor y en caliente se le agregaron 50 ml. de agua. Se enfrió en hielo-agua y se filtró, obteniendo 1.6 g. de un sólido con p.f. 110-114°. Al cristalizar de etanol, se obtuvieron 1.3 g. de prismas con p.f. 136-138° (ablandan a 130°). Recristalizado de metanol fundió a 138.5-139.5°. ν_{\max} (KBr), 3490 (OH) y 1658 (cetona). RMP (δ), 1.47 (d, CH₃) y 5.23 (c, metino), ambas con J=7. P.M. calc. para C₁₄ H₁₃ O₃ Br, 309. Encontrado, M₁⁺ 308, M₂⁺ 310; m/z 263, 97% y 265, 100% (Ar₁-CO⁺ y Ar₂-CO⁺).

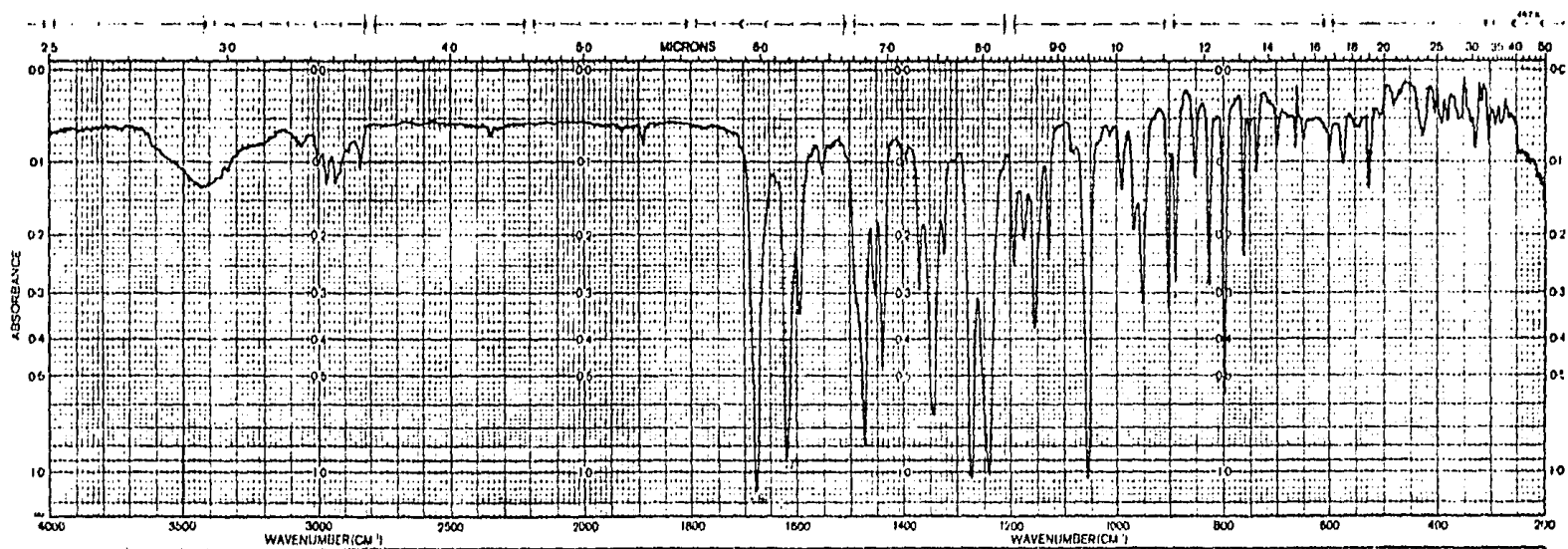
ESPECTROGRAMAS.



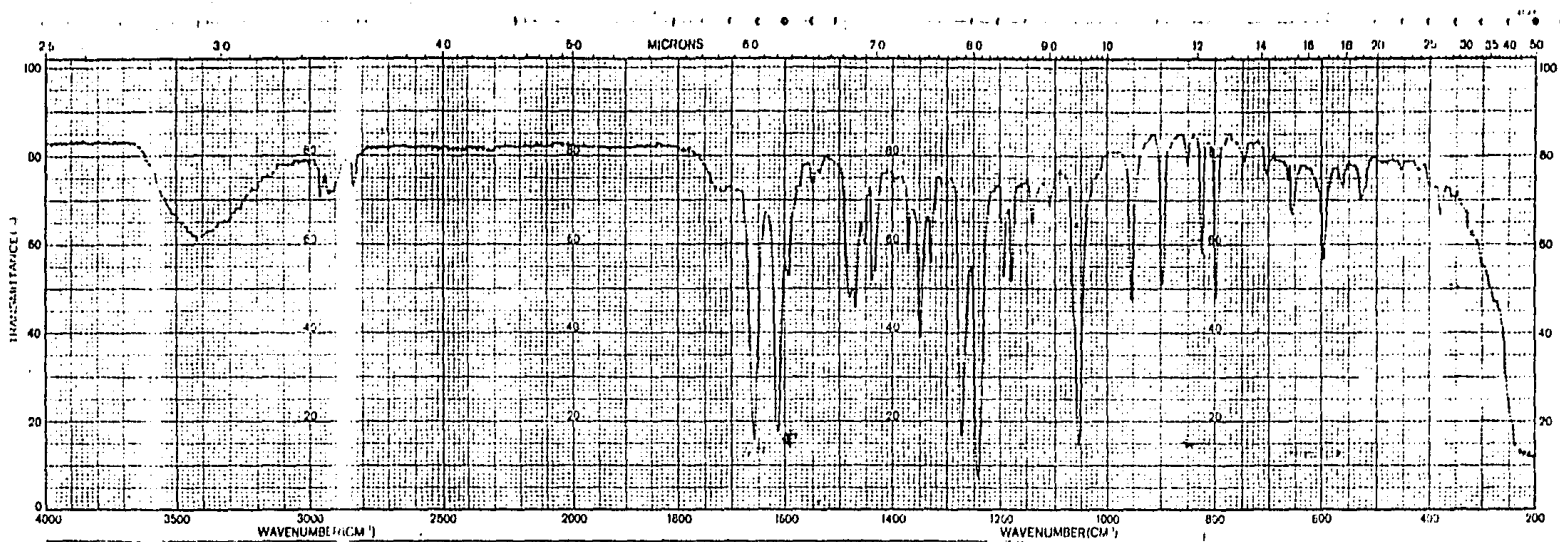
Nerolina
2-Metoxi-naftaleno, XIX.



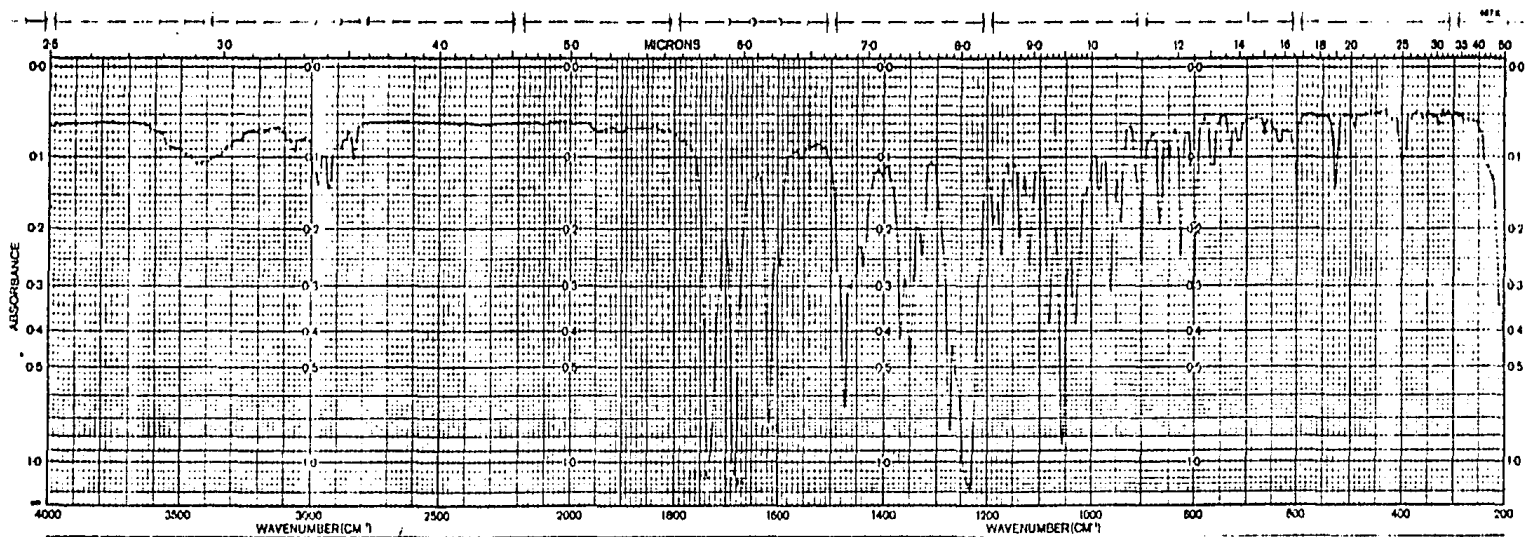
6-Metoxi-2-propionafetona, XVI



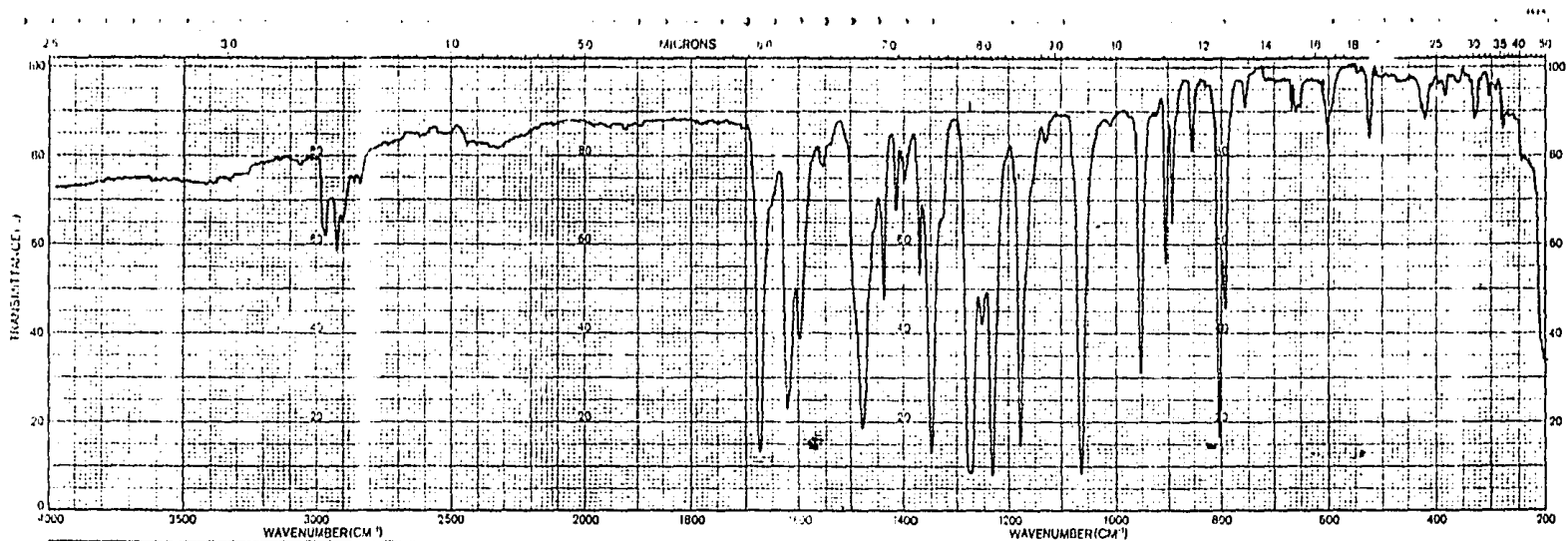
$\alpha,5$ -Dibromo-6-metoxi-2-propionafona, XXI.



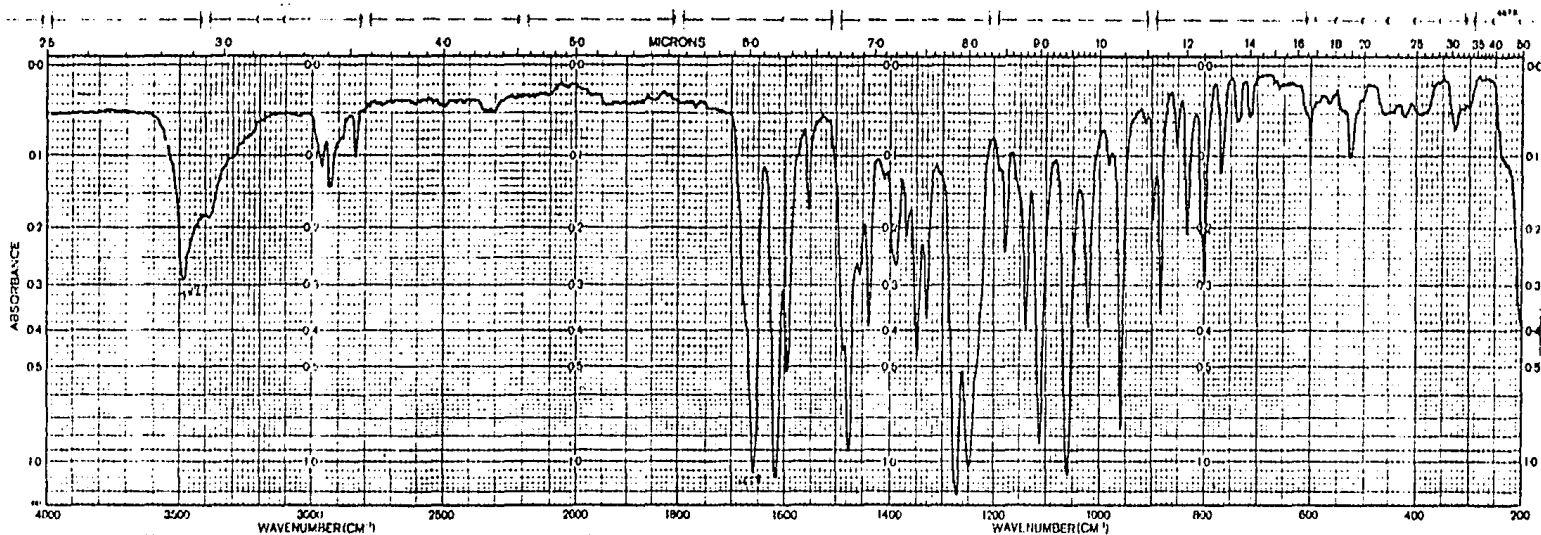
$\alpha, \alpha, 5$ -Tribromo-6-metoksi-2-propionafona, XXII.



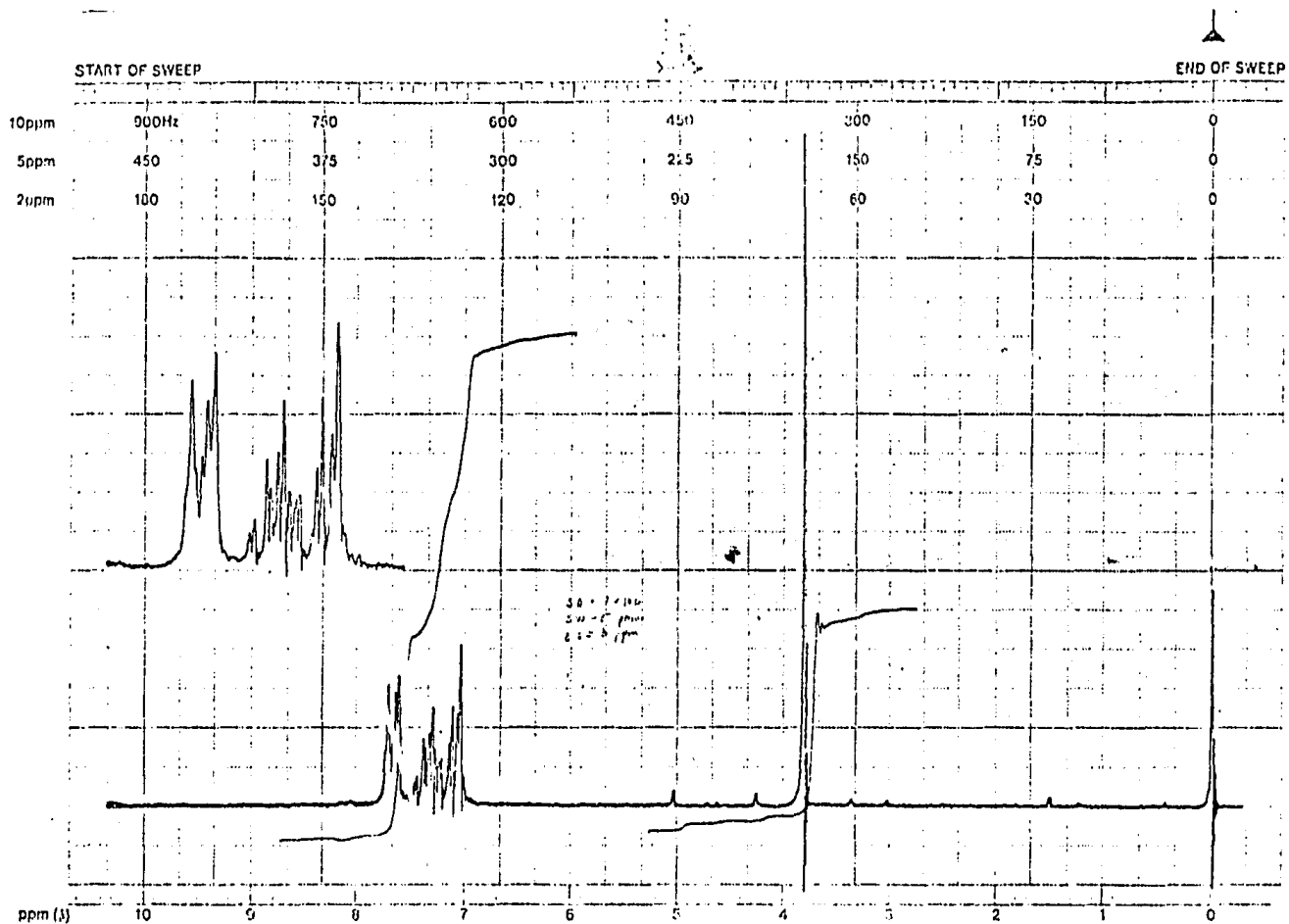
α -Acetoxy-5-bromo-6-methoxy-2-propionafona, XXVII.



5-Bromo-6-metoxi-2-propio-
naftona, XXVIII.

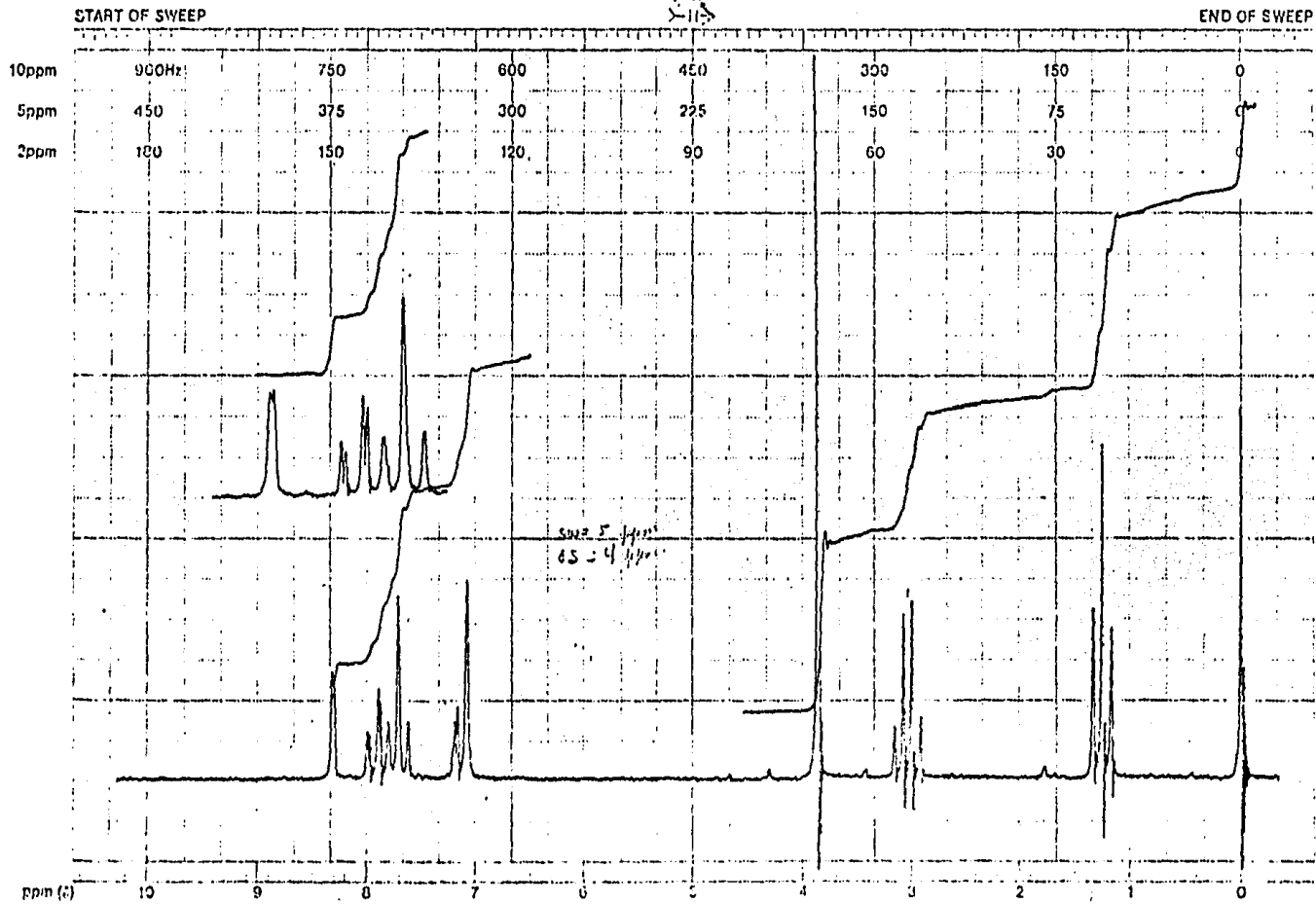


α -Hidroxi-5-bromo-6-metoksi-2-propionafona, XXIX.

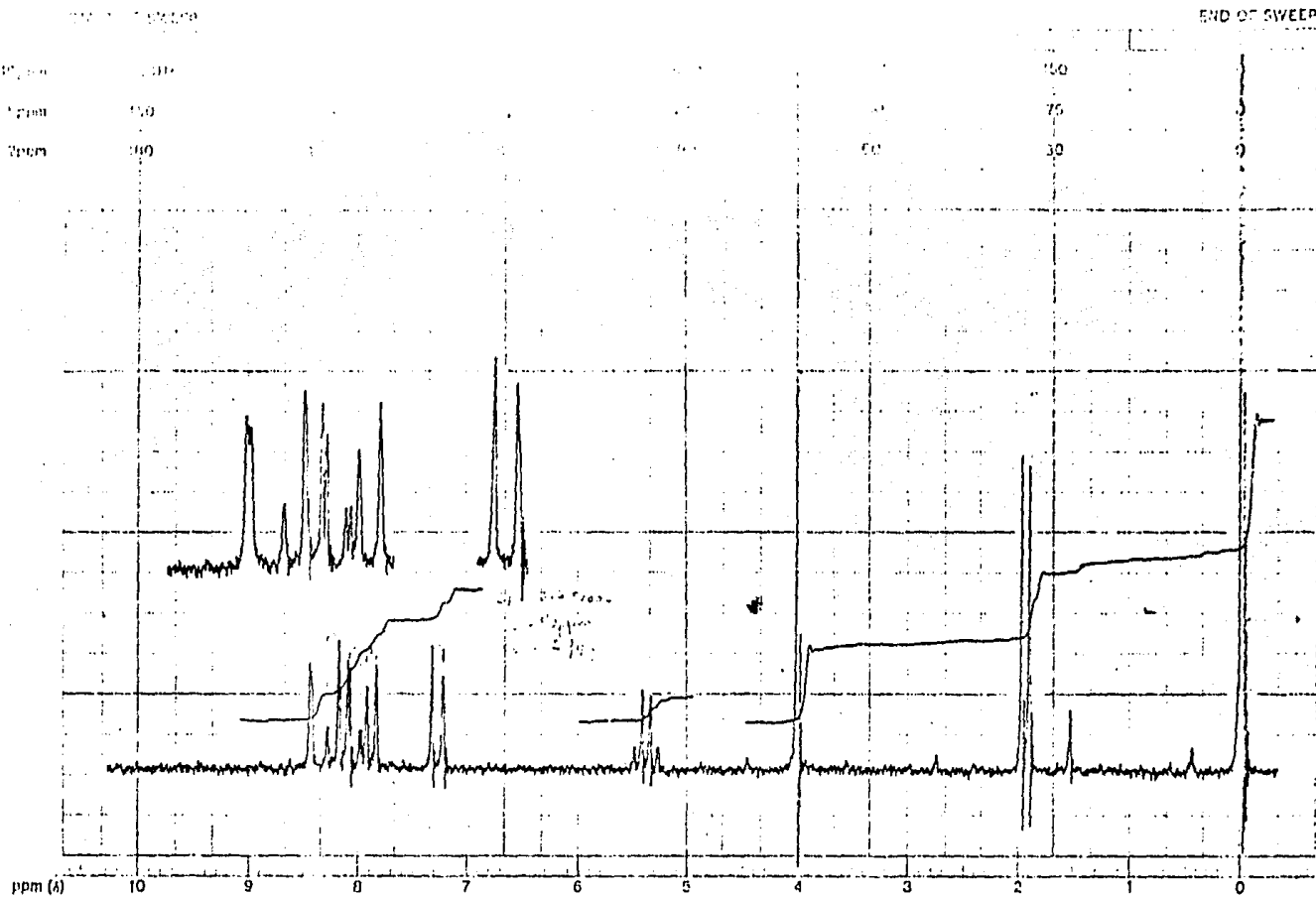


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

Nerolina
2-Metoxi-naftaleno, XIX.

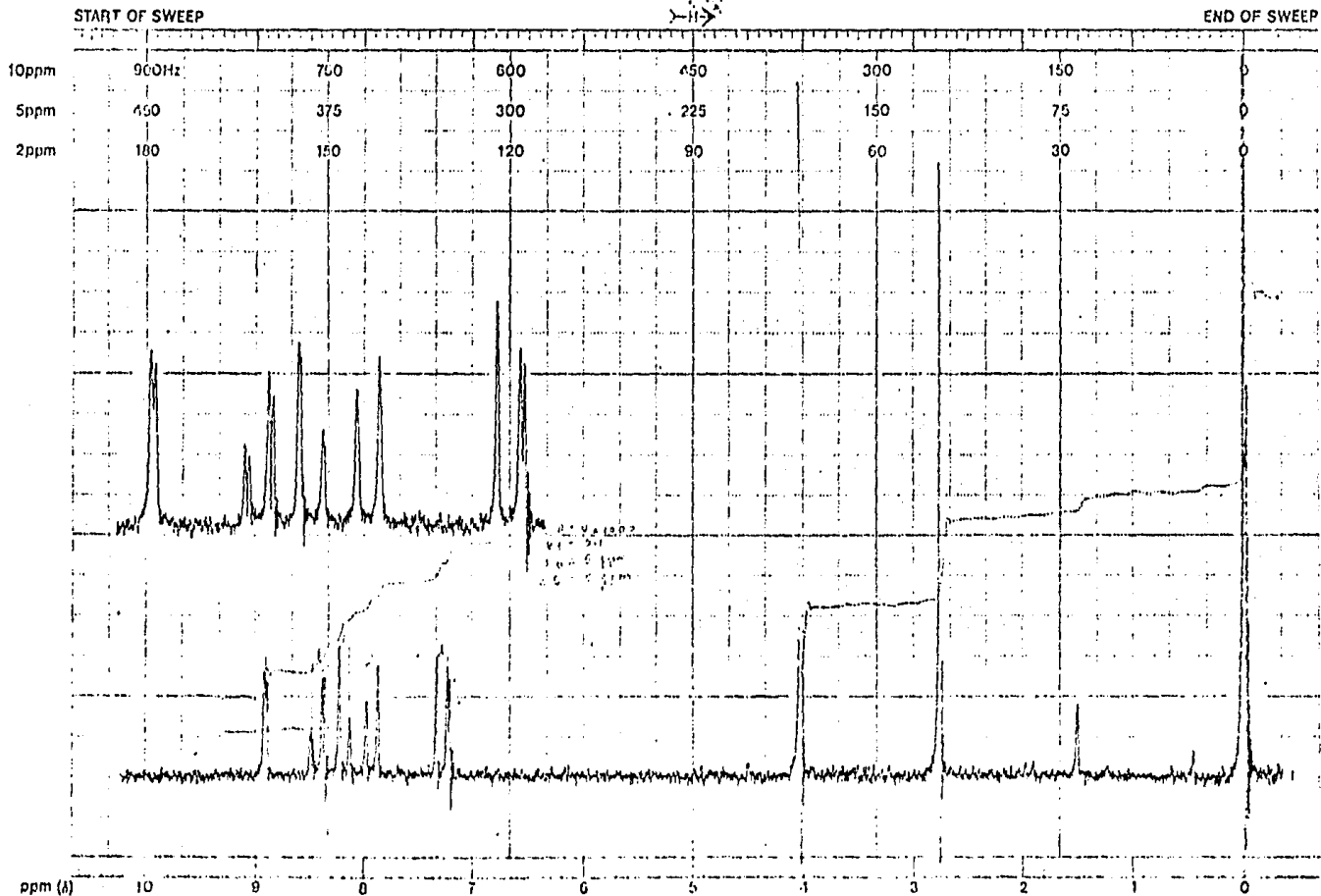


6-Metoxi-2-propionafona, XVI.



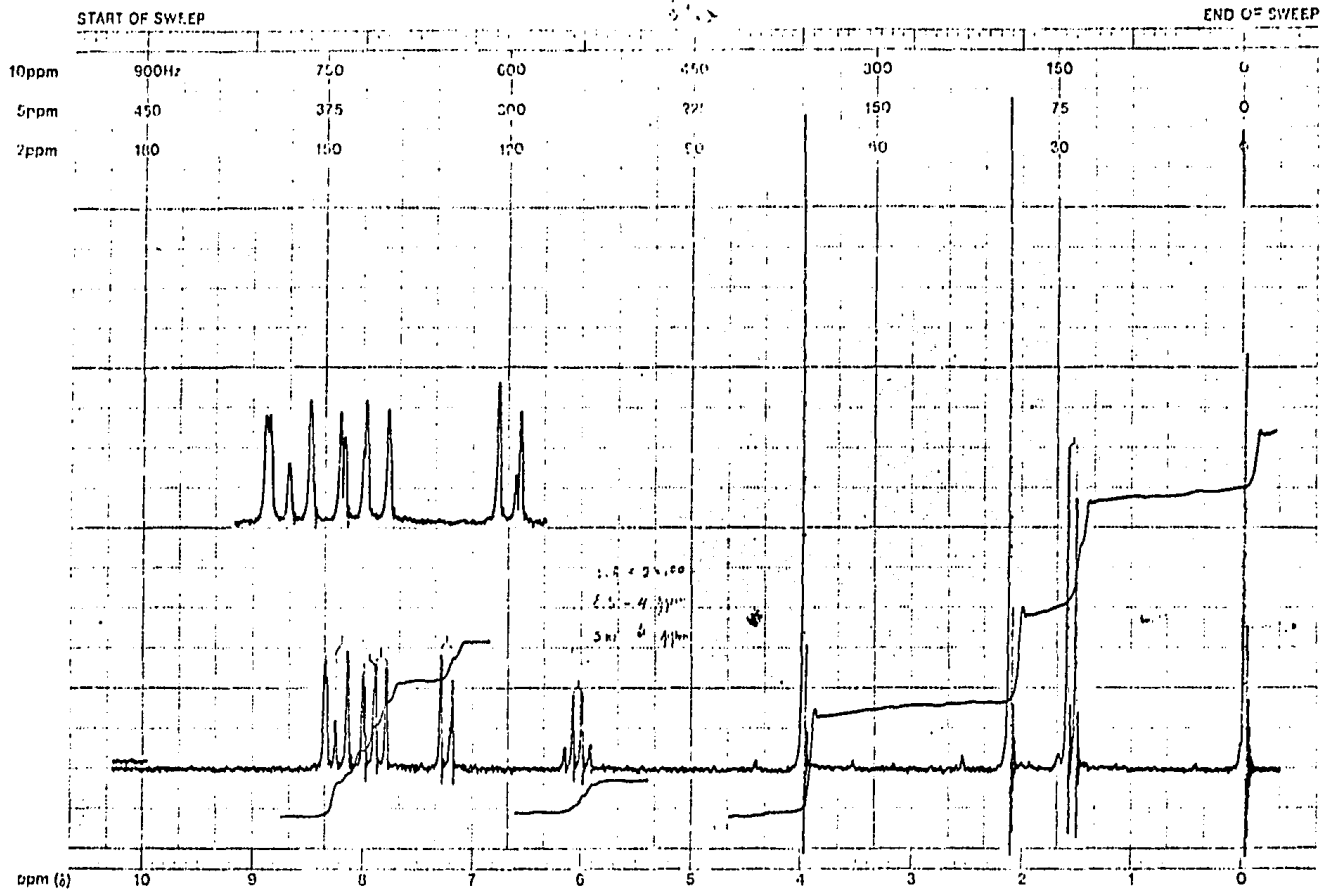
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

$\alpha,5$ -Dibromo-6-metoxi-2-propionafona, XXI.



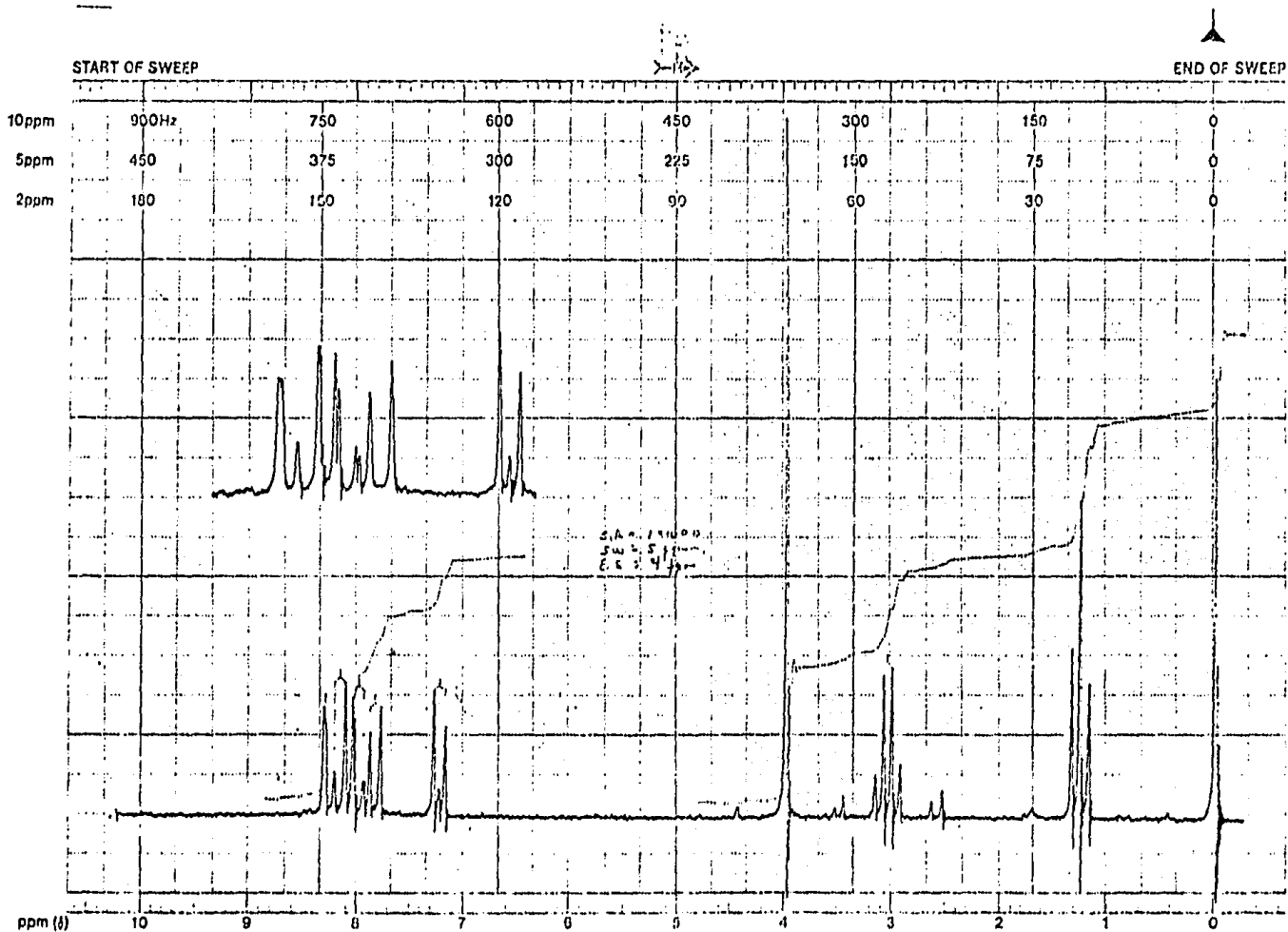
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

$\alpha, \alpha, 5$ -Tribromo-6-metoxi-2-propionafona, XXII.



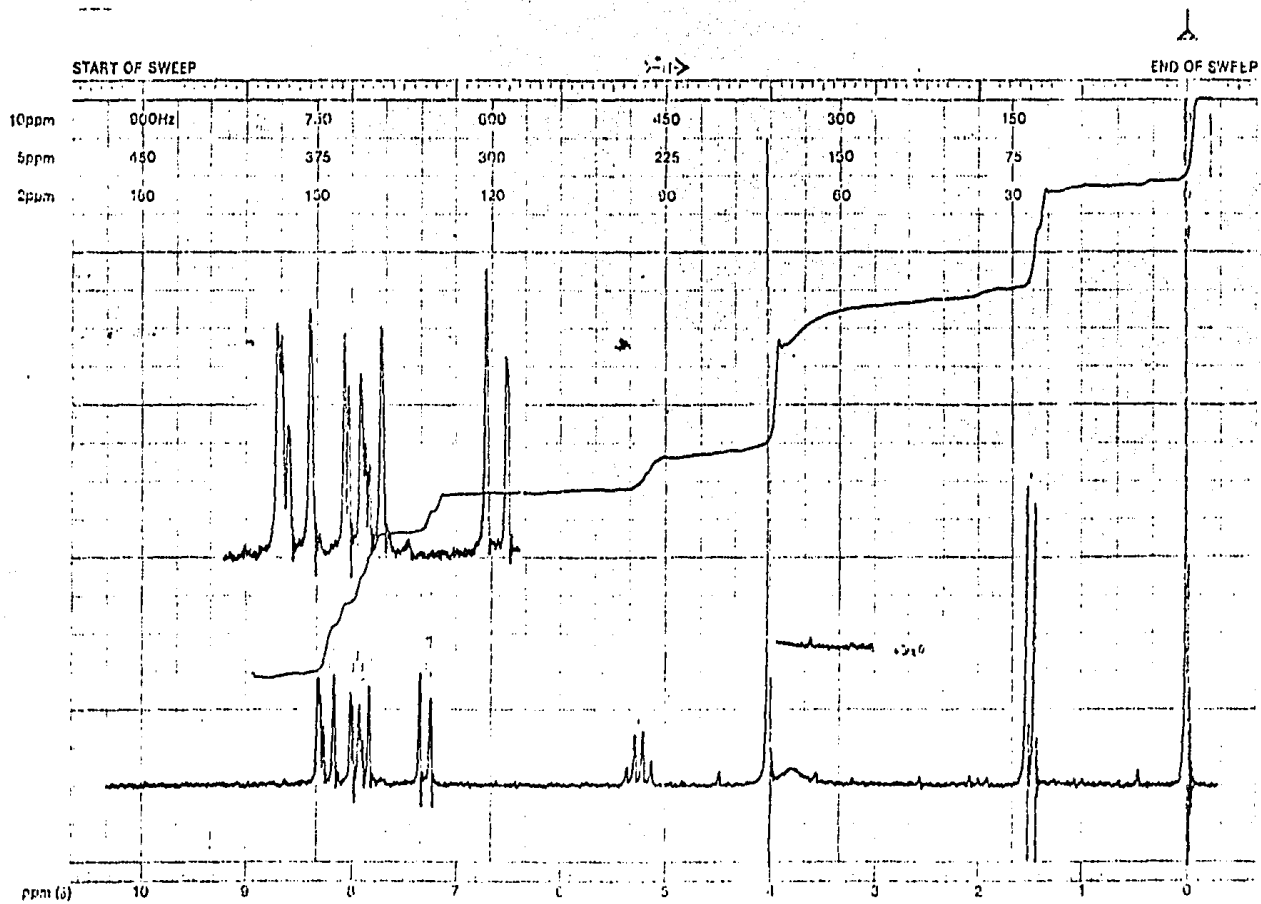
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

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



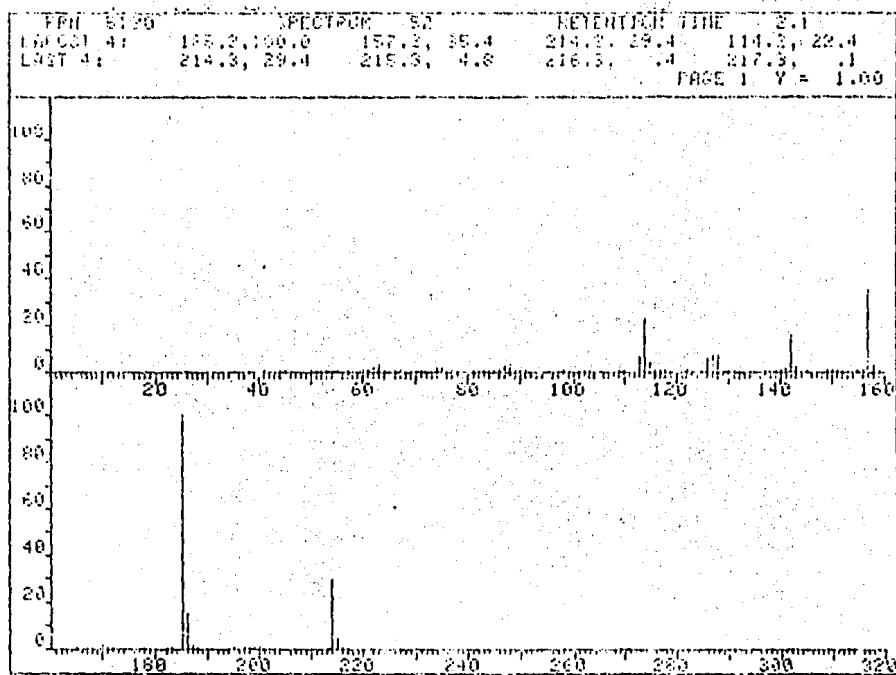
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

5-Bromo-6-metoxi-2-propio-
naftona, XXVIII.

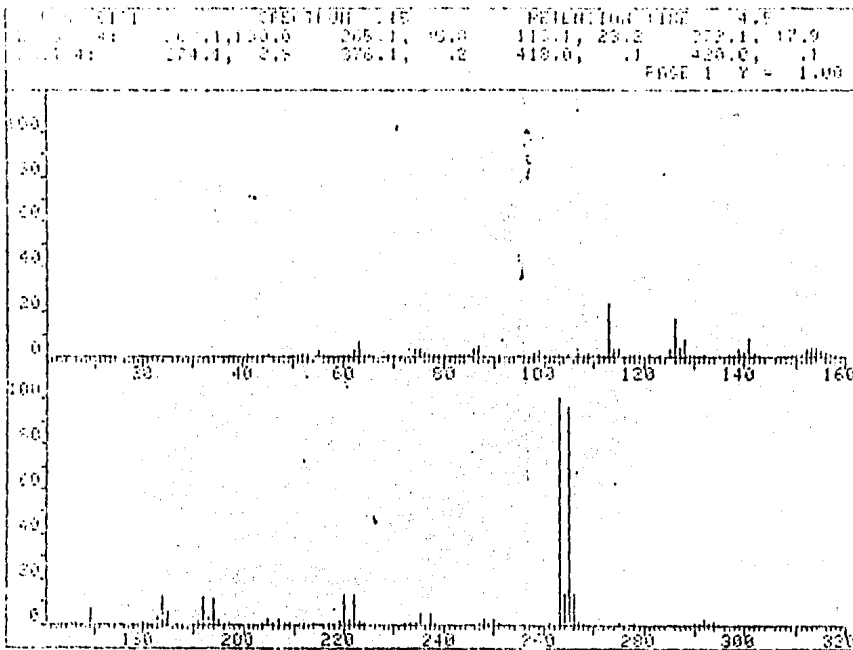


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

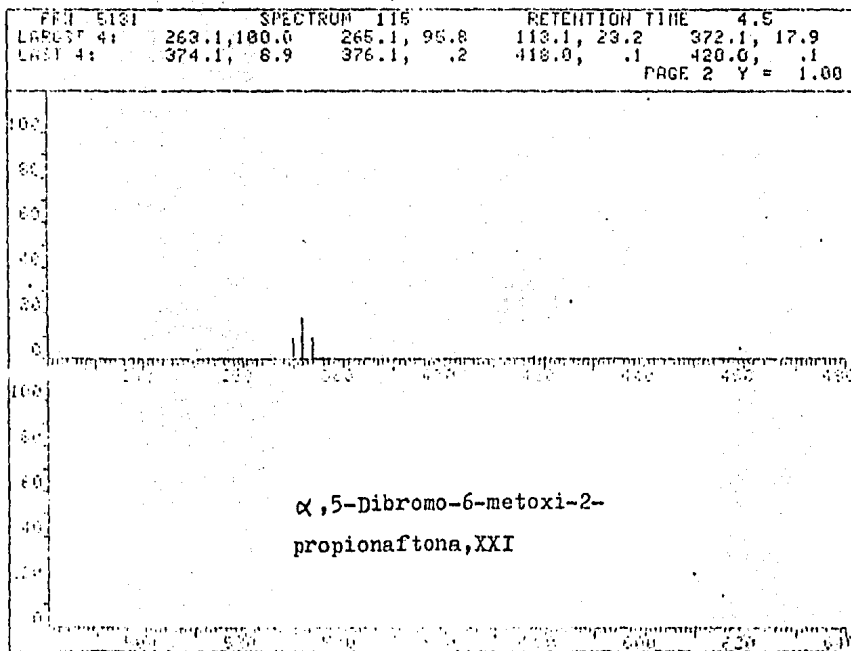
α -Hidroxi-5-bromo-6-metoxi-2-propionaltona, XXIX.



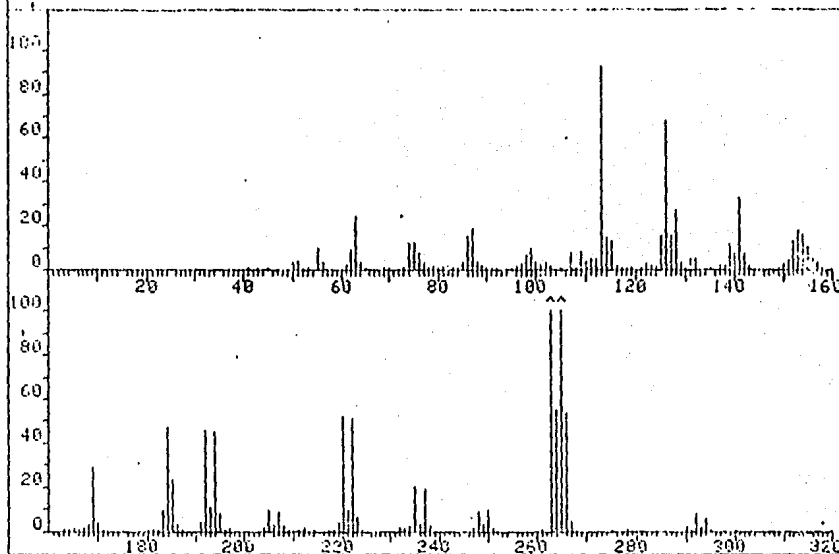
6-Metoxi-2-propionaftona, XVI.



55

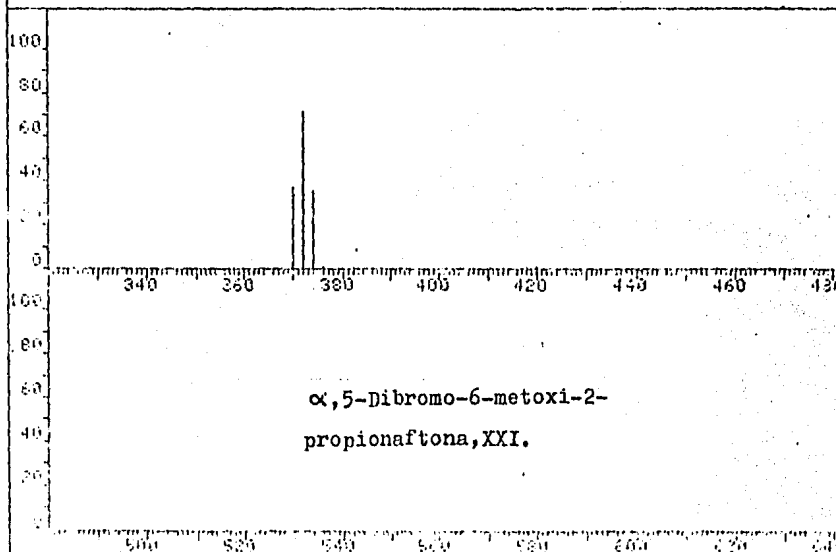


FWH 5131 SPECTRUM 115 RETENTION TIME 4.5
 LARGST 4: 263.1, 100.0 265.1, 95.8 113.1, 23.2 372.1, 17.9
 LAST 4: 374.1, 8.9 376.1, .2 418.0, .1 420.0, .1
 PAGE 1 Y = 4.00



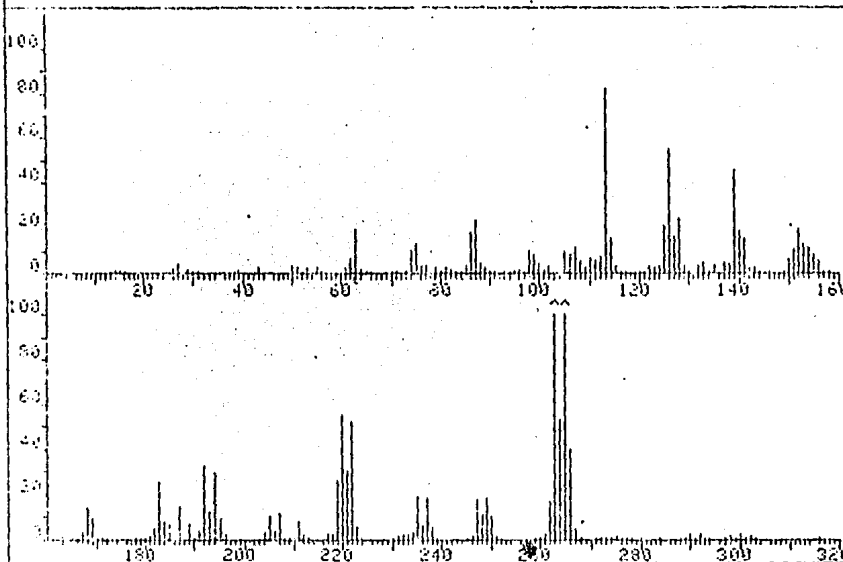
56

FWH 5131 SPECTRUM 116 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



NO	5043	SPECTRUM	4	RETENTION TIME	.3
LINE 11	265.3, 100.0	263.3, 98.9	113.3, 20.6	220.3, 13.8	
LINE 41	452.3, 5.4	453.3, 1.8	454.3, 1.8	455.3, 1.3	

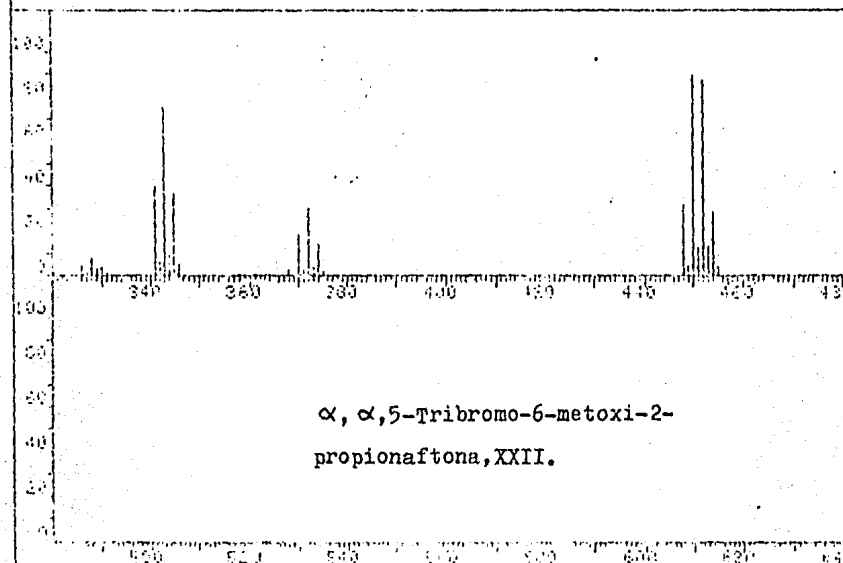
PAGE 1 Y = 4.00



57

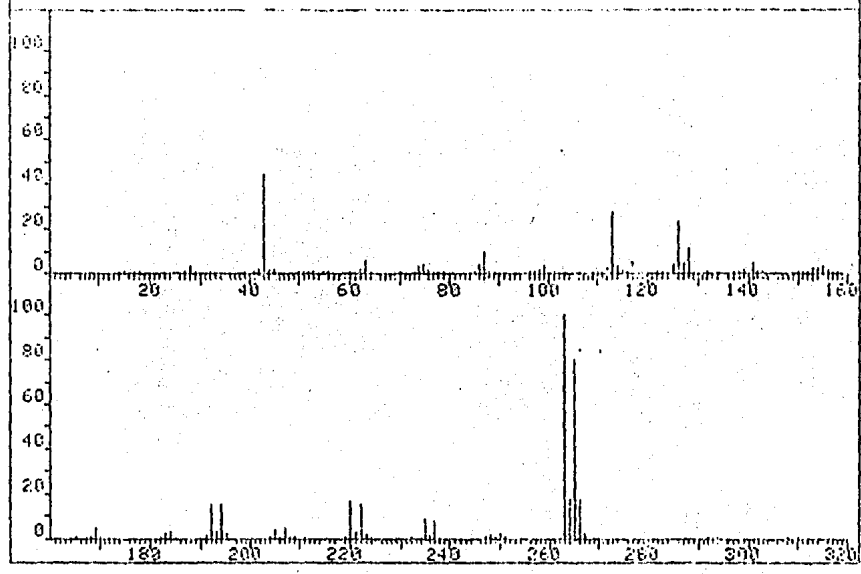
NO	5043	SPECTRUM	4	RETENTION TIME	.3
LINE 11	265.3, 100.0	263.3, 98.9	113.3, 20.6	220.3, 13.8	
LINE 41	452.3, 5.4	453.3, 1.8	454.3, 1.8	455.3, 1.3	

PAGE 2 Y = 16.00



FRN 5045	SPECTRUM 19	RETENTION TIME
LARGST 4:	351.4, 2.6	353.4, 13.6
LAST 4:	351.4, 2.6	353.4, 13.6

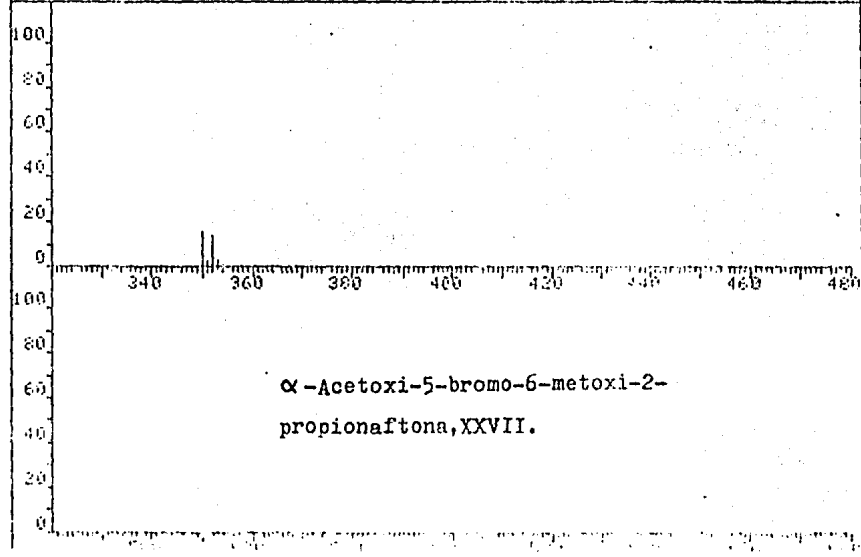
PAGE 1 Y = 1.00

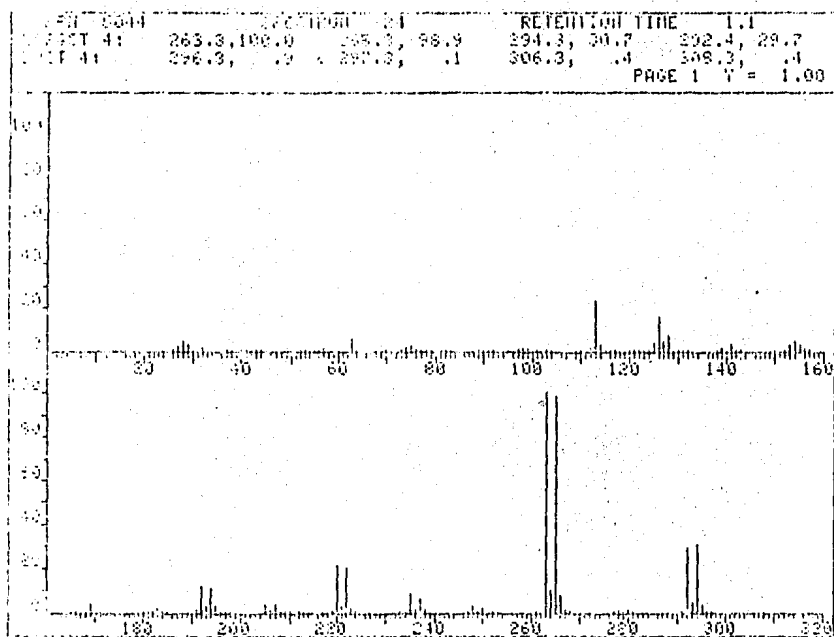


58

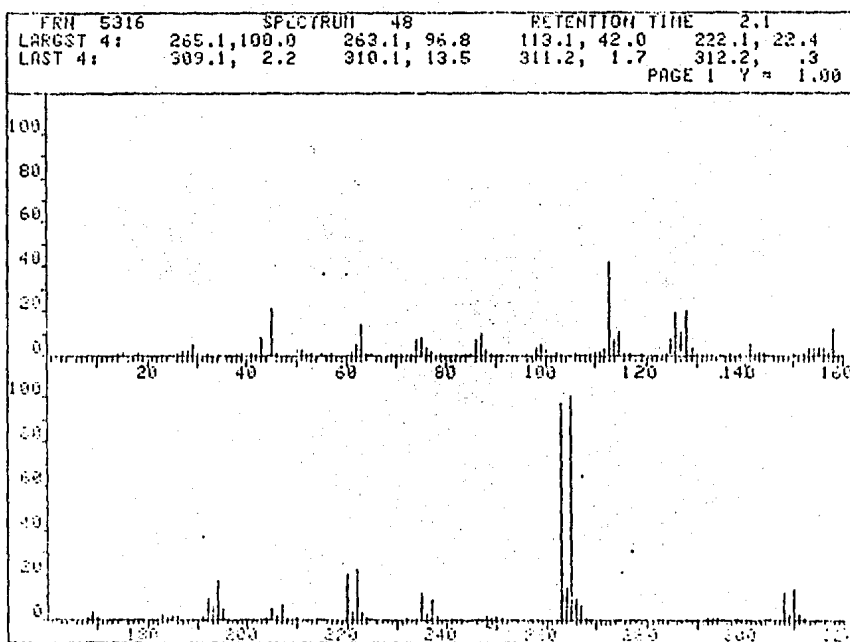
FRN 5045	SPECTRUM 19	RETENTION TIME
LARGST 4:	263.3, 100.0	265.3, 80.5
LAST 4:	351.4, 2.6	352.4, 13.8

PAGE 2 Y = 1.00





5-Bromo-6-metoxi-2-propio-
naftona, XXVIII.



α -Hidroxi-5-bromo-6-metoksi-2-propionaftona, XXIX.

C O N C L U S I O N E S .

- 1.- Se hizo una revisión bibliográfica sobre los métodos de preparación del ácido α -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético.
- 2.- Se comentan los métodos principales para la preparación del ácido arriba mencionado.
- 3.- En este estudio se propone una nueva síntesis del ácido α -metil-6-metoxi-2-naftalen-acético.
- 4.- Se prepararon varios compuestos nuevos, que son intermediarios en la síntesis propuesta.
- 5.- Se dan los datos de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y de espectrometría de masas de los compuestos estudiados.

B I B L I O G R A F I A .

- 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, Penn., 1980.
- 3.- U.S. Pat. 3,637,767, enero 25, 1972.
- 4.- U.S. Pat. 3,960,957, junio 1, 1976.
- 5.- I.T. Harrison, B. Lewis, P. Nelson, W. Rooks, A. Roszkowski, A. Tomolonis y J.H. Fried, J. Med. Chem. 13, 203 (1970).
- 6.- S. Patai, Glossary of Organic Chemistry, p 220. Interscience. Nueva York, 1962.
- 7.- J.E. Gowan y T.S. Wheeler. Name Index of Organic Reactions, 2a. ed. p 259. Longmans. Londres, 1962.
- 8.- A.R. Surrey. Name Reactiors in Organic Chemistry, 2a. ed., p 241. Academic Press. Nueva York, 1961.

- 9.- R.C. Denney. *Named Organic Reactions*, p 234. Butterworths. Londres, 1969.
- 10.- J. March. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, p 910. Mc-Graw-Hill. Nueva York, 1968.
- 11.- N. Donaldson, *The Chemistry and Technology of Naphtalene Compounds*, p 451. Arnold. Londres, 1958.
- 12.- A.I. Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry*, 3a. ed, p 923. Longmans. Londres, 1956.
- 13.- Japan Kokai Tokkyo Koho 78 149,962, dic. 27, 1978.
- 14.- Referencia 8, p 68.
- 15.- Japan Kokai Tokkyo Koho 81 16,437, feb. 17, 1981.
- 16.- Japan Kokai Tokkyo Koho 78 53, 646, mayo 16, 1978.
- 17.- Japan Kokai Tokkyo Koho 79 79,258, junio 25, 1979.

- 18.- X.A. Domínguez y X.A. Domínguez, Química Orgánica Experimental, p 166. Limusa. México, 1982.
- 19.- J. Cason y H. Rapoport, Laboratory text in Organic Chemistry, p 341. Prentice Hall. Englewood-Cliffs, 1959.
- 20.- L. Arsenijevic, V. Arsenijevic, A. Horeau y J. Jacques, Org. Synth, 53, 5 (1973).
- 21.- L.F. Fieser y M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, p 50. J. Wiley. Nueva York, 1967.
- 22.- R.D. Desai y W. S. Waravdekar, Proc. Indian Acad. Sci., 24A, 382 (1946).
- 23.- C.W. Perry, M.V. Kalnins y K.H. Deitcher, J. Org. Chem., 37, 4374 (1972).
- 24.- R.D. Haworth y G. Sheldrick, J. Chem. Soc., 1934, 864.
- 25.- A. Marquet y J. Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 1962, 90.

- 26.- R. Levine y J.R. Stephens, J. Am. Chem. Soc.,
72, 1642 (1950).
- 27.- S. Patai, Ed., Chemistry of Carbonyl Group, p 787. Inter-
science. Londres, 1966.
- 28.- P. Sánchez-Viesca y Ma. R. Gómez, Ciencia, Méx.,
27, 189 (1972).
- 29.- E.M. Kotchergine, Bull. Soc. Chim. France, 43, 573 (1928).
- 30.- H. Takamatsu, J. Pharm. Soc. Japan, 76, 1239 (1956).
- 31.- M. Weiss y M. Appel, J. Am. Chem. Soc., 70, 3666 (1948).
- 32.- A.T. Blomquist y A. Goldstein, Org. Synth., Coll.
4, 838 (1963).
- 33.- P. Ruggli y P. Zeller, Helv. Chim. Acta, 28, 741 (1945).
- 34.- W. Rigby, J. Chem. Soc., 1951, 793.

- 35.- W. Baker y R. Robinson, J. Chem. Soc., 134-II,
1798 (1932).
- 36.- W.A. Hutchins, D.C. Motwani, K.D. Muddhatkal y T.S. Wheeler, J. Chem. Soc., 1938, 1882.
- 37.- R.L. Augustine, Catalytic Hydrogenation, p 135. Dekker.
Nueva York, 1965.
- 38.- W.L. Mosby, Chem. & Ind., 1959, 1348.
- 39.- T. Kishimoto y S. Uyeo, J. Chem. Soc. C., 1969, 2600.