

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química



ALGUNAS DE LAS APLICACIONES  
DE LA REACCION DE TRANSFERENCIA  
DE REACTIVOS DE GRIGNARD EN SINTESIS ORGANICA

QUIMICO

Ma. Eugenia González Pacheco

1979



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.

TESIS 1979  
LAB \_\_\_\_\_  
ADM M.T.  
FECHA 152  
PROC \_\_\_\_\_  
U. \_\_\_\_\_



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE:

PRESIDENTE: DR. HELIO FLORES PANIPEZ.  
VOCAL: DPA. YOLANDA CABALLEPO ARROYO.  
SECRETARIO: DR. IGNACIO SANCHEZ FLORES.  
1er. SUPLENTE: M. en C. ADA MARIA CASARES CAMPOS.  
2do. SUPLENTE: M. en C. J. MANUEL MENDEZ STIVALET.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE QUIMICA. U. N. A. M.

SUSTENTANTE: MARIA EUGENIA GONZALEZ TACHECO.

ASESOR DEL TEMA: DR. IGNACIO SANCHEZ FLORES.

A MIS PADRES, CARINOSAMENTE  
POR HABERME FORMADO COMO PERSONA.

A MIS MAESTROS, RESPETUOSAMENTE  
POR HABERME FORMADO COMO PROFESIONISTA.

A MIS AMIGOS, AFECTUOSAMENTE  
POR ESCUCHAR, CREER Y ALENTAR.

CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO PARA:

*Profra: María Elisa Xicoy de Fuentes.*

*Prof: Mario Cruz Terán.*

*Prof: César Pincón.*

*Dr. Helio Flores Ramírez.*

*M. en C. Eduardo Marambio.*

*como reconocimiento a su apoyo y  
colaboración.*

## INDICE

I. INTRODUCCION.

II. DISCUSIONES.

1. SINTESIS DE LA 5-METOXI-1-TETRALONA.

2. SINTESIS DE LA 7,8-METILENDIOXI-1,2,4,5-TETRAHIDRO-2(3H)-BENZOAZEPIN-1-ONA.

III. PARTE EXPERIMENTAL.

IV. CONCLUSIONES.

V. BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION.

Entre algunas de las dificultades que afronta el químico sintético, destaca la del diseño de la ruta apropiada que proporcione un sencillo acceso, partiendo de materias primas asequibles, a moléculas más complejas.

Cuando los primeros compuestos se consiguen fácilmente, con rendimientos y pureza aceptables, puede decirse que el camino escogido ha comenzado exitosamente u cabe pensar en la posibilidad de implementar la versatilidad de tales sustancias mediante la modificación de la ruta sintética original, en el momento adecuado.

Sin embargo, el conseguir llegar a cierto tipo de estructuras por empleo de métodos sencillos, no siempre es posible, y en tales casos se hace necesario aplicar alguna reacción clave, con la que se consiga abreviar, por lo menos, el número de pasos involucrados.

Si además de esto, se logra evitar la formación de sustancias colaterales, se habrán reunido las condiciones experimentales más convenientes u en muchas ocasiones esto será el punto de apoyo más sólido para la conclusión de una síntesis total.

Recientemente fué demostrado, que mediante la catálisis con tetracloruro de titanio, es posible el transferir la función halomagnesiana de un Reactivo de Grignard típico, como el bromuro ó yoduro de n-propilmagnesio a la posición terminal de un 1-alkeno sustituido.



El presente trabajo describe algunas aplicaciones de dicha reacción, en la síntesis mediante la carboxilación, del intermediario organomagnésico correspondiente de ácidos  $\gamma$ -aril butíricos, así como su posterior transformación en 1-tetralonas y benzo-2-azepín-1-onas sustituidas.

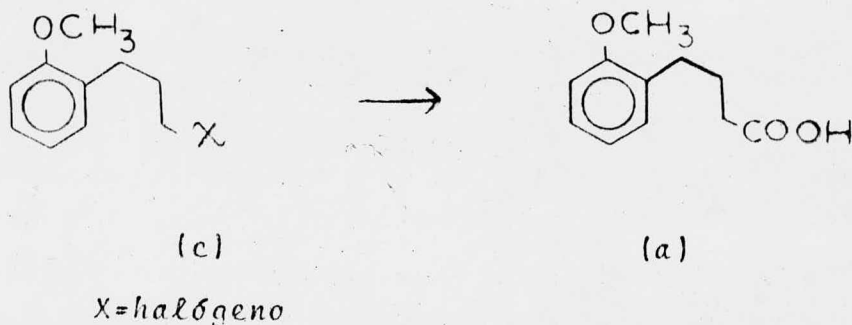
Los derivados así preparados, pueden servir como una materia prima de fácil y rápida accesibilidad para la síntesis total o parcial de alcaloides de tipo diterpenoide.

El trabajo en el laboratorio tuvo como fin la síntesis de dos moléculas interesantes: la 5-metoxi-1-tetralona y - la 7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepín-1-ona.

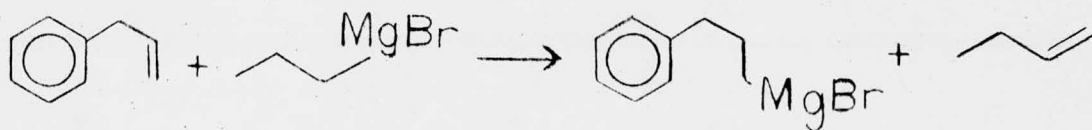
DISCUSION SOBRE LA SINTESIS DE LA 5-METOXI-1-TETRALONA.



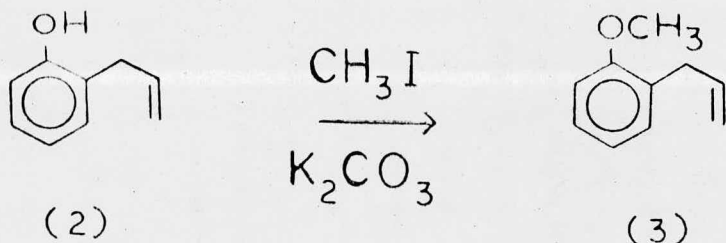
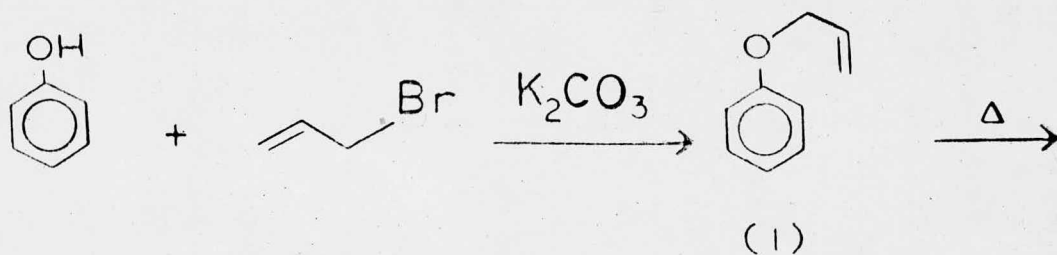
ril butíricos. Como es bien sabido, tales sustancias pueden ser preparadas mediante la carboxilación de Reactivos de Grignard terminales<sup>2</sup>, pero desafortunadamente las moléculas del tipo (c), no son fácilmente accesibles desde el punto de vista experimental.



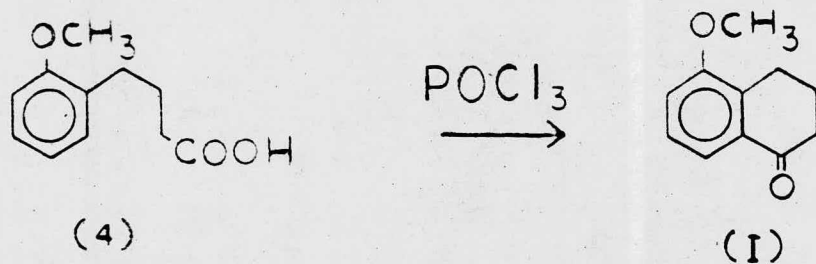
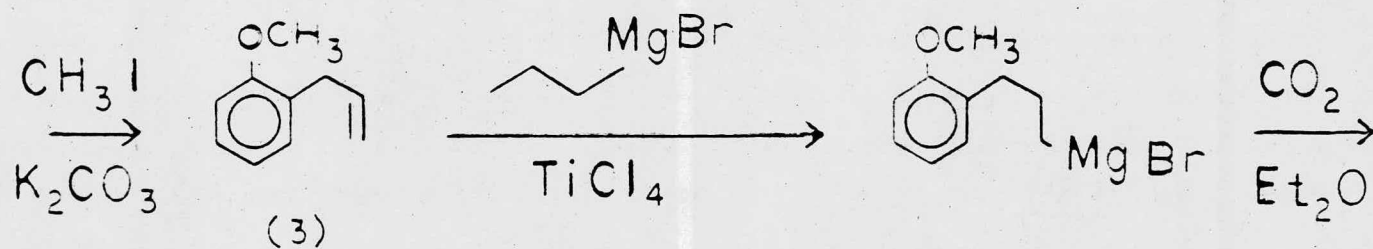
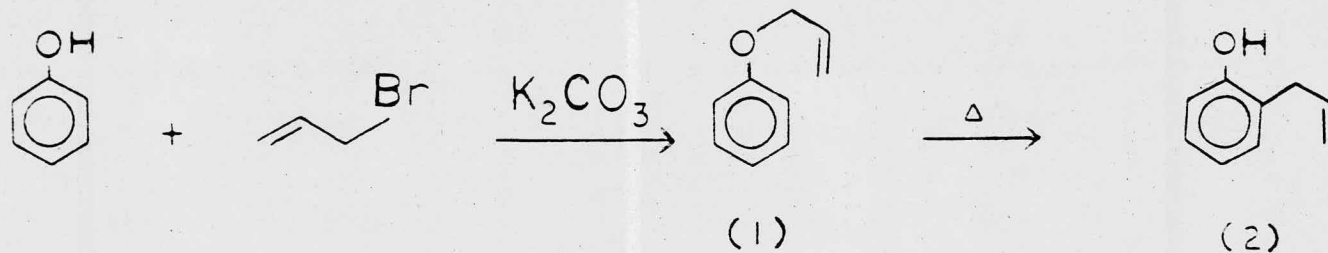
Por lo tanto nuestro objetivo se vió encaminado hacia la búsqueda de un sustrato diferente. En la literatura se encuentra reportada la Reacción de Transferencia de Reactivos de Grignard con olefinas terminales<sup>3,4</sup>, empleando como catalizadores haluros de elementos de transición, especialmente tetracloruro de titanio, como por ejemplo:



En esta reacción, la molécula adecuada para el intercambio propuesto sería un éter metílico del *o*-alil fenol (2), cuya síntesis se encuentra descrita a partir de una materia prima tan sencilla como lo es el fenol<sup>5</sup>. Finalmente, es posible obtener a la olefina allica deseada efectuando una transposición de Claisen<sup>6</sup>, sobre dicho intermediario como se muestra a continuación:



La ruta sintética total se muestra en el esquema I.



ESQUEMA I. RUTA SINTÉTICA PROPUESTA PARA LA PREPARACION DE LA 5-METOXI-1-TETRALONA (I).

La reacción de Williamson entre fenol y bromuro de alilo da como producto el correspondiente éter fenilalílico (1) que se separa con un rendimiento de 66%, en forma de un líquido espeso e incoloro que puede ser utilizado sin mayor purificación.

Su espectro de I.R. muestra bandas en 1253 y 1082  $\text{cm}^{-1}$  debidas a los alargamientos antisimétricos comunes en los éteres fenílicos y a la vibración tensorial carbono-oxígeno, respectivamente; mientras que las bandas en 998 y 930  $\text{cm}^{-1}$ , representan las vibraciones fuera del plano, de deformación, de los hidrógenos correspondientes a la olefina terminal. La presencia del anillo aromático quedó caracterizada con las bandas en 1600, 1580 y 1498  $\text{cm}^{-1}$ .

Su espectro de rmp presenta una señal compleja centrada en 7.51 ppm, que integra para 5H, que fueron asignados para los protones aromáticos. La señal compleja en 5.20 integra para los dos hidrógenos del vinilo terminal, así como el multiplete centrado en 6.30 para el hidrógeno no terminal. El doblete en 4.42 ppm,  $J=6\text{Hz.}$ , integra para los dos hidrógenos del metileno alifático.

El éter preparado anteriormente, sin previa purificación, fue sometido a una transposición intramolecular (Transposición de Claisen), que conduce al producto de sus-

titución en posición orto, separado en forma de la sal sódica correspondiente y que por posterior acidulación libera el 2-alilfenol (2) en un rendimiento de 86% en forma de un líquido incoloro con punto de ebullición de 83°C/6 mmHg.

Su espectro de I.R. muestra una banda de absorción intensa en  $3530\text{ cm}^{-1}$  de hidroxilo fenólico conservando la banda en 998 y desplazando a 920 aquella que se presentaba en  $930\text{ cm}^{-1}$ , atribuidas ambas al doble enlace terminal.

Su espectro de rmp presenta un singulete en 5.18 que integra para el hidrógeno del hidróxilo, una pequeña señal compleja centrada en 4.98 que integra para los dos hidrógenos del metileno terminal, además de un multiplete en 6.00 representativo del hidrógeno no terminal de la agrupación alílica. El doblete en 3.35,  $J=6\text{Hz.}$ , integra para los dos hidrógenos del metileno de la cadena alquílica y los protones aromáticos aparecen como una señal compleja centrada en 6.95 ppm.

La transposición procede al mismo tiempo con la formación de un producto secundario que fue identificado como el 2-metil-2,3-dihidrobenzofurano<sup>7</sup>, obtenido en un 4% de rendimiento en mezcla con otras sustancias, en forma de un líquido amarillo espeso.

Su espectro de I.R. muestra bandas en  $1253$  y  $1082\text{ cm}^{-1}$ , debidas a los alargamientos antisimétricos comunes en los



Éteres vinílicos y a la vibración tensorial carbono-oxígeno, respectivamente. El anillo aromático quedó caracterizado con las bandas en 1600 y 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

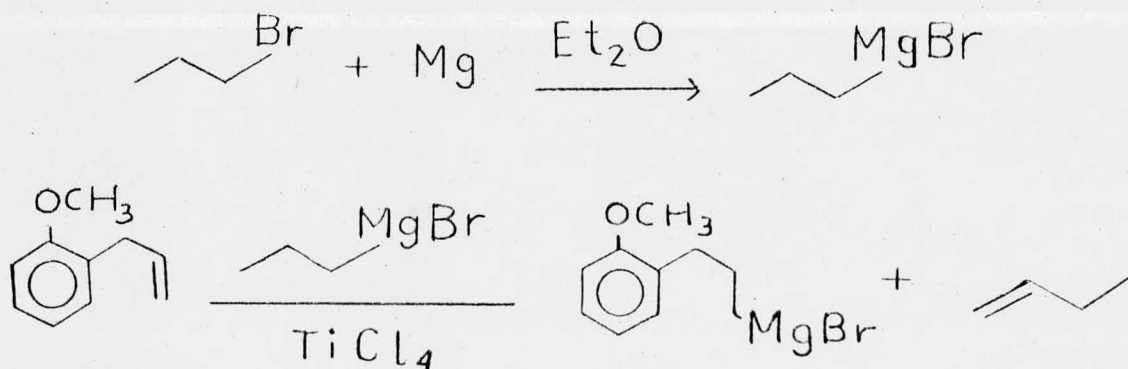
Su espectro de rmp señala un doblete centrado en 1.38 ppm ( $J=6\text{Hz.}$ ), asignado al metilo. La presencia del metileno dihidrofuránico aparece como un doblete ( $J=6\text{Hz.}$ ), en 2.1 ppm, mientras que los cuatro protones aromáticos, se presentan como un multiplete centrado en 6.98 ppm.

Para la preparación del 2-alil anisol (3), el producto obtenido de la reacción anterior, se sometió a una reacción de metilación, con yoduro de metilo en acetona seca, en presencia de carbonato potásico anhidro. El producto se obtuvo con un rendimiento de 90%, en forma de un líquido incoloro, con punto de ebullición de 66-66.5 °C / 4mmHg.

En su espectro de I.R. puede observarse la ausencia de la banda característica para el grupo hidroxilo; en vez de ello presenta bandas en 3070 y 2825  $\text{cm}^{-1}$ , debidas a la vibración de tensión carbono-hidrógeno del grupo vinilo y de alargamiento simétrico del metoxilo aromático, mientras que el espectro correspondiente al producto de isomerización de la olefina, carece de la presencia de la banda en 3070, por la no posesión del doble enlace terminal.

Su espectro de rmp presenta un singulete en 3.62 ppm, que integra para los tres hidrógenos del grupo metoxilo a demás de una señal compleja centrada en 5.93 y un doblete en 5.00 ppm asignadas para 1 y 2H, respectivamente, correspondientes a la agrupación olefínica. El doblete en 3.37 integra para los dos hidrógenos del metileno de la cadena.

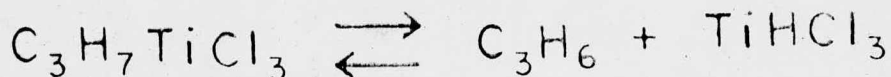
La reacción más importante, desde el punto de vista sintético, fué la que condujo a la obtención del ácido carboxílico correspondiente, teniendo como materia prima el 2-lilanol (3), que se sometió a la reacción de intercambio con un Reactivo de Grignard preparado previamente, catalizado por tetracloruro de titanio<sup>4</sup>, como se describe enseguida:



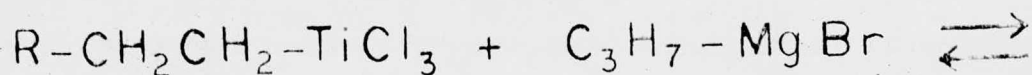
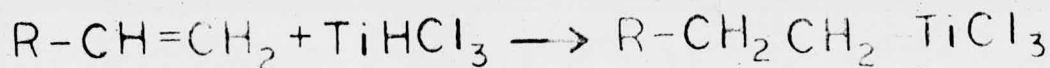
Finkbeiner y Cooper<sup>3,4</sup>, han estudiado el mecanismo de procedencia de la reacción de intercambio de Reactivos de Grignard con olefinas, encontrando que el término "catálisis" empleado para el tetracloruro de titanio, no es exactamente el más adecuado, ya que al final de la reacción, se ha convertido en otras sustancias. Sin embargo, lo consideran

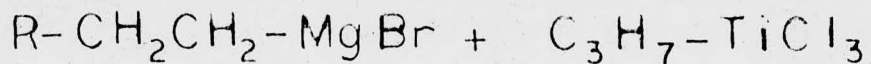
término adecuado para denominarlo por su intervención en dicha reacción.

Por otro lado, proponen una secuencia de reacciones, como la representación más sencilla para la sucesión del intercambio y que consiste en la formación de un intermedio de alquiltitanio entre el reactivo de Grignard y el catalizador, con la posterior eliminación de un halo hidruro de titanio ( $TiHCl_3$ ) y de una nueva olefina, proveniente del reactivo de Grignard empleado:



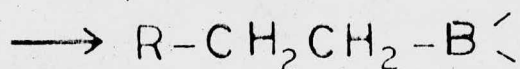
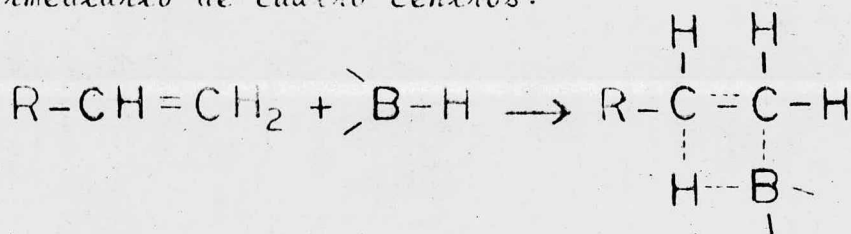
El hidruro así eliminado, es el agente que se adicio-  
na al grupo vinilo terminal, proporcionado por la olefina  
que se pretende intercambiar, ocasionando así la formación  
de un nuevo compuesto de alquiltitanio el cual experimenta  
el intercambio reversiblemente:



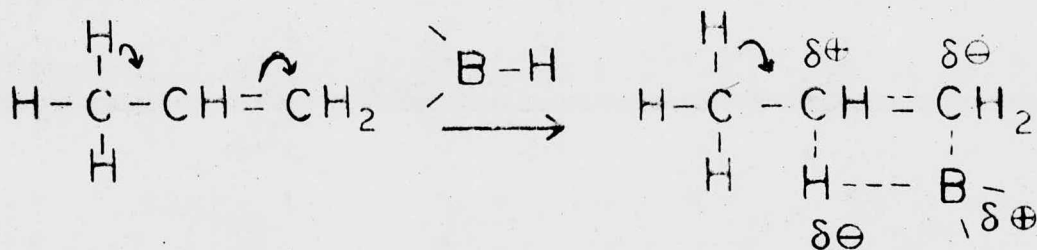


consistiendo esa reacción, por lo tanto, en un mecanismo de adición-eliminación, vía la reacción de intercambio.

La reacción de adición sobre el doble enlace puede compararse con la dirección de adición encontrada en las reacciones de hidrobromación<sup>δ</sup>, en las que se involucra un intermedio de cuatro centros:



y si se piensa en una especie activa, se propone un enlace boro-hidrógeno polarizado:



Lo anterior explica el que se forme un derivado de adición en el que el átomo metálico queda en posición terminal. Sin embargo, la evidencia experimental demostró que para el caso del estireno, se obtiene en cambio el derivado de adición en posición  $\beta^4$ , que por su posterior carboxilación, genera el ácido  $\beta$ -hidratrópico, en un 51% de rendimiento, mientras que la oxidación directa del intermediario, con oxígeno, produce en un 40% de rendimiento, el alcohol  $\alpha$ -fenil etílico, contaminado con una pequeña cantidad del alcohol en posición terminal.

Esto está de acuerdo también con la adición del átomo metálico en posición  $\beta$  que presentan los diboranos sobre el estireno<sup>8</sup>, y que se explica asumiendo que el fenilo no funciona bien como donador de electrones, pero que por el efecto de la resonancia se convierte en un centro rico en electrones, que además consigue que la doble ligadura del grupo vinilo sufra efectos de conjugación con el anillo aromático.

También es de esperarse que grupos sustituyentes sobre el anillo, obligarían a que dicho efecto se viera favorecido o contrarrestado.

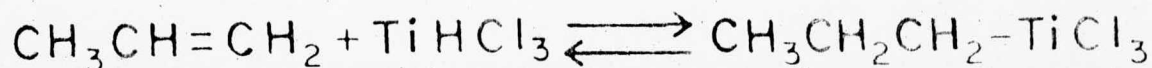
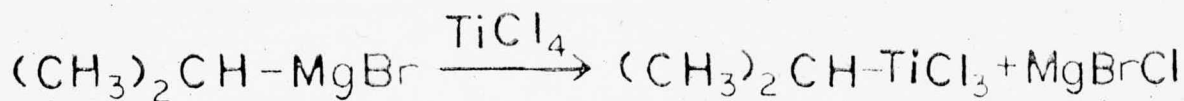
A pesar de esto, mientras que la hidroboração puede

ser aplicada a olefinas terminales, dialquilinear, cíclicas, trialquilinear, tetralquilinear, arilolefinas u olefinas sustituidas, la reacción de adición del halohidruro de titanio ( $TiHCl_3$ ), sólo puede ser efectuada, sobre grupos vinilo terminales, en los que se obtiene el derivado de la adición del átomo de titanio sobre el carbono terminal casi exclusivamente, lo que significa que la reacción de intercambio sirva como un medio bastante selectivo para la preparación del ácido  $\gamma$ -aril butírico que se buscaba, además de ser un método general para obtener estos ácidos.

Un hecho sumamente interesante para el caso nuestro es que de las reacciones estudiadas<sup>4</sup>, la de carboxilación fue la que resultó con mejores rendimientos, lo que no significa el que exista aún el riesgo de obtener también algo del isómero secundario, que nos llevaría, al ácido  $\beta$ -aril propiónico.

Otra ventaja fue la que tuvimos con el empleo de bromuro de n-propilmagnesio, ya que la olefina que de él se deriva es precisamente propileno, que se libera fácilmente en forma gaseosa, bajo las condiciones experimentales, evitando así su presencia en el medio reaccionante, lo que ocasionaría una competencia, como olefina, con el 2-alil anisol, ya intercambiado.

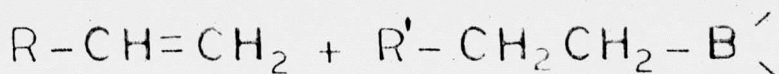
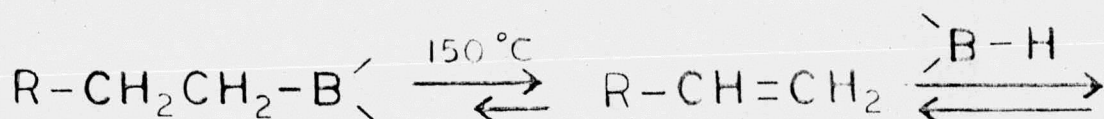
Es oportuno aclarar que el empleo de bromuro de isopropil magnesio no presenta dificultades experimentales<sup>9</sup>, ya que efectúa una reacción de isomerización a cadena lineal, en presencia de tetracloruro de titanio:



Se propone nuevamente un mecanismo de adición-eliminación, semejante al presentado por los alquilboranos<sup>10</sup>.

La isomerización de bromuro de isopropil magnesio, no ocurre en ausencia del catalizador y más aún, en sentido inverso, no ocurre.

Ha sido interesante el examinar como los derivados de alquiltitanio presentan semejanzas con los derivados de hidroborcación. Una observación más, es la evidencia de que la reacción de intercambio con olefinas también se lleva a efecto por los derivados de hidroborcación, cuando existe otra olefina, de la misma o mayor reactividad:



Esto quiere decir que los organoboranos pueden también ser comparados con un Reactivo Grignard, en el aspecto de - que ambos se intercambian con olefinas.

De hecho, la isomerización ha sido observada en organoboranos secundarios, de los cuales resultan productos de - transposición a derivados primarios<sup>8</sup>.

Otros estudios indican que la especie reactiva en la a dición a la doble ligadura terminal ( $\text{TiHCl}_3$ ) no se encuentra como tal, y lo más probable es que forma parte de un complejo tipo Ziegler, de composición desconocida<sup>4,9,10</sup>. Esto se puede decir también de la especie Grignard,  $\text{R-MgBr}$ <sup>11</sup>.

Dichos complejos, son sólidos que poseen un efecto catalítico polimerizante cuando se combinan con grupos alquilo y se forma el derivado de alquiltitanio, consiguiendo -- que en presencia de una olefina, la polimerización ocurra en los enlaces reactivos  $\text{Ti-P}$ <sup>12</sup>.



Se propone pues, que el tetracloruro de titanio, que es una molécula muy activa, desde el punto de vista oxidación-reducción produzca fácilmente sustancias que poseen titanio en estados de oxidación menores, es decir Ti (III), Ti (II), las que forman parte de las especies polimerizantes. De lo anterior puede decirse que además de derivados de monoalquilación, existen compuestos de polialquilación.

Como se ha visto, la secuencia de reacciones para el intercambio queda restringida a derivados de monoalquilación, lo que significa que el requerimiento de catalizador no puede ser una cantidad arbitraria, ya que de ella depende el que se forman especies activas para catálisis. Por lo tanto el factor más importante que deberá controlarse, son las condiciones de reacción.

Experimentalmente, el bromuro de n-propilmagnesio, se preparó previamente por reacción entre magnesio y n-bromopropano, en éter etílico anhidro. El reactivo de Grignard así formado, se sometió a la reacción de intercambio, añadiendo el 2-alilanol y enseguida el tetracloruro de titanio. La reacción no pudo ser seguida fácilmente por cromatografía en placa fina, por lo que el tiempo de duración fue similar al descrito en la literatura.

La reacción de carboxilación se hizo directamente sobre

el reactivo resultante del intercambio, conectando un sistema de burbujeo de dióxido de carbono gaseoso. El tiempo de duración también fue similar al descrito previamente para ca sos similares.

El ácido  $\gamma$ -(2-anisil) butírico fue separado del resto de las sustancias inorgánicas por hidrólisis de la mezcla de reacción con ácido sulfúrico al 20%. Por posterior tratamiento con hidróxido de sodio al 25%, se formó la sal sódica correspondiente, soluble en la fase acuosa que por acidulación con ácido clorhídrico 1:10, liberó el producto final en un rendimiento de 43%, en forma de un líquido espeso, prácticamente incoloro, con punto de ebullición de 160 °C/ 3 mmHg.

Su espectro de I.R. muestra bandas en 2950 y 1710  $\text{cm}^{-1}$  que caracterizan la presencia del grupo carboxilo. La banda en 2825  $\text{cm}^{-1}$  se presenta nuevamente, debida al alargamiento simétrico del metoxilo aromático.

Su espectro de rmp muestra una pequeña señal compleja centrada en 10.90 ppm, que integra para el hidrógeno del grupo ácido. La presencia del metoxilo aromático se caracterizó con el singulete en 3.87 ppm y los metilenos correspondientes a la cadena alquílica aparecieron como un triplete

en 2.68 ppm ( $J=6\text{Hz.}$ ), señal compleja centrada en 1.9 ppm ( $J= 6\text{Hz.}$ ), y otra señal compleja centrada en 2.32 ppm, asignadas respectivamente a los metilenos  $\alpha$ ,  $\beta$ , u  $\gamma$ . Los 4H aromáticos se presentan como una señal compleja centrada en 6.93 ppm.

En la reacción de ciclización final, que conduce a la 5-metoxi-1-tetralona (I), el ácido purificado obtenido de la reacción anterior, fue tratado con oxitricloruro de fósforo en tetracloroetano. La mezcla resultante fue hidrolizada con solución saturada de bicarbonato de sodio y de ella fue separado el producto, en un rendimiento de 43%, en forma de un sólido ligeramente crema.

La purificación de esta sustancia se hizo empleando cromatografía en placa fina y el resultado fueron pequeñas escamas incoloras, con punto de fusión 90-91 °C.

Su espectro de I.R. presenta una banda en  $1670\text{ cm}^{-1}$ , característica para el carbonilo conjugado con anillo aromático.

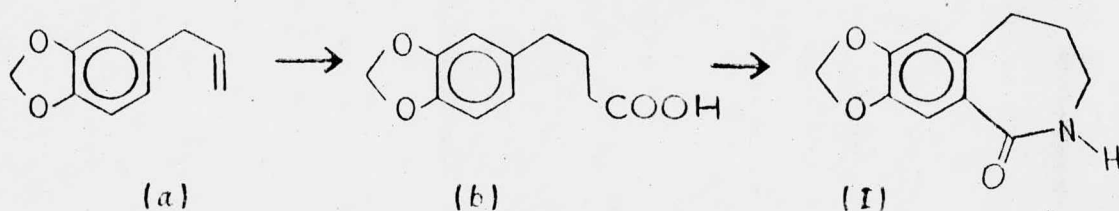
En el espectro de rmp se observa un multiplete centrado en 7.25 ppm que corresponde a los tres protones aromáticos, que se encuentran interaccionando en forma de un sis-

tema  $AB_2$ , es decir, el sistema esperado para el producto ciclizado.

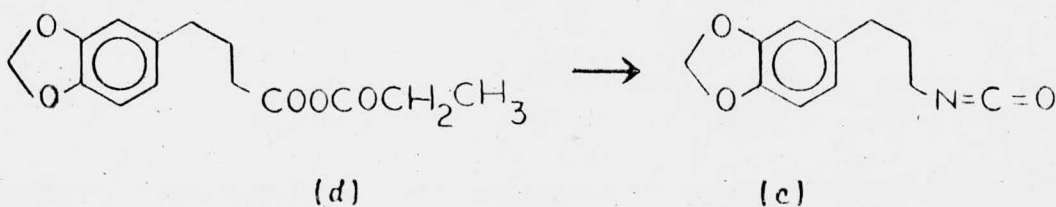
Las señales en 3.86 y 2.21 ppm, son un singulete asignados a los tres protones del metoxilo y los metilenos al ciclicos, respectivamente.

DISCUSION SOBRE LA SINTESIS DE LA 7,8-METILENDIOXI-1,2,4,5-  
TETRAHIDRO-2(3H)-BENZOAZEPIN-1-ONA.

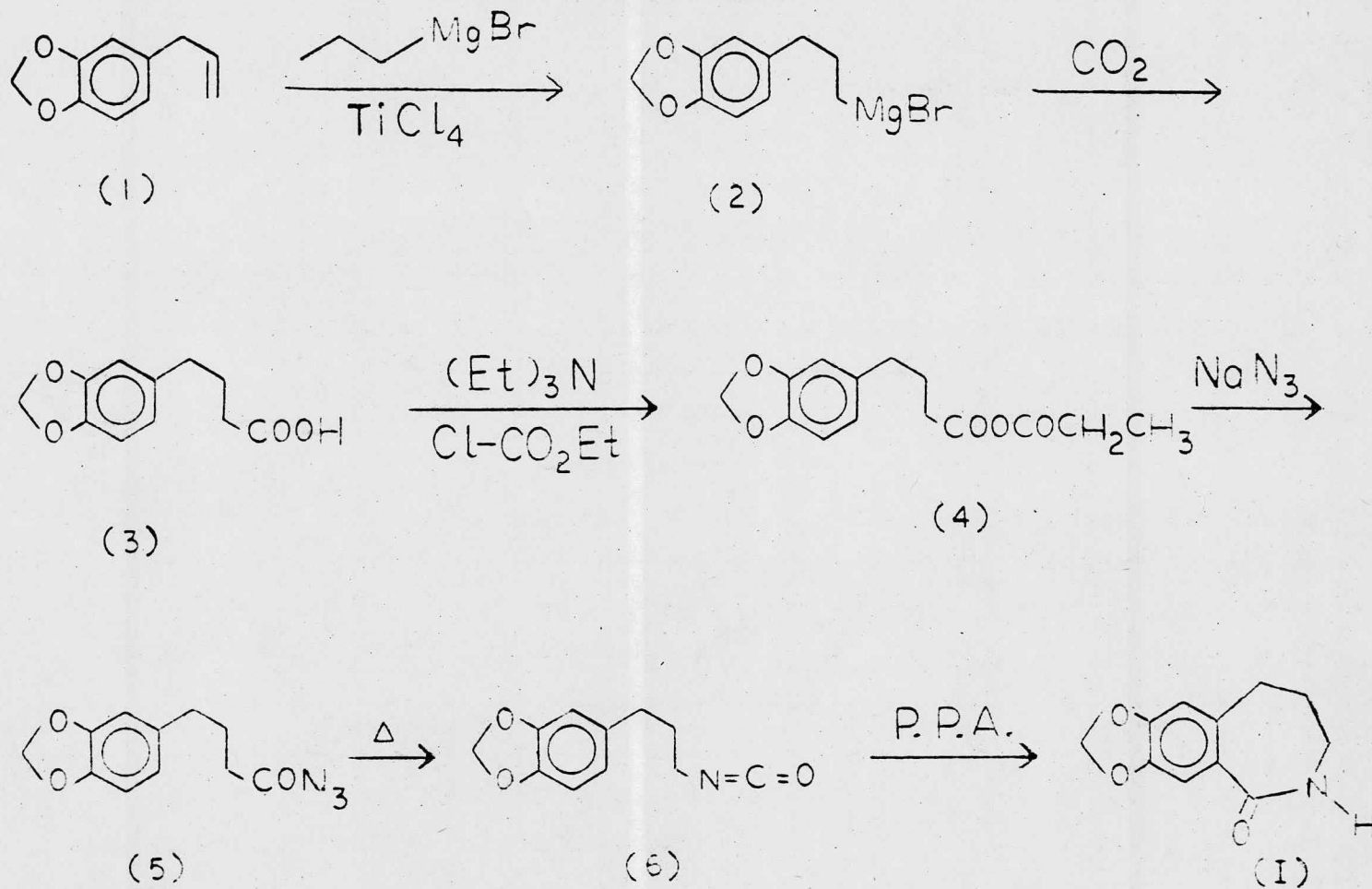
El camino escogido para esta síntesis es una aplicación más de la reacción de transferencia de Reactivos de Grignard con olefinas terminales mediante la cual se llega, en un solo paso a la obtención del ácido  $\gamma$ -(3,4-metilendioxi-fenil) butírico (b), empleando como materia prima una molécula sencilla, como lo es el safrol (a).



En otro trabajo reportado en la literatura<sup>13</sup>, se propone una secuencia de reacciones sumamente corta para la introducción de los grupos que permitan la ciclización final (c), mediante la Reacción de Curtius<sup>14</sup>. Se trata de un método sencillo para preparar el precursor (d), evitando los medios usuales de preparación de cloruros de ácido, con los que no se logra el producto puro, ni con buen rendimiento.



La ruta sintética total se muestra en el esquema II.



ESQUEMA II. RUTA SINTETICA PROPUESTA PARA LA PREPARACION DE LA

7,8-METILENODIOXI-1,2,4,5-TETRAHIDRO-2(3H)-BENZOAZEPIN-1-ONA (I).

En la preparación del ácido  $\delta$ -(3,4-metilendioxi)fenil) butírico (3), fue utilizada la misma técnica experimental empleada en la obtención del ácido  $\delta$ -(2-anisil) butírico.

El safrol (1) utilizado como materia prima fue purificado por destilación a presión reducida y caracterizada por sus propiedades espectroscópicas. Su espectro de I.R. presenta bandas en 2775 y 718  $\text{cm}^{-1}$  debidas al alargamiento simétrico y de balanceo de la agrupación metilendioxi, mientras que las bandas en 1850, 1650 y 998  $\text{cm}^{-1}$ , se atribuyen a la presencia del vinilo terminal. Igualmente, la banda en 1500  $\text{cm}^{-1}$  representa al núcleo fenílico.

Su espectro de rmp señala un sinalete en 5.86 ppm, característico del metilendioxi. El doblete en 3.28 representa al metileno de la cadena y las señales complejas centradas en 5.93 y 4.90, se deben a la agrupación alílica. Los protones aromáticos se observan como una señal compleja centrada en 6.67 ppm.

El ácido preparado de esta forma fue separado con un rendimiento de 63% en forma de un sólido crema y purificado por recristalización para dar un sólido incoloro con punto de fusión 93-94 °C.

Su espectro de I.R. muestra una banda ancha en 2900  $\text{cm}^{-1}$  característica del grupo carboxilo y otra en 1720  $\text{cm}^{-1}$  atri-



bulda al carbonilo de esa misma agrupación. La intensa banda de absorción en  $2775\text{ cm}^{-1}$  es debida a la presencia del grupo ácido, pero las bandas en 928 y 718 siguen evidenciando la presencia del metilendioxi. El núcleo aromático presenta bandas en  $1515$  y  $1500\text{ cm}^{-1}$ .

Su espectro de rmp presenta una señal compleja en 11.88 ppm asignada para el protón ácido; las señales de singulete en 5.87 y 6.60 ppm se atribuyen a los dos hidrógenos del metilendioxi y los tres protones aromáticos, respectivamente, mientras que los metilenos  $\alpha$  y  $\gamma$  correspondientes a la cadena alquílica aparecen como un multiplete centrado en 2.43 y los correspondientes al metileno  $\beta$  se hallan como un multiplete centrado en 1.93 ppr.

Para la obtención del anhídrido mixto (4), el ácido purificado de la reacción anterior fue tratado con cloroformiato de etilo en acetona húmeda, en presencia de trietilamina. El anhídrido preparado de esta manera, no requiere ser aislado, pero debe emplearse inmediatamente.

Este método de preparación de anhídridos mixtos fue ideado como una modificación a la Reacción de Curtius, en atención a que los halogenuros de acilo normalmente utilizados se obtienen, en ciertos casos, con pureza y rendimiento poco satisfactorios<sup>13</sup>.

La acil-azida correspondiente fue preparada por adición directa de azida de sodio, disuelta en un pequeño volumen de agua al mismo matraz de reacción conteniendo el anhídrido y una vez separada, también se utiliza inmediatamente.

La reacción de Curtius<sup>14</sup> efectuada con la acil-azida al calentarse en tolueno seco, procede con la pérdida de nitrógeno molecular y la formación del isocianato correspondiente, proveyendo el punto clave para la ciclización y consistiéndose ésta en un arreglo unimolecular que parece ser independiente del disolvente empleado.

Su espectro de I.R. muestra una banda de absorción intensa en  $2270\text{ cm}^{-1}$  característica del isocianato, conservando las bandas debidas a las absorciones del resto de la molécula.

El isocianato preparado en la reacción anterior fue secado al vacío e inmediatamente tratado con ácido polifosfórico, llegando al producto de ciclización final y consiguiendo así la preparación de la 7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepín-1-ona (I), con un rendimiento de 46% en forma de un sólido incoloro con punto de fusión  $127-129^{\circ}\text{C}$ .

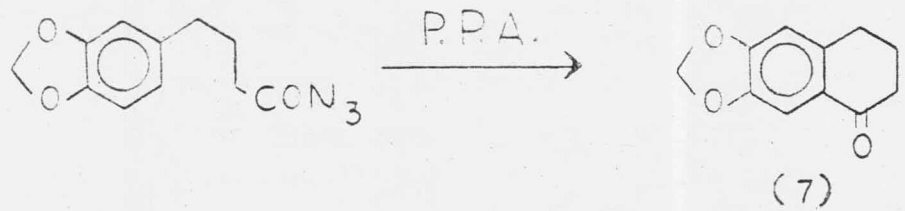
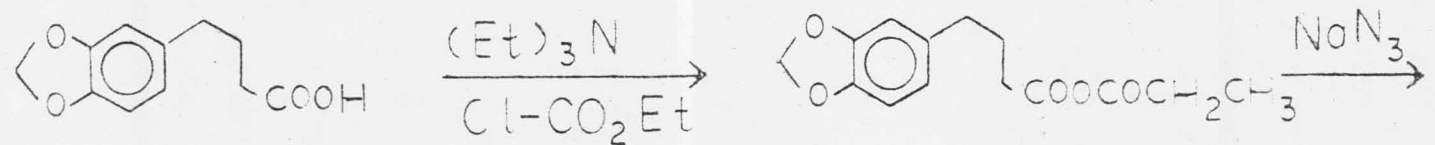
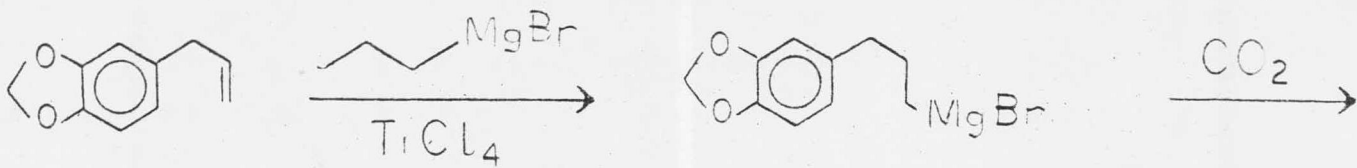
Su espectro de I.R. muestra una banda característica pa

ra las lactamas conjugadas de siete miembros en  $1670\text{ cm}^{-1}$ , mientras que el espectro de rmp muestra una señal compleja en 7.69 ppm asignada al protón (-N-H) de la lactama. Los metilenos del anillo aparecen como un cuádruplete en 3.15, otro más en 2.00 y un quintuplete en 2.80 ( $J=6\text{ Hz.}$ ), asignados como los metilenos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , respectivamente.

Como una modificación suplementaria a la ruta sintética anterior, surgió también un método de preparación para la 6,7-metilendioxi-1-tetralona (7), ya que si la reacción de ciclización ácida se aplica sobre la acil azida, el producto mencionado se obtiene en un rendimiento del 49%, en forma de un sólido ligeramente amarillo con punto de fusión 73-74 °C. Esta ruta se muestra en el esquema III.

Su espectro de I.R. muestra bandas en  $1675\text{ cm}^{-1}$  característica del grupo carbonilo conjugado con anillo aromático y en 2790, 915 y  $728\text{ cm}^{-1}$  representativas del metilendioxi.

Su espectro de rmp muestra un singulete en 5.77 ppm atribuida a la agrupación metilendioxi, mientras que los dos hidrógenos aromáticos se presentan en forma de dos singuletes en 7.28 y 6.48 ppm. Los metilenos alicíclicos aparecen como tripletes en 2.52 ( $J=6\text{ Hz.}$ ), 2.25 ( $J=6\text{ Hz.}$ ) y un multiplete en 1.8 ppm.



ESQUEMA III. MODIFICACION DE LA RUTA SINTETICA ANTERIOR, QUE MUESTRA EL METODO DE OBTENCION DE LA 6,7-METILENODIOXI-1-TETRALONA(7).

## PARTE EXPERIMENTAL.

En el desarrollo del trabajo experimental, los reveladores empleados fueron vapores de yodo y/o una solución al 30% de ácido sulfúrico seguida de calentamiento.

La observación en las cromatoplaacas de las sustancias que presentan absorción en el ultravioleta (U.V.) se hizo mediante una lámpara UVSL-25.

Los puntos de fusión fueron determinados en un instrumento Koffler y no se encuentran corregidos. Los espectros de infrarrojo (I.P.) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 337 de doble haz, usando pastillas de KBr para los sólidos y película para los líquidos.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de proton (mp) se determinaron en espectrómetros Varian EM-360 y/o EM-390 en  $CDCl_3$ , utilizando tetrametilsilicio como referencia interna.

La cromatografía en placa fina (e.c.f.) preparativa y analítica se desarrolló en cromatoplaacas de sílica gel Merck GF<sub>254</sub>.

PREPARACION DE LA 5-METOXI-1-TETRALONA.

x

Preparación del éter fenil-alílico (1) <sup>5</sup>.

100 g. de fenol, 128.72 g. ( 92.07 ml.) de bromuro de alilo y 148.94 g. de carbonato potásico se mezclan en 160 ml. de acetona seca y con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se refluxa durante trece horas evaporando finalmente parte de la acetona a presión reducida, en un evaporador rotatorio.

La mezcla de reacción se trató con tres veces su volumen de solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Secando sobre sulfato de sodio, se evaporó nuevamente.

Se obtuvieron 94.2 g. de un líquido incoloro, que no hubo necesidad de destilar.

Rendimiento: 66%.

I.R. (película).  $\nu$  máx.  $1600\text{ cm}^{-1}$ .  $1600$ ,  $1580$  y  $1498\text{ cm}^{-1}$  ( Ar- ),  $1253$  y  $1082\text{ cm}^{-1}$  ( -O-CH<sub>2</sub>- ),  $998$  y  $930\text{ cm}^{-1}$  ( =CH<sub>2</sub> ).  
mp. CDCl<sub>3</sub>.  $\delta$  7.51 ( m, 5H; Ar-H- ),  $\delta$  6.30 ( m, 1H; -CH=CH<sub>2</sub> ), 4.42 ( d, J=6Hz., 2H; -O-CH<sub>2</sub>- ),  $\delta$  5.20 ( m, 2H; =CH<sub>2</sub> ).

Preparación del 2-alil-fenol (2) <sup>5</sup>.

90 g. de éter fenil alílico se refluxan catorce horas con agitación magnética vigorosa. La solución se trata con 300 ml. de sosa acuosa al 10%, extrayendo con éter de petróleo.

La capa acuosa se aciduló cuidadosamente con ácido clorhídrico 1:10 hasta  $p^H$  1 y se extrajo con acetato de etilo, lavando varias veces con solución saturada de cloruro de sodio y una vez con agua, secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada.

Se obtuvieron 77.1 g. de un líquido incoloro con punto de ebullición de  $83^\circ C/6$  mmHg. que se purificaron por destilación.

Rendimiento: 86%.

I.R. (película).  $\nu$  máx.  $3530\text{ cm}^{-1}$  ( -O-H ),  $998$  y  $930\text{ cm}^{-1}$  ( =CH<sub>2</sub> ).

rmp.  $CDCl_3$ .  $\delta$  6.95 ( m, 4H; Ar-H ),  $\delta$  6.00 ( m, 1H; -CH=CH<sub>2</sub> )  
 $\delta$  4.98 ( m, 2H; =CH<sub>2</sub> ),  $\delta$  3.35 ( d,  $J=6$  Hz, 2H; -CH<sub>2</sub>- ),  $\delta$  5.18 ( s, 1H; -O-H ).

En la fase etérea de petróleo se identificó el compuesto secundario 2-metil-2,3-dihidrobenzofurano que pesó 3.22 g.

I.R. (película).  $\nu$  máx.  $1600\text{ cm}^{-1}$ .  $1600$  u  $1500\text{ cm}^{-1}$  ( Ar- )  
 $1253$  u  $1082\text{ cm}^{-1}$  ( -O-CH= ).

rmp.  $CDCl_3$ .  $\delta$  6.98 ( m, 4H; Ar-H ),  $\delta$  2.10 ( d,  $J=6$  Hz, 2H; -CH<sub>2</sub>- ),  $\delta$  1.38 ( d,  $J=6$  Hz, 3H; -CH<sub>3</sub> ).



Preparación del 2- alil anisol (3) <sup>5</sup>.

20 g. de 2- alil fenol, 30 g. de carbonato potásico y 25 ml. de yoduro de metilo se agitan a temperatura ambiente en 100 ml. de acetona seca durante aproximadamente sesenta horas.

La mezcla de reacción se filtra y los sólidos son lavados con acetona seca. Evaporando casi a sequedad, se toma este residuo en un pequeño volumen de éter etílico y se lava una vez con agua y otra vez con solución de hidróxido de sodio al 0.1 N, para lavar con solución salina a neutralidad, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar a presión reducida.

Se obtuvieron 18.88 g. de un líquido incoloro, con punto de ebullición de 66-66.5 °C/4 mmHg. que se purificaron por destilación.

Rendimiento: 90%.

I.R. (película).  $\nu$  máx. 3070  $\text{cm}^{-1}$ . ( $=\text{CH}_2$ ), 2825  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ).

rmp.  $\text{CDCl}_3$ .  $\delta$  5.93 (m, 1H;  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $\delta$  5.00 (d, J=6Hz., 2H;  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  $\delta$  3.62 (s, 3H;  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ),  $\delta$  3.37 (d, J=6.5 Hz., 2H;  $-\text{CH}_2-$ ).

Preparación del ácido  $\delta$ -(2-anisil) butírico (4).

1.68 g. de magnesio se suspenden en 21 ml. de éter etílico

anhidro y se agitan suavemente.

En un embudo de adición se disuelven 6.36 ml de bromuro de n-propilo en 7 ml. de éter etílico anhidro y se añaden cuidadosamente a la suspensión de magnesio, gota a gota. La mezcla se refluja durante 30 minutos aproximadamente y se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  (hielo-metanol), para adicionarle 10 g. de 2-alilanol disueltos en un poco de éter, que debe hacerse lentamente. Inmediatamente después, se adicionan 0.14 ml de tetracloruro de titanio lenta y cuidadosamente gota a gota.

Una vez que desaparecen los vapores amarillos se deja a temperatura ambiente algunos minutos y se refluja durante dos horas, para ser enfriada nuevamente y añadir una segunda porción de 0.11 ml de tetracloruro de titanio, para ser sometida a un reflujo de catorce horas. La mezcla oscura resultante, que aparentemente son dos fases líquidas, fue enfriada y se le añadieron 28 ml de éter etílico.

#### Carboxilación.

Se burbujeeó dióxido de carbono a temperatura de baño de agua durante dos horas y se vertió en dos veces su volumen en ácido sulfúrico al 20%, separándose dos capas, las que se agitan vigorosamente durante media hora, para agregar un poco de éter agitando con cuidado.

La capa etérea es extraída y tratada con solución de hidróxido de sodio al 25%, dos veces su volumen, pero añá-  
dido en pequeñas porciones. Separado el extracto acuoso,  
es acidulado lentamente con ácido clorhídrico 1:10 hasta  
 $p^H$  1 y extraído con éter etílico exhaustivamente, secado  
sobre sulfato de sodio anhidro y evaporado a sequedad, se-  
cando finalmente a presión reducida.

Se obtuvieron 3.9 g. de un denso líquido transparente  
de color café rojizo, con punto de ebullición de  $160^{\circ} C/$   
3 mmHg, que se purificaron por destilación a presión redu-  
cida, en forma de un denso líquido transparente, ligera-  
mente amarillo.

I.R. (película).  $\nu$  máx.  $2950\text{ cm}^{-1}$ .  $2950$  y  $1710\text{ cm}^{-1}$   
(-COOH) y ( $C=O$ ),  $2825\text{ cm}^{-1}$  (-O-CH<sub>3</sub>).

mp.  $CDCl_3$ .  $\delta$  10.9 (m, 1H; -COOH),  $\delta$  8.93 (m, 4H; Ar-H),  
 $\delta$  3.87 (s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>),  $\delta$  2.66 (t,  $J=6\text{ Hz.}$ , 2H; -CH<sub>2</sub>-COOH),  
 $\delta$  2.32 (t,  $J=6\text{ Hz.}$ , 2H; Ar-CH<sub>2</sub>-),  $\delta$  1.9 (q, 2H; -CH<sub>2</sub>-  
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

#### Preparación de la 5-metoxi-1-tetralona (I).

1 g. de ácido  $\gamma$ -(2-anisil) butírico se agita en 20 ml de  
tetracloroetano y se le adicionan 0.5 ml. de oxitricloruro  
de fósforo, gota a gota, para ser calentado a reflujo duran

te dos y media horas.

La mezcla de reacción se trató con un exceso de solución saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante media hora, para ser extraída con cloroformo, lavar con agua, secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar. Tal extracto fue destilado a presión reducida y eliminado el tetracloroetano, se purificó por cromatografía en placa fina con un sistema 80:20 hexano-acetato de etilo.

Se obtuvieron 0.3916 g. de escamas pequeñas ligeramente amarillas, recristalizadas en éter de petróleo-hexano.

Rendimiento: 43%.

I.R. (KBr).  $\nu_{\text{máx.}}$  1670  $\text{cm}^{-1}$ . (Ar-C=O).

mp.  $\text{CDCl}_3$ .  $\delta$  7.25 (m, 3H; Ar-H),  $\delta$  3.86 (s, 3H; -O-CH<sub>3</sub>)

$\delta$  2.21 (s, 6H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

PREPARACION DE LA 7,8-METILENDIOXI-1,2,4,5-TETRAHIDRO-2(3H)-  
BENZOAZEPIN -1- ONA.

Preparación del ácido  $\gamma$ -(3,4-metilendioxi-fenil) butírico (3).

3.6 g. de magnesio se suspenden en 37 ml. de éter etílico anhidro con agitación suave.

En un embudo de adición se disuelven 11.2 ml. de bromuro de n-propilo en 13 ml. de éter etílico anhidro y son añadidos lentamente al primer ratraz, gota a gota. La mezcla de reacción se refluxa durante media hora para ser enfriada a  $-20^{\circ}\text{C}$  (hielo-metanol) y le son adicionados 20 g. de safrol disueltos en un poco de éter, lenta y cuidadosamente para en seguida añadir 0.25 ml. de tetracloruro de titanio, gota a gota. Cuando desaparecen los vapores amarillos, se deja reposar a temperatura ambiente por algunos minutos y se refluxa durante dos horas, al cabo de las cuales es nuevamente enfriada a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se le adiciona la segunda porción de 0.2 ml de tetracloruro de titanio.

Carboxilación.

Se burbujea dióxido de carbono, a temperatura de baño de agua, durante seis horas, aproximadamente.

La mezcla oscura resultante, aparentemente dos fases líquidas, es tratada con el doble de su volumen con solución de ácido sulfúrico al 20% agitando vigorosamente durante media hora. Añadiendo un poco de éter se agita con cuidado y se extrae exhaustivamente. Tal extracto es tratado con el

doble de su volúmen con solución de hidróxido de sodio al 25%. La fase acuosa se acidula lentamente con ácido clorhídrico 1:10 hasta  $p^H$  1 y se extrae con éter etílico, para secar sobre sulfato de sodio anhidro y evaporar.

Se obtuvieron 8 g. de un sólido amarillo que recristalizado de hexano-éter se presenta en forma de cristales incoloros con punto de fusión de 67-69 ° C.

Rendimiento: 63%.

I.R. ( KBr ).  $\nu$  máx. 2900  $cm^{-1}$  ( -COOH ), 1720  $cm^{-1}$  ( -C=O ), 1515 y 1500  $cm^{-1}$  ( -Ar ), 928 y 718  $cm^{-1}$  ( -O-CH<sub>2</sub>-O- ).  
rmp. CDCl<sub>3</sub>.  $\delta$  11.18 ( m, 1H; -COOH ),  $\delta$  6.60 ( s, 3H; Ar-H ),  $\delta$  5.87 ( s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O- ),  $\delta$  2.60 ( t, 2H; -CH<sub>2</sub>-COOH ),  $\delta$  2.23 ( m, 2H; Ar-CH<sub>2</sub>- ),  $\delta$  1.80 ( t, 2H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ).

#### Preparación del Anhídrido Mixto (4).

208 mg. de ácido  $\delta$ -(3,4-metilendioxi)fenil) butírico se suspenden en 0.15 ml. de agua y se agrega suficiente acetona hasta formar una solución.

Enfriando a 0 °C, (baño de hielo-sal), se agregan 118.3 mg. (0.1629 ml) de trietilamina en 2.03 ml. de acetona.

Manteniendo esa temperatura, le es añadida lentamente una solución de cloroformiato de etilo, 0.128 ml en 0.52 ml de acetona seca y se agita a 0 °C, durante media hora.

Este anhídrido debe ser utilizado enseguida.

Preparación de la azida de  $\gamma$ -(3,4-metilendioxi-fenil) buti-  
roilo (5).

Al mismo matraz de la reacción anterior le son añadidos 100 mg. de azida de sodio en 0.35 ml. de agua y se calienta la mezcla a 0 °C. por un lapso de una hora, entonces se vierte en 50 ml. de una solución 1:1 de agua-salmuera y se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente, para secarlo perfectamente utilizando vacío.

Esta acil-azida debe utilizarse enseguida.

Preparación del isocianato (6).

El residuo así obtenido se disuelve en 10 ml. de tolueno seco y se calienta a reflujo durante noventa minutos, agitando suavemente. Al cabo, se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad.

Este isocianato debe ser utilizado enseguida.

I.R. ( película. )  $\nu$  máx. 2270  $\text{cm}^{-1}$  (  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  ).

Preparación de la 7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-  
benzoazepin-1-ona, (I).

El isocianato seco de la reacción anterior se trata con



30 g. aproximadamente de ácido polifosfórico ( P.P.A. ), agitando manualmente durante media hora para enfriar en baño de hielo e hidrolizar cuidadosamente con agua helada.

El producto se extrae tres veces con acetato de etilo, se lava a neutralidad con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y evapora a sequedad.

Se obtuvieron 94.5 mg. de un sólido amarillo que se purificaron por cromatografía en placa fina en un sistema 70:30 hexano-acetato de etilo, en forma de un sólido blanco, con punto de fusión 127-129 °C.

Rendimiento: 46%.

I.R. ( KBr ).  $\nu$  máx. 1670  $\text{cm}^{-1}$  (lactamas insaturadas de siete miembros).

mp.  $\text{CDCl}_3$ .  $\delta$  7.69 ( m, 1H;  $-\text{NH}-\text{CO}-$  ),  $\delta$  3.15 ( t, 2H;  $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-$  ),  $\delta$  2.80 ( t, 2H;  $\text{Ar}-\text{CH}_2-$  ),  $\delta$  2.00 ( m,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ).

#### Preparación de la 6,7-metilendioxi-1-tetralona (7).

Partiendo con 100 mg. de ácido  $\delta$ -(3,4-metilendioxi-fenil) butírico se siguieron los procedimientos de preparación del anhídrido mixto y la azida correspondientes.

Esta última fue tratada con aproximadamente quince gramos de ácido polifosfórico agitando manualmente durante media hora. Enfriando con hielo fue hidrolizada con agua he-

lada y se extrae tres veces con acetato de etilo para secar sobre sulfato de sodio y evaporar.

Se obtuvieron 93 g. de producto que se purificaron por cromatografía en placa fina en un sistema 80:20 hexano-acetato de etilo, en forma de un sólido blanco con punto de fusión de 73-74 °C.

Rendimiento: 49%.

I.R. ( KBr ).  $\nu_{\text{máx}}$ . 2790  $\text{cm}^{-1}$ . 2790, 915 y 728  $\text{cm}^{-1}$  ( -O-CH<sub>2</sub>-O- ), 1675  $\text{cm}^{-1}$  ( Ar-C=C ).

$\tau_{\text{mp}}$ . CCl<sub>3</sub>.  $\delta$  7.28 y 6.48 ( s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O- ),  $\delta$  2.52 ( t, 2H; Ar-CH<sub>2</sub>- ),  $\delta$  1.60 ( m, 2H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ).

## CONCLUSIONES.

- 1.- Se desarrolló un nuevo método de preparación de ácidos  $\gamma$ -arilbutíricos por una ruta sencilla, corta y que mejora el rendimiento evitando la presencia de sustancias isómeras. De este modo se prepararon los ácidos  $\gamma$ -(2-anisil) butírico y  $\gamma$ -(3,4-metilendioxi-fenil) butírico.
- 2.- Utilizando los ácidos así preparados se obtienen la 5-metoxi-1-tetralona (I), en el esquema I, la 7,8-metilendioxi-1,2,4,5-tetrahidro-2(3H)-benzoazepín-1-ona (II) en el esquema II y la 6,7-metilendioxi-1-tetralona (7), que son sustancias capaces de dar un rápido acceso a alcaloides diterpénicos.
- 3.- Se hizo un estudio bibliográfico que establece las semejanzas entre las reacciones de intercambio efectuadas por los compuestos de alquiltitanio con olefinas y los derivados de hidroborcación con alquenos en general, además de la similitud en las reacciones de intercambio con Reactivos de Grignard, de olefinas.
- 4.- Se describen algunos aspectos teóricos que involucran dichas reacciones.

BIBLIOGRAFIA.

1. M. A. Aguilar V. e I.H. Sánchez Fores., Tesis, 1978. Facultad de Química. U.N.A.M.
2. Organic Functional Group Preparations. S.P. Sandler y W. Kuro. Vol. 12, 213. (1968).
3. G.D. Cooper y H.L. Finkbeiner. J. Org. Chem., 27, 5- (1962.)
4. H.L. Finkbeiner y G.D. Cooper. J. Org. Chem., 27, 5- (1962.)
5. Organic Reactions. Vol. II, 26-27. 1944.
6. *Ibidus*, pág. 18.
7. *Ibidus*, Cáp. I
8. H.C. Brown. Tetrahedron, 12, 117, (1961).
9. H.L. Finkbeiner y G.D. Cooper. J. Org. Chem., 26, 4779, (1961).
10. H.C. Brown y B.L. Subla Rao. J. Org. Chem., 22, 1136, (1957); J. Am. Chem. Soc., 81, 6434, (1959).
11. R. E. Dessy y G.S. Handler. J. Am. Chem. Soc., 80, 5824, (1958).
12. D. B. Ludlum, A.W. Anderson y C.E. Ashby. J. Am. Chem. Soc., 80, 1380, (1958).
13. J. Veinstock. J. Org. Chem., 26, 3511, (1961).
14. P.A.S. Smith. Organic Reactions, III, 375, 1946.
15. Infrared Absorption Spectroscopy. K. Nakamishi y P.H. Solomon. Second Edition. 1977.

- 16.- Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica. I. Fleming y D.H. Williams. Cap., 3 y 4. 1974.
- 17.- Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear. J. Nathan y L. Díaz. Cap., 1, 2 y 3. 1970.
- 18.- Infrared Absorption Spectroscopy. K. Nakamoto. Holden Day, Inc., San Francisco. 1962.