

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**Síntesis de 1'-Hidroxi-2,3-Benzotropona
y Algunos Derivados**

MARIA ISABEL AGUILAR LAURENTS

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO



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.

LAE 1811
AÑO 1973
FECHA 11/7/5
PAG 5



QUÍMICA

	PRESIDENTE	DR. JORGE CORREA PEREZ
JURADO ASIGNADO	VOCAL	DRA. MA. DEL CARMEN RIVERA M.
ORIGINALMENTE	SECRETARIO	DR. PIERRE CRABBE DOUTRELIGNE
SEGUN EL TEMA	1er. SUPLENTE	Q.F.B. PILAR VALDEZ GONZALEZ
	2do. SUPLENTE	I. Q. LUIS MIRAMONTES CARDENAS

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: LABORATORIOS SYNTEX, S.A.
DIVISION DE INVESTIGACION.

SUSTENTANTE: MARIA ISABEL AGUILAR LAURENTS

ASESOR DEL TEMA: DR. PIERRE CRABBE DOUTRELIGNE

SUPERVISOR TECNICO: DR. JOSE IRIARTE

A mis padres

A mis hermanos

A mi abuelita

A Leonardo

A mis maestros y compañeros

Al Sr. Dr. José Iriarte

Al Sr. Dr. Pierre Crabbé D.

C O N T E N I D O

- I.- INTRODUCCION
- II.- TROPONAS. GENERALIDADES
- III.- DISCUSION
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

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

En relación con programas de investigación farmacológica, en particular con la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos en el área cardiovascular, se reporta en este trabajo químico la síntesis de varios compuestos derivados de la 1'-hidroxi-2,3-benzotropona (10) por introducción de funciones apropiadas.

Así, fueron preparados éteres del ácido hidroxiacético, éteres dimetilaminoetilícos y éteres del 3-(isopropilamino)-2-hidroxi-n-propanol.

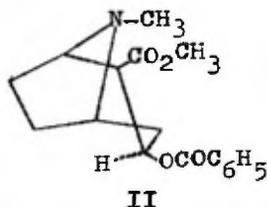
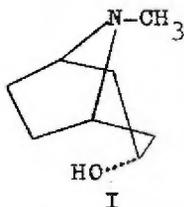
Se discuten los métodos empleados en la síntesis del sistema 2,3 benzotroponoide a partir del correspondiente sistema 2,3-benzocicloheptenónico.

Al mismo tiempo se hace una breve reseña histórica de la naturaleza química y métodos de preparación de las troponas.

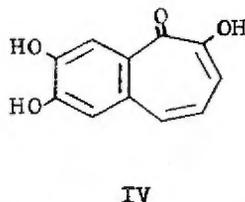
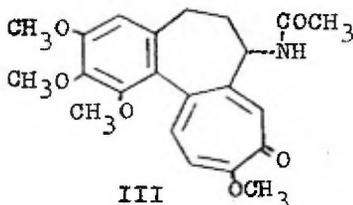
Al describir nuestros resultados se discuten las características espectrométricas de todos los compuestos obtenidos.

TROPONAS . GENERALIDADES

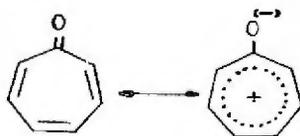
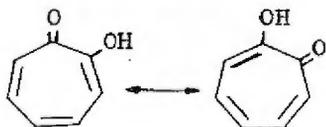
Se dá el nombre de troponas a algunas sustancias en cuya estructura, existe un grupo carbonilo en un anillo de siete átomos de carbono, que presenta una triple insaturación. Proviene esa denominación de la presencia de un ciclo de siete miembros en el núcleo estructural básico de algunos alcaloides, como la tropina (I), la cocaína (II), etc.



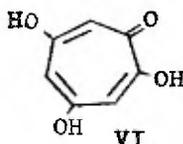
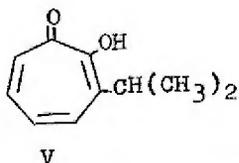
Otros compuestos como el alcaloide colchicina (III) y la purpurogalina (IV) poseen en su estructura una parte — troponoide, o sea anillos aromáticos no bencenoides.



Hasta 1945, Dewar y Nozoe independientemente, notaron que este tipo de estructuras debería mostrar propiedades aromáticas ya que son posibles dos fórmulas equivalentes de Kekulé para las cicloheptatrienonas.



Así se establecieron las estructuras de la colchicina (III), del hinokitól (V) y del ácido estipitático (VI), como α enolonas en anillos de siete miembros.



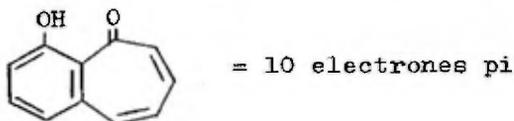
Las propiedades aromáticas marcadas de estos compuestos se corroboraron plenamente: el valor pK de siete que — mostraron, está entre el del ácido acético y el del fenol; tales compuestos pueden sufrir reacciones de sustitución — con bromo, y el grupo enólico puede alquilarse fácilmente con diazometano, además la prueba para fenoles con cloruro férrico es positiva. El carácter cetónico está enmascarado, ya que la hidrogenación total o parcial no afecta el grupo carbonilo.

Todo compuesto cíclico,²⁴ insaturado, en el cual la estabilidad termodinámica es grande, y en el que el carácter de insaturación se manifiesta difícilmente, puede ser clasificado dentro de los compuestos aromáticos.

Otra propiedad que distingue a los compuestos aromáticos de los alifáticos insaturados es su comportamiento ante una serie de reactivos electrofílicos o radicales. Estos — reactivos no se adicionan a una unión π , sino que sustituyen al hidrógeno del ciclo aromático.

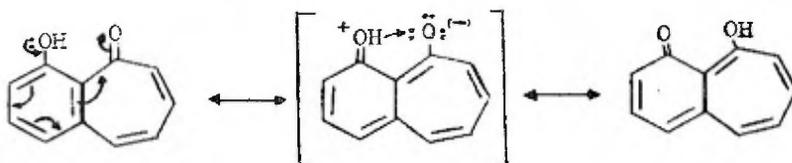
Actualmente, gracias a los métodos experimentales, por medio del uso de los rayos X, de la difracción electrónica, de la espectrografía infrarroja, y a las interpretaciones cuantomecánicas, se sabe que las particularidades estructurales que determinan los caracteres aromáticos son aquellas que corresponden a una conjugación cíclica. Ha sido establecido, en efecto, que los ciclos que presentan caracteres aromáticos son siempre planos y que cada uno de los átomos que los forman poseen ya sea un electrón pi, o un par de electrones p libres.

Los sistemas aromáticos monocíclicos²⁵ tienen electrones pi deslocalizados los cuales toman la forma $4n + 2$ donde $n = 0, 1, 2...$ y esta generalización ha sido llamada Regla de Hückel o de $4n + 2$ para la aromaticidad. Es posible también aplicar la regla $4n + 2$ a sistemas policíclicos individuales. Por ejemplo el sistema



cumple la regla $4n + 2$ para $n = 2$.

Los datos experimentales indican que la deslocalización de los electrones móviles (pi o par de electrones libres p) es siempre mas importante dentro de un sistema conjugado cerrado, que en sistema abierto, para el mismo número de electrones móviles. Así en nuestra molécula de 1'-hidroxi-2,3-benzotropona (10) existe un híbrido de resonancia.

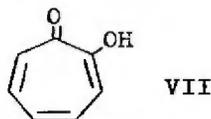


Una de las principales causas de la baja reactividad de las uniones pi de un compuesto aromático, reside precisamente en el hecho de que la desaparición de una de ellas, lleva a la destrucción de la conjugación cíclica y entonces, provoca una disminución enorme de la energía de resonancia.

En forma general, los métodos de síntesis de derivados troponoides pueden resumirse como sigue:

a) Expansión de anillos por fotólisis.

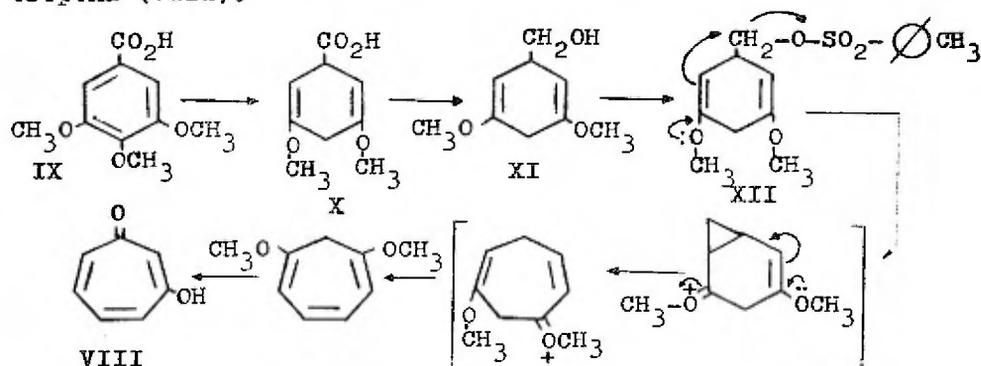
La primera síntesis de tropolona (VII) fué realizada - en 1950 por Doering y Knox.



Al tratar el anisol por exposición a la luz ultravioleta en presencia de diazometano, se formó el metoxi-tropilideno, que por reacción con bromo, dió el ión hidroxiciclohepta trienilo; finalmente el tratamiento de ese ión con bicarbonato sódico generó la base libre tropona.



b) Expansión de anillos por solvólisis de tosilatos. Chapman y Fitton²⁶ mediante una reducción de Birch del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (IX), seguida por reducción con hidruro doble de litio y aluminio, obtuvieron el derivado alcohólico (XI), cuya tosilación (XII) y solvólisis posterior dió finalmente el 1,3-metoxicicloheptatrieno. La oxidación con bromo de ese compuesto formó la 3-hidroxitropona (VIII).

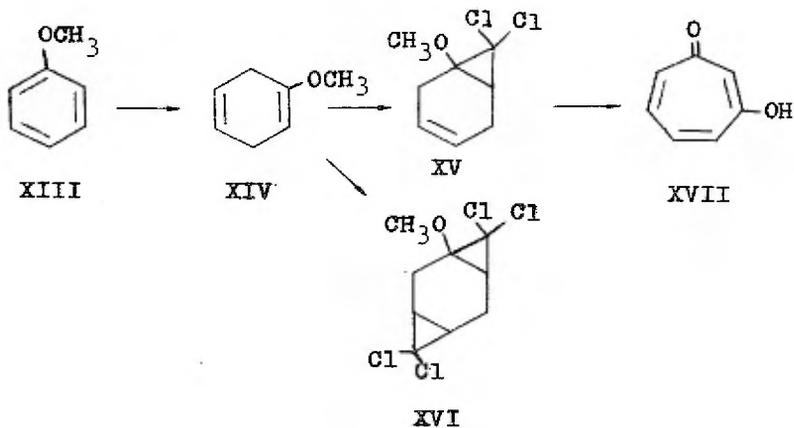


c) Formación de anillos de troponas a partir de cicloheptanona, cicloheptenona o cicloheptadienona.

Van Tamelen y Hildahl²³ obtuvieron la tropona en 70% por tratamiento de la dienona cíclica con bromo o dióxido de selenio.

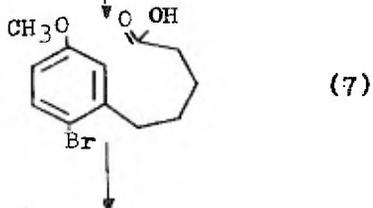
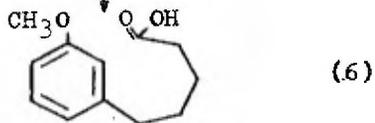
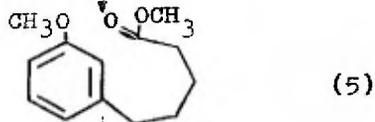
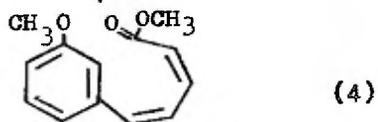
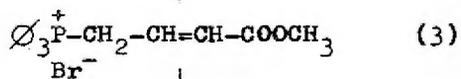
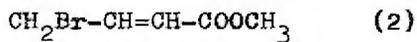
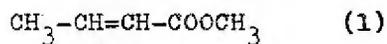
d) Preparación de troponas por reacción con dihalocarbonos. Birch y Graves²⁷ desarrollaron una síntesis de derivados troponoides de los dihidro-anisoles (XIV) obtenidos por

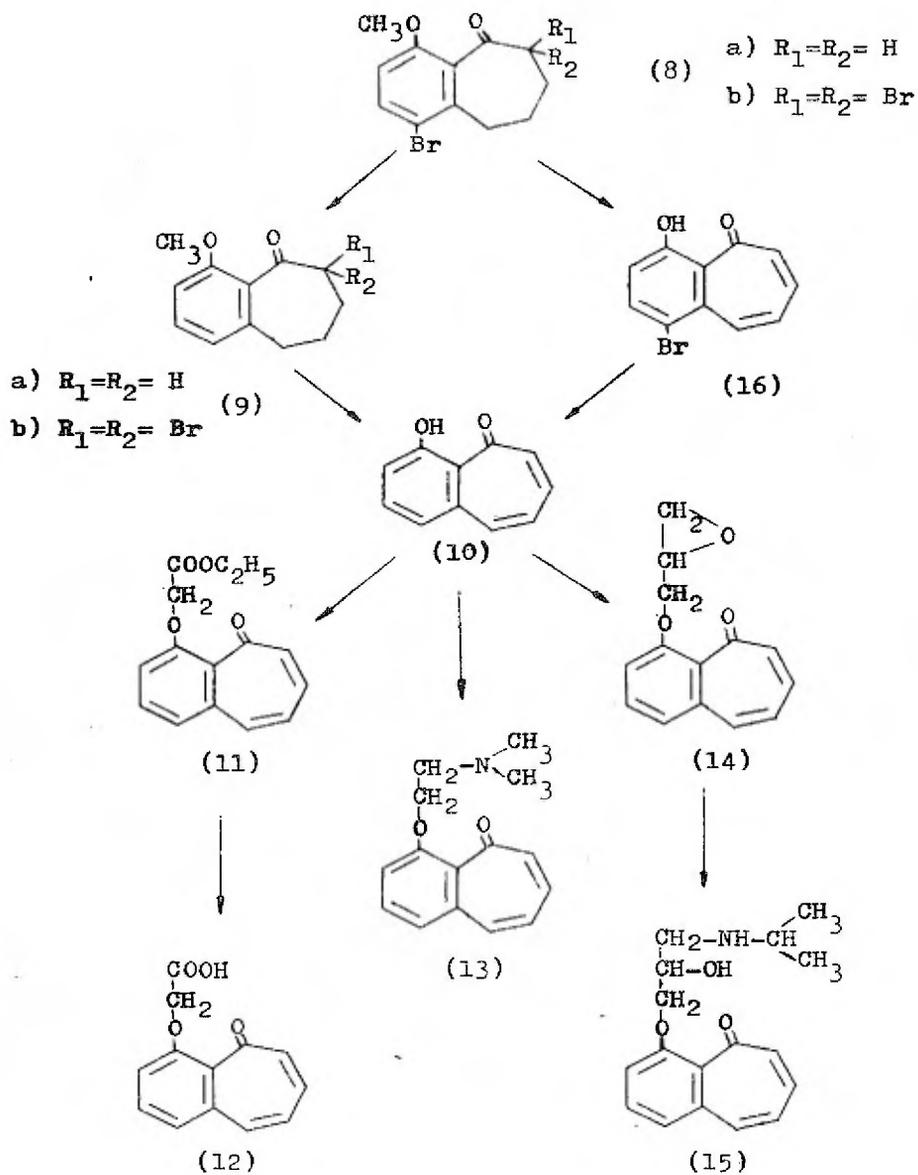
reducción de Birch sobre el anisol (XIII). La adición de \cdot -diclorocarbena sobre XIV, formó el monoadducto (XV) y el --bis--adducto (XVI). La acción de nitrato de plata acuoso sobre XV, dió la 3-hidroxitropona (XVII).



D I S C U S I O N

CUADRO DE FORMULAS





Van Tamelen y Hildahl¹⁵ en 1953 sintetizaron la tropona a partir de la cicloheptadienona. En aquel tiempo es taban descritos dos métodos de obtención de esta sustancia aromática poco conocida: mediante la hidrogenólisis catalítica de la 2,4,7-tribromotropona y a partir del metoxitropilideno. Después se pensó formar directamente la tropona por reacción de eliminación (por ej: deshidrobromación) en un sistema carbocíclico de siete miembros.

Nosotros preparamos la 1'-hidroxi-2,3-benzotropona -- (10) por la reacción de deshidrohalogenación de 7,7-dibromo-1'-metoxi-2,3-benzosuberona (9b).

El compuesto bromado se preparó a partir de 1'-metoxibenzosuberona (9a).

La deshidrobromación del compuesto bromado (9b) para dar la benzotropona (10), implica un mecanismo complejo²¹ en el cual la eliminación del primer átomo de bromo produciría -- una α -bromocetona α, β -insaturada. Esta cetona se isomerizaría por desconjugación de la doble ligadura para dar la α -bromocetona β, γ -insaturada correspondiente. Una transposición alilíca daría la cetona α, β -insaturada bromada en posición γ , la -- cual por simple eliminación suministraría la benzotropona -- (10). A su vez la 1'-metoxibenzosuberona se sintetizó a partir de m-metoxibenzaldehído y γ -bromocrotonato de metilo mediante una reacción de Wittig que proporcionó el éster metílico del ácido 5(m-metoxifenil)penta-2,4-dienoico (4) y fué hidrogenado al correspondiente ester (5) del ácido 5(m-metoxife

nil)valérico e hidrolizado al ácido libre (6).

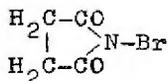
La ciclación del ácido 5(m-metoxifenil)-valeriánico — produciría 3'-metoxibenzosuberona pues tendría lugar hacia la posición "para" con relación al grupo metoxilo, mas activa. Como nuestra síntesis requería ciclación del ácido (6) hacia la posición "orto" con relación al grupo metoxilo fué necesario bloquear la posición "para" por bromación. El ácido 5(2'-bromo-5'-metoxifenil)-valeriánico (7) dió por ciclación con ácido polifosfórico, 1'-metoxi-4'-bromobenzosuberona (8a) la cual por hidrogenólisis en presencia de paladio-carbón 10% y trietilamina se deshalogenó para producir la 1'-metoxi-2,3-benzosuberona (9a).

A.- BROMURO DE (3-CARBOMETOXI-PROP-2-EN-1-IL)-TRIFENIL FOSFONIO (3)

Wohl¹ fué el primero en observar el intercambio de un átomo de bromo de la N-bromoacetamida por un hidrógeno alílico.



Sin embargo, tiempo después, Ziegler y sus colaboradores, introdujeron la N-bromosuccinimida (NBS), como reactivo específico para este tipo de reacciones.

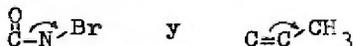


La capacidad de la NBS como agente de bromación está da da por las siguientes propiedades:

1) Una unión N-Br casi no polar que permite una ruptura homolítica para dar un átomo de bromo.

2) Capacidad para bromar en posición alílica debido a su arreglo espacial: en la estructura planar de la NBS, la distancia N-C en el grupo amida es de 1.3 Å, similar a la distancia de una doble ligadura olefínica.

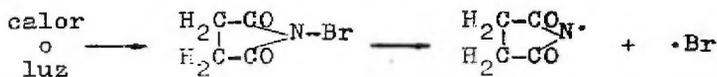
3) Existe una similitud entre los ángulos de valencia de:



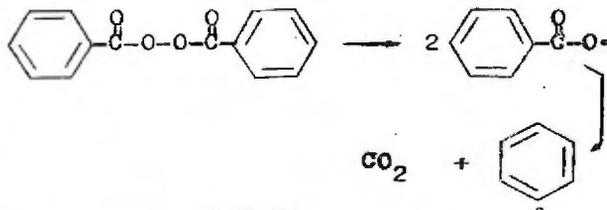
4) La estructura planar de la molécula de NBS produce una red cristalina tal que favorece la reacción de intercambio de los radicales en un proceso tridimensional cuya existencia ha sido demostrada pero cuyo mecanismo interno es desconocido.

La reacción con NBS puede ser influenciada por procedimientos físicos y químicos: térmicamente, por luz ultravioleta o por el uso de sustancias generadoras de radicales libres (peróxido de dibenzofl, etc.), retardadas o inhibidas por atrapadores de radicales. Por lo tanto es una reacción en cadena por radicales libres y la cual ocurre en la red cristalina. El diagrama que sigue, ilustra el mecanismo posible de la reacción de NBS con el crotonato de metilo:

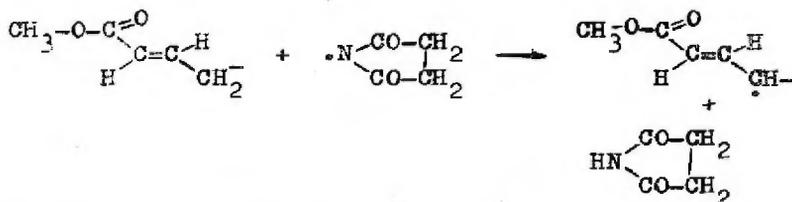
a) Reacción iniciadora:



cuando hay activadores:



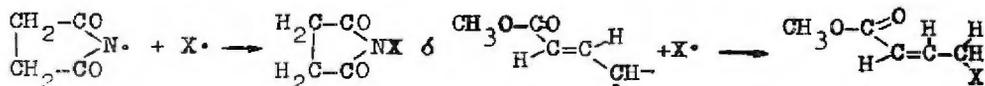
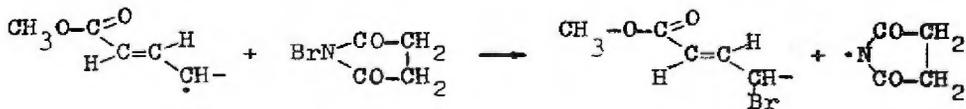
b) Principio de reacción:



posible transposición alílica del radical



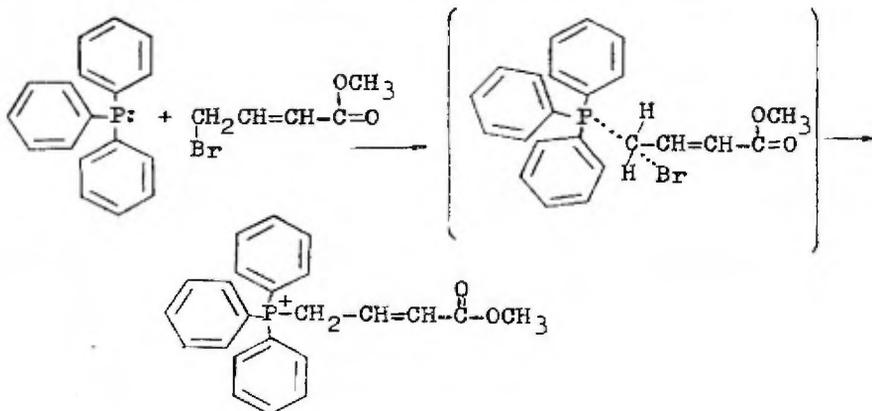
c) Reacción en cadena:



X• = radical del disolvente.

La estructura del producto (2) se confirmó por las señales en el espectro infrarrojo: presencia del grupo vinílico por la banda en 1660 cm^{-1} y la del grupo carbonilo en 1710 cm^{-1} . En el espectro de resonancia magnética nuclear, la señal en 3.41 partes por millón del grupo metoxilo; en 4.02 ppm, una señal que integró para dos protones y presentó una constante J de 8 Hertz, que corresponde al grupo $-\underline{\text{CH}}_2-\text{Br}$; señal a 6.05 ppm, del protón vinílico α , con una constante J de 16 Hz respecto al protón vinílico β ; en 7.06 ppm se presentó la señal para el protón vinílico β con una constante $J_{\beta-\alpha}$ de 16 Hz y con una constante $J_{\beta-\gamma}$ de 8 Hz.

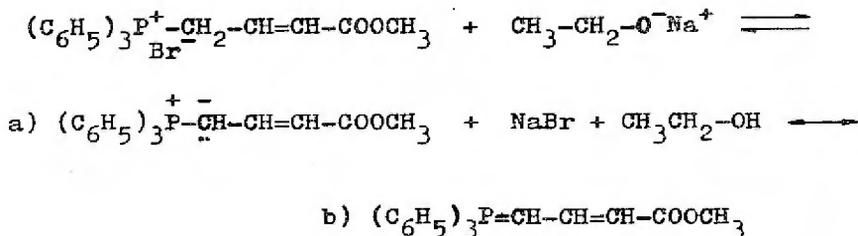
Para la formación de la sal (3) se utilizaron como reactivos trifenilfosfina y bromocrotonato de metilo. La reacción se realizó en benceno anhidro y es probablemente una sustitución nucleofílica de segundo orden.



Por medio de los datos espectrométricos, se comprobó la identidad del producto (3).

B.- SINTESIS DE 1'-METOXI-2,3-BENZOSUBERONA (9a)

Para la preparación del producto (4)¹⁴ se necesita la acción de un equivalente de una base fuerte³ (metóxido de sodio) sobre un haluro de trifenilalquilfosfonio en un disolvente adecuado. La base extrae un protón de la sal (3), y el equilibrio se desplaza hacia la formación del trifenilfosforano:

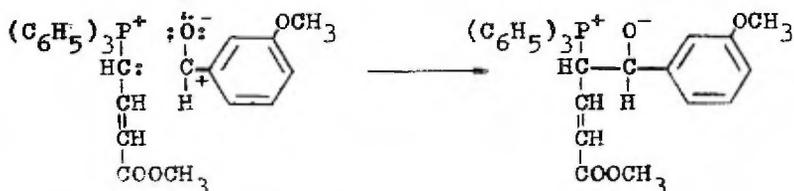


El proceso es posible porque el átomo central de fósforo es aceptor de electrones y por ello se estabiliza una carga negativa en el átomo de carbono vecino por efecto inductivo y mesomérico. Mesomérico, porque siendo el fósforo un elemento del segundo período, es capaz de expandir su última capa y acomodar diez electrones por incorporación del nivel "d" y así tomar un par de electrones ya que está cerca del átomo de carbono, formando de esta

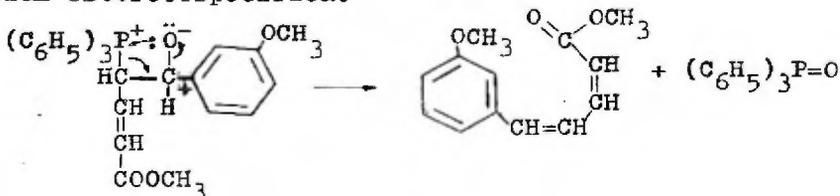
manera el enlace P-C. Los trifenilfosfinmetilenos existen como estructuras híbridas de resonancia; las dos estructuras mesoméricas se llaman iluro e ilideno (a y b) respectivamente.

La estructura (a) ilustra el carácter nucleofílico de la molécula de los trifenilfosfinmetilenos y explica su reacción hacia los grupos C=O (u otros grupos polares).

En este proceso hay una conversión del grupo C=O a una unión C=C. Wittig y Schöllkopf interpretan el mecanismo de formación de la olefina de la siguiente manera:



El fósforo tiene tendencia a coordinarse con el par de electrones libres del oxígeno y se inicia la reacción de descomposición produciendo el óxido de trifenilfosfina y la olefina. Esto puede semejar una eliminación estereoespecífica.



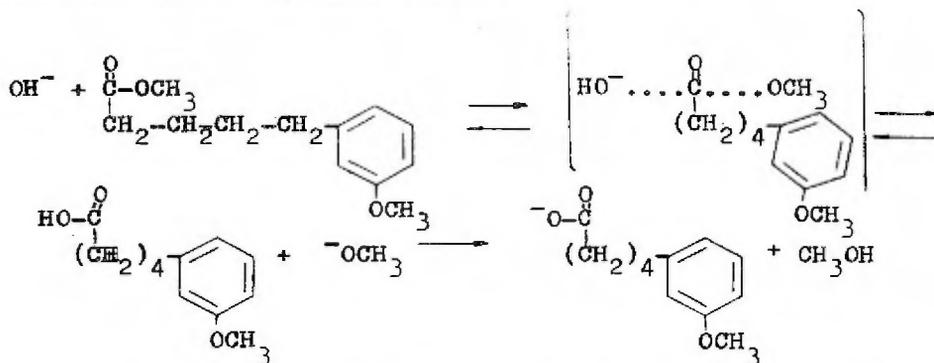
En nuestro caso se obtuvieron buenos resultados en esta reacción, la cual fué inmediata; al agregar el aldehído sobre la sal de Wittig, se observó un cambio de coloración instantáneo a anaranjado. Después de quince minutos, la reacción había terminado y la mezcla se vertió en agua con hielo acidulada ya que el medio de la reacción era básico. De ésta reacción se aislaron unos cristales que se lavaron con acetato de etilo; presentaron un punto de fusión de 155-156°C y fueron identificados como óxido de trifenilfosfina. El producto de la reacción, 5(m-metoxifenil)-penta-2,4-dienoato de metilo (4) se separó en placa y purificó por cristalización y se identificó por sus análisis espectroscópico y elemental:

en el espectro i.r., banda en 1700 cm^{-1} que pertenece al carbonilo del éster. El espectro de r.m.n. es consistente con la estructura deseada. El espectro u.v. mostró dos señales: en 306 y 252 nm (E 31,410; 7,850).

La hidrogenación del éster (4) se hizo fácilmente y - con muy buen rendimiento; se utilizó como catalizador Pd/C al 5% y como disolvente acetato de etilo. Al analizar el producto obtenido, por r.m.n. se vió que los protones vinylicos del 5(m-metoxifenil)-penta-2,4-dienoato de metilo (4) habían desaparecido, obteniéndose en su lugar el éster

metílico del ácido 5(m-metoxifenil)-valeriánico (5). El espectro u.v. presentó dos señales en: 279 y 272 nm (E 1900, 1780).

El ácido 5(m-metoxifenil)-valeriánico (6) se obtuvo por medio de la hidrólisis alcalina del éster (5). Ingold⁵ propone que el mecanismo de hidrólisis implica una fisión entre el grupo acilo y el oxígeno por una base en un proceso de -substitución nucleofílica bimolecular, el cual se puede esquematizar de la siguiente manera:



El equilibrio se desplazará a la derecha por el protón que se transfiere del ácido carboxílico a la base presente en la solución. Durante la extracción al acidular con ácido clorhídrico, se regeneró el ácido.

La estructura del ácido (6) se demostró por los análisis practicados: en el espectro de r.m.n., desapareció la señal correspondiente al grupo metilo del éster y apareció

la señal del protón del grupo hidroxilo en 9.88 ppm. El espectro i.r. muestra las señales en 1710 y 1590 cm^{-1} para el ácido. El espectro u.v. mostró una absorción en 282 nm (ϵ - 1841).

La bromación al anillo se hizo con bromo en tetracloruro de carbono. Se añadió un mol de bromo por mol de producto (6) y se obtuvo un ácido bromado en posición "para" - en mayor proporción (7); también se formaron otros isómeros, probablemente en posición "orto" al grupo metóxilo. Esto se observó en el espectro de r.m.n. al aparecer un pico principal en 3.71 ppm y otro pequeño pico en 3.86 ppm y que corresponden a los protones del grupo metoxilo.

Un tipo de acilación intramolecular es la reacción de ciclización de ácidos 5-fenilvaleriánicos a benzosuberonas, lo cual significa un paso muy importante en la obtención de cetonas cíclicas de siete átomos de carbono⁷. Los métodos para cerrar anillos han sido muy variados y generalmente involucran la deshidratación⁸ de los ácidos por medio de un ácido protónico (ácidos fluorhídrico, sulfúrico, polifosfórico), o la deshidrohalogenación⁹ de cloruros de ácido por la presencia de un haluro catalítico.

Los aspectos estructurales que deben ser tomados en cuenta para una ciclización son:

- a) el tamaño de anillo formado
- b) la reactividad de los núcleos aromáticos
- c) consideraciones estéricas (diferentes que el tamaño de anillo).

La bromación en el paso anterior fué hecha para bloquear la posición "para" y así la ciclización ocurriera en posición "orto" con respecto al grupo metoxilo. De éste modo se preparó la 1'-metoxi-4'-bromo-2,3-benzosuberona, por deshidratación del ácido 5(2'-bromo-5'-metoxifenil)-valerianico, utilizando ácido polifosfórico¹⁰.

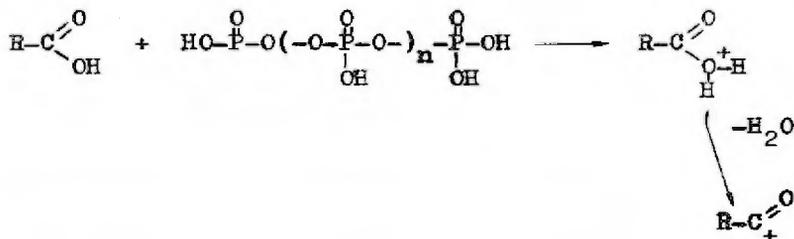
En un experimento se obtuvo también una cetona isomérica que se formó en posición "para" con respecto al sustituyente, debido probablemente a que en ese caso el material que se empleó en la ciclación contenía algo del ácido m-metoxifenilvalerianico (7) sin bromar.

La estructura del compuesto (8a) ha sido confirmada por los siguientes datos: en el i.r. una señal en 1680 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de la cetona. En r.m.n., desapareció la señal correspondiente al grupo-OH. El espectro u.v. presentó dos máximos de absorción en 302 y 220 nm (E 2140, -16,110).

El mecanismo de la reacción para la ciclización de ácidos alifáticos substituídos por grupos arilo se puede semejar al de una reacción intramolecular de acilación tipo - -

"Friedel-Crafts". Se trata de una substitución electrofílica en la cual el núcleo aromático se comporta como un agente nucleofílico; y si a su vez este núcleo aromático posee un substituyente con efecto inductivo donador de electrones, aumenta la contribución a la forma polarizada de la molécula y por lo tanto la densidad electrónica es mayor en la posición "para"; el ataque del ión carbonio se realiza en esta posición.

El ión carbonio se forma por medio del ácido polifosfórico, formado a partir de ácido fosfórico y pentóxido de fósforo.



La hidrogenólisis¹⁶ del producto 8a procedió muy fácilmente, a presión atmosférica, usando como catalizador - paladio en carbón al 10%, y un equivalente de trietilamina, el cual fué añadido para neutralizar el ácido clorhídrico - que se desprendió¹⁷. La benzosuberona deshalogenada (9a) - después de su purificación, presentó resultados analíticos

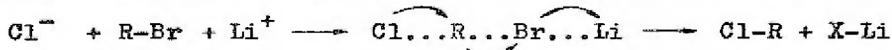
compatibles con los esperados. En el espectro u.v. se observó un efecto hipsocrómico de 6 nm al quitar el halógeno.

El catalizador empleado, no reduce fácilmente sistemas aromáticos, además se tuvo un control tanto en temperatura como con la cantidad de hidrógeno suministrada de manera que solo reaccionara un mol de hidrógeno por mol de 1°-metoxi-4'-bromo-2,3-benzosuberona⁸ (8a). Las uniones halógeno-carbono¹⁸ en compuestos aromáticos son más lábiles que en alifáticos, cuando son sometidos a hidrogenación catalítica.

C.- 1°-HIDROXI-2,3-BENZOTROPONA (10)

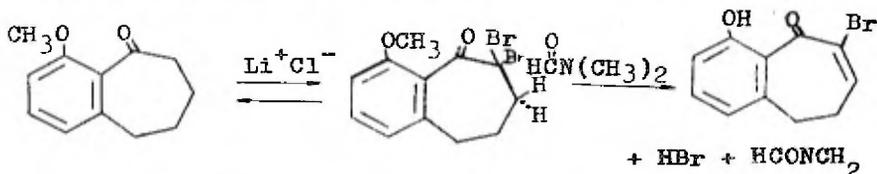
La bromación de la cetona (9a) en posición α respecto al grupo carbonilo ocurrió rápidamente; se llevó a cabo con bromo en tetracloruro de carbono como disolvente; se calentó a reflujo durante una hora. Se añadieron dos moles de bromo por mol de cetona con objeto de introducir dos átomos de bromo. El producto de la reacción (9b) se deshidrohalogenó en presencia de cloruro de litio y dimetilformamida.

El catión litio de pequeñas dimensiones iónicas¹⁹ tiene gran tendencia a coordinarse con centros nucleofílicos:



La eliminación de ácido bromhídrico ocurre rápidamente

con la presencia del disolvente básico, dimetilformamida:



La aromatización del anillo de siete miembros requiere la eliminación de dos moléculas de ácido bromhídrico. - La segunda molécula se elimina probablemente después de isomerización de la doble ligadura formada en el primer paso y de una transposición alílica del átomo de bromo restante²¹.

La ruptura del éter metílico fenólico probablemente - tiene lugar por un mecanismo de halólisis, en un ataque del anión cloruro al carbono del grupo metilo. Esta reacción - observada en las condiciones de nuestra deshidrohalogenación, tiene precedente en la literatura²² y por analogía con procesos similares es concebible un mecanismo como el citado.

Se sintetizó también el compuesto (10) por otro procedimiento que consiste en omitir la debromación de la 4'-bromo-1'-metoxi-2,3-benzosuberona (8a) y dibromar directamente este compuesto obteniendo el producto 8b; éste se deshidrohalogenó resultando una 4'-bromo-1'-hidroxi-2,3-benzotropana (16) la cual se identificó por los siguientes datos: en el espectro i.r. presenta una señal en 1635 cm⁻¹ de la cetona aromática; en r.m.n. aparecieron todos los protones -

aromáticos; en el espectro u.v. la señal a 372 nm experimentó un corrimiento batocrómico de 12 nm respecto al producto correspondiente no bromado (10).

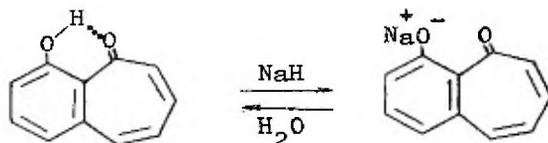
La debromación de la 4'-bromo-1'-hidroxi-2,3-benzotropona (16) con paladio en carbón al 10%, dió lugar a la 1'-hidroxi-2,3-benzotropona (10).

La estructura de este compuesto se confirmó por los datos espectrométricos: en el espectro i.r. se observó una banda de cetona aromática en 1640 cm^{-1} y las bandas aromáticas en 1590 y 1545 cm^{-1} . El espectro de r.m.n. mostró la presencia del grupo -OH en 14.74 ppm y el resto del espectro fué consistente con la estructura deseada. El espectro u.v. señaló tres absorciones máximas: en 232, 298 y 360 nm (ϵ , 19500, 8910, 7080). El espectro de masas dió el peso molecular correcto.

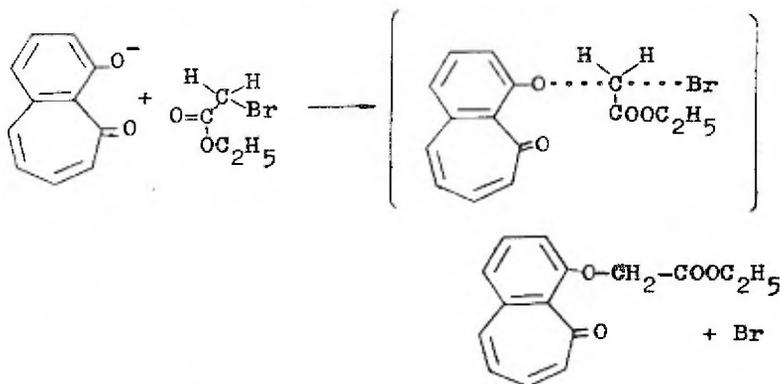
D.- SINTESIS DE DERIVADOS DE LA 1'-HIDROXI-2,3-BENZOTROPONA

El producto (11) fué sintetizado partiendo de la sal del fenol (10) con hidruro de sodio en dioxano anhidro, con atmósfera de nitrógeno y a reflujo. Estas condiciones drásticas fueron empleadas debido a que el fenol tratado forma un puente de hidrógeno con el oxígeno de la tropona y por lo tanto actúa como un pseudofenol, así al formar la sal de so

dio se establece un equilibrio que es fácilmente desplazado hacia la regeneración del fenol por pequeñas cantidades de humedad.



La formación de la sal terminó cuando el precipitado anaranjado inicial fué cambiando de color hasta tomar un tono verde muy oscuro. Una vez evaporado el disolvente se le añadió un exceso de bromoacetato de etilo y se calentó a reflujo. Esta reacción se lleva a cabo siguiendo un mecanismo SN_2 ¹⁶ en el cual el ión fenolato es el agente nucleofílico que va a atacar al átomo de carbono unido al de bromo; se formará un estado de transición en el que hay dos grupos parcialmente unidos al átomo de carbono y la velocidad de reacción dependerá de la ruptura del enlace carbono-halógeno y formación del nuevo enlace.



Al analizar este compuesto por espectroscopía se observó en el espectro i. r. una banda correspondiente al grupo carbonilo del éster a 1755 cm^{-1} ; la banda de la cetona aromática en 1655 cm^{-1} y las bandas aromáticas en 1622 y 1600 cm^{-1} . En el espectro u.v. desapareció la banda de 360 nm del fenol y apareció una señal en 282 nm y otra en 232 nm con coeficientes de extinción de 7413 y 15490 respectivamente. Por r.m.n. se apreció la aparición del grupo etilo del éster y del grupo metileno.

El ácido (2,3-benzotropon-1'il)-oxiacético (12) se obtuvo de la hidrólisis alcalina del éster (11).

El mecanismo de hidrólisis propuesto por Ingold⁵ supone una sustitución nucleofílica bimolecular.

El producto (12) fué identificado por las bandas en el i.r. en 3310 y 1745 cm^{-1} para el ácido y en 1640 cm^{-1} para la cetona aromática; en r.m.n. desaparecieron las señales para el grupo etilo del éster. En el u.v. persistieron las bandas en 229 y 282 nm (E, 15850 , 7244).

Para sintetizar la 1'(β -dimetilaminoetoxi)-2,3-benzotropona (13), se formó la sal de sodio del fenol (10) con hidruro de sodio en dioxano anhidro, se adicionó el clorhidrato del cloruro de β -dimetilaminoetilo y se dejó a refluj

jo.

La formación del producto (13) tiene lugar mediante un mecanismo SN_2 , cuando el ión fenolato desplaza al átomo de bromo. Hay un paso intermediario en el que están unidos parcialmente al átomo de carbono central, el ión que entra y el ión que es desplazado.

El producto se identificó por los siguientes datos: en el i.r. banda en 1650 cm^{-1} de la cetona aromática, en 1600 y 1620 cm^{-1} , bandas aromáticas. En r.m.n. la señal sencilla para los metilos de la amina en 2.33 ppm, el triplete en 2.8 para los protones del grupo $-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}^{\langle}$, triplete en 4.2 ppm del grupo $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-$ y multiplete de 6.36 a 7.7 ppm para los protones aromáticos.

Para la obtención de la 1'-(2,3-óxido-n-propoxi)-2,3-benzotropona (14), se preparó la sal de sodio del fenol (10) como en la síntesis del producto (11) y se le adicionó un exceso de epibromohidrina.

La estructura del compuesto (14) se comprobó por los siguientes datos: en el i.r. banda correspondiente al epóxido en 3450 cm^{-1} , en 1650 cm^{-1} banda para la cetona aromática en 1600 y 1630 cm^{-1} bandas del sistema aromático. En r.m.n. aparecieron señales en 2.88 ppm del grupo $-\text{HCO}\underline{\text{CH}_2}$, en 1.96 ppm del grupo $-\underline{\text{CH}}^{\text{O}}-\text{CH}_2$; en 4.25 ppm del grupo $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}^{\prime}$ y -

u.v. banda en 286-7 nm (E 4450). El espectro de r.m.n. muestra las siguientes señales: de 0.61 a 1.53 ppm un multiplete que corresponde a los grupos metilo del grupo isopropilamino; de 2 a 2.3 ppm, multiplete del grupo amino ($-\text{NH}-\text{CH}'$); - de 2.3 a 3.2 ppm, multiplete del grupo $-\text{CH}_2-\text{NH}-$; de 3.43 a - 3.73 ppm una señal compleja para el protón del grupo $-\text{CH}-\text{OH}$; de 3.93 a 4.33 ppm, multiplete de los protones pertenecientes al grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}'$; de 6.36 a 7.75 ppm, multiplete que integró para todos los protones aromáticos.

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

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato "Fisher-Jones" y no están corregidos. Los espectros de absorción en el infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro "Perkin Elmer Modelo 21" en discos de bromuro de potasio o en solución clorofórmica. Los espectros de absorción en el ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro "Beckman D.U." usando como disolvente etanol al 96%. Los espectros de resonancia magnética nuclear se determinaron en un espectrofotómetro analítico "Varian T-60 A", utilizando cloroformo deuterado como disolvente y tetrametilsilano (-TMS) como referencia interna; el desplazamiento químico está expresado en partes por millón, utilizando el parámetro del δ . Las constantes de acoplamiento (J) en ciclos por segundo (Hz). Los microanálisis fueron hechos en "Midwest Microlaboratory Inc." de Indianápolis E. U. A. Para la cromatografía en película se utilizaron placas fluorescentes de gel de sílice (Merck) tipo G F 254.

Celita (de Johns Mansville Co.).- Tierra de diatomeas purificada y empleada como filtro ayuda.

γ-BROMOCROTONATO DE METILO¹² (2)

Una solución de 64.3 g de crotonato de metilo¹, 60 g de N-bromosuccinimida, 100 ml de tetracloruro de carbono redestilado y 100 mg de peróxido de benzoílo, se puso a reflujo - por 12 horas. Se filtró la succinimida y se lavó con tetracloruro de carbono anhidro. El disolvente fué eliminado por destilación y el producto se purificó por destilación al vacío en un baño de agua a 88-92°C. Se obtuvo como residuo un líquido blanco, transparente que pesó 48.37 g y presentó las siguientes constantes:

i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1660, 1710 cm^{-1} ; r.m.n. 3.41 ($-\text{OCH}_3$), 4.02 (d, J:7Hz, $-\text{CH}_2-\text{Br}$), 6.05 (d, J:15Hz, $=\text{CH}-\text{COO}-$), 7.06 ppm (m, $J_{\beta-\gamma}$ 15Hz, $J_{\beta-\alpha}$ 7Hz).

BROMURO DE (3-CARBOMETOXI-PROP-2-EN-1-IL)-TRIFENILFOSFONIO¹³ (3)

Se mezclaron 223 g de trifenilfosfina en 963.8 ml de benceno anhidro y se hicieron gotear 143.77 g de γ-bromocrotonato de metilo² recién destilado en un intervalo de una y media horas. La temperatura interna subió a 36°C. La solución clara se enturbió y después se separaron gotas aceitosas que cristalizaron posteriormente. Se dejó reaccionando 24 horas más. Se filtraron los cristales, se lavaron con benceno y eter de petróleo, se secaron a vacío a 60-80°C por dos horas. Se re-

cuperó mas producto de las aguas madres concentrándolas, usando vacío y 40°C. Se obtuvieron 404.1 g de cristales blancos - muy finos con las siguientes constantes:

p.f. 181-182°C (lit. 172°C¹³); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1440, 1490, 1590, 1680 cm^{-1} .

5(m-METOXIFENIL)-PENTA-2,4-DIENOATO DE METILO¹⁴ (4)

1.84 g de sodio se disolvieron en 80 ml de metanol absoluto, 34.4 g de la sal de trifenilfosfina obtenida del δ -bromocrotonato de metilo (3) se añadieron con agitación. Después de 15 minutos, 6.84 ml de m-metoxibenzaldehído se adicionaron, continuando la agitación por 15 minutos. Se vertió en agua con hielo y ácido sulfúrico. Se evaporó el metanol y se hicieron extracciones con acetato de etilo. Los cristales resultantes de la evaporación de la fracción neutra fueron lavados con acetato de etilo y se filtraron. La solución resultante de los lavados se concentró por evaporación y se separó el producto de la reacción por cromatografía en placa preparativa de sílice (hexano-acetato de etilo 9:1), obteniéndose 4.6 g de cristales blancos que cristalizaron de eter-hexano y cuyas constantes son:

p.f. 66-68°C. $\lambda_{\text{máx.}}$ 252, 306 nm (E, 7850, 31410); i.r. - $\nu_{\text{máx.}}$ 1700, 1630, 1600 cm^{-1} ; r.m.n. 3.76 ($\text{CH}_3\text{OOC-}$), 3.84 ($\text{CH}_3\text{O-}$), 6.01 (dd, J:16Hz, 3 y 4-H), 6.91 (dd, J:9Hz, 4' y 6'-H), 6.93

(2'-H), 7.31 (m, 5'-H), 7.46 ppm (m, 2 y 5-H).

Análisis elemental para $C_{13}H_{14}O_3$:

Calculado C, 71.54; H, 6.47

Encontrado C, 72.08; H, 6.53

5(m-METOXIFENIL)-VALERATO DE METILO (5)

Una solución de 3.24 g de 5(m-metoxifenil)-penta-2,4-dienoato de metilo (4) en 200 ml de acetato de etilo, se sometió a hidrogenación en presencia de 1.4 g de paladio en carbón al 5%; la mezcla se filtró sobre "Celita", se evaporó y se obtuvieron 3.32 g de una sustancia viscosa que se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3) y que presentó las siguientes constantes:

$\lambda_{\text{máx.}}$ 272, 279 nm (E, 1780, 1900); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1590, 1600, 1725 cm^{-1} ; r.m.n. 1.65 (m, 3 y 4-H), 2.2-2.75 (m, 2 y 5-H), -3.64 ($-\text{OCH}_3$), 3.76 ($\text{CH}_3-\text{O}-\text{Ar}$), 6.76 (dd, J:8Hz, 4' y 6'-H), -6.78 (2'-H), 7.21 ppm (t, J:8Hz, 5'-H).

Análisis elemental para $C_{13}H_{18}O_3$:

Calculado C, 70.24; H, 8.16

Encontrado C, 70.44; H, 8.46

ACIDO 5(m-METOXIFENIL)-VALERIANICO (6)

3.32 g de éster (5) y 50 ml de una solución alcohólica

de metanol con hidróxido de potasio al 10%, se calentó a reflujo por dos horas. El producto de reacción se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. La solución acuosa alcalina se llevó a pH ácido con ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, el extracto orgánico se lavó con agua a neutralidad, se secó con sulfato de sodio y evaporó a sequedad. El producto pesó 3.1 g; líquido a temperatura ambiente, se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílice (hexano-acetato de etilo 7:3) presentando las siguientes constantes:

λ máx. 218, 272, 279 nm (E, 6760, 1620, 1550); i.r. ν máx. 1710, 1690, 1590 cm^{-1} ; r.m.n. 1.66 (m, 3 y 4-H), 2.18-2.76 (m, 2 y 5-H), 3.8 ($-\text{OCH}_3$), 6.78 (d, J 8Hz, 4' y 6'-H), 6.78 (2'-H), 7.23 (t, J: 8Hz, 5'-H), 9.88 ppm ($-\text{OH}$).

Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$:

Calculado C, 69.21; H, 7.74

Encontrado C, 68.30; H, 7.83

ACIDO 5(2'-BROMO-5'-METOXIFENIL)-VALERIANICO (7)

A una solución de 36.5 g de ácido 5(m-metoxifenil)-valeriánico (6) en 1.2 l. de tetracloruro de carbono seco, se agregaron 28.2 g de bromo (dos moles por mol de ácido) en 106.2 ml de tetracloruro de carbono por un embudo de adición en una hora y quince minutos. Se dejó dos horas reaccionan-

do con agitación a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente, quedando un residuo de 50.63 g de unos cristales cuyas constantes fueron:

$\lambda_{\text{máx.}}$ 282 nm (E, 1841); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1580, 1600, 1710, 3025 cm^{-1} ; r.m.n. 1.68 (m, 3 y 4-H), 2.21-2.86 (m, 2 y 5-H), 3.75 (-OCH₃), 6.63 (d, J:9Hz, 4'-H), 6.8 (6'-H), 7.43 ppm (d, J:-9Hz, 3'-H).

Análisis elemental para C₁₂H₁₅BrO₃:

Calculado Br, 27.83

Encontrado Br, 27.5

1'-METOXI-4'-BROMO-2,3-BENZOSUBERONA⁸ (8a)

31.4 g de pentóxido de fósforo se disolvieron en 9.68 ml de ácido fosfórico a 80°C más o menos. Se dejaron una hora, agitando vigorosamente de vez en cuando. Se agregó el compuesto (7) en una hora, se dejó una hora más a esa temperatura en un baño de aceite. Se vertió en hielo-agua, dejándose así durante la noche. Se extrajo con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y el residuo amorfo se purificó por placas preparativas de sílice (hexano-acetato de etilo 8:2). El producto puro cristalizó de eter-hexano y mostró las siguientes características:

p.f. 77-78°C; $\lambda_{\text{máx.}}$ 220, 302 nm (E, 16110, 2140); i.r. - $\nu_{\text{máx.}}$ 1575, 1680 cm^{-1} ; r.m.n. 1.73 (m, 5 y 6-H), 2.36-3.1 (m,-

4 y 7-H), 3.71 ($-\text{OCH}_3$), 6.71 (d, J:9Hz, 2'-H), 7.55 ppm -- (d, J:9Hz, 3'-H).

Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$:

Calculado C, 53.54 H, 4.86 Br, 29.7

Encontrado C, 53.49 H, 4.79 Br, 27.97

1'-METOXI-2,3-BENZOSUBERONA (9a)

Una solución de 0.5 g del producto (8a) en 30 ml de acetato de etilo fué hidrogenada sobre 82 mg de paladio en carbón al 10% en presencia de 0.246 ml de trietilamina a presión y temperatura atmosféricas, hasta que tomó 69 ml de hidrógeno. El producto se filtró sobre "Celita" y lavó con éter; se hicieron lavados con ácido clorhídrico al 5% y después con agua. La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó por destilación. El producto obtenido se purificó por cristalizaciones sucesivas de eterhexano y sus constantes fueron:

p.f. 83-84°C; $\lambda_{\text{máx.}}$ 215-16, 254, 296 nm (E, 12820, 3090, 2291); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1580, 1600, 1690 cm^{-1} ; r.m.n. 1.76 (m, 5 y 6-H), 2.66 (m, 4 y 7-H), 3.76 ($-\text{OCH}_3$), 6.71 (d, J:6Hz, 2'-H), 6.86 (d, J:6Hz, 4'-H), 7.26 ppm (t, J:6Hz, 3'-H).

Análisis elemental para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$:

Calculado C, 75.76; H, 7.42

Encontrado C, 75.9 ; H, 7.37

1'-HIDROXI-2,3-BENZOTROPONA (10)

a) A través de 1'-metoxi-2,3-benzosuberona (9a)

A una solución de un gramo de producto (9a) en 50 ml de tetracloruro de carbono anhidro, se agregaron lentamente, en una hora, 0.53 ml de bromo en 50 ml de tetracloruro de carbono anhidro, por un embudo de adición. Se calentó a reflujo - una hora más y se evaporó el disolvente al vacío. Al residuo, un sólido cristalino rojizo, que se descompone fácilmente con el aire (9b) se le adicionaron 30 ml de dimetilformamida anhidra y 4.8 g de cloruro de litio. La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas en atmósfera de nitrógeno. El producto se extrajo con cloruro de metileno y éste fué eliminado por evaporación. Se purificó por cromatografía en placa preparativa de sílice (hexano-acetato de etilo 8:2), resultando unos cristales color naranja (10) que pesaron 640 mg, cuyas constantes fueron:

p.f. 93-94°C. $\lambda_{\text{máx.}}$ 232, 298, 360 nm (E, 19500, 8910, - 7080); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1640, 1590, 1545 cm^{-1} ; r.m.n. (HA-100) 6.51 (d, J_1 : 7.83Hz, J_2 : 1.12Hz, 5-H), 6.764 (d, J_1 : 2.26Hz, 7-H), - 6.916 (d, J_1 : 7.83Hz, J_2 : 1.12Hz, 6-H), 7.004 (d, J : 7.38Hz, - J_2 : 1.28Hz, 9-H), 7.068 (d, J : 8.23Hz, 11-H), 7.204 (d, J_1 : - 11.67Hz, J_2 : 1.20Hz, J_3 : 0.81Hz, 4-H), 7.491 (dd, J_1 : 7.38Hz, - J_2 : 8.23Hz, 10-H), 14.74 ppm (-OH). Espectro de masas. M^+ = 172.

Análisis elemental para $C_{11}H_8O_2$:

Calculado	C, 76.73	H, 4.68
Encontrado	C, 76.23	H, 4.67

b) A través de 4'-bromo-1'-hidroxi-2,3-benzotropona (16)

A una solución de 5.24 g de 1'-metoxi-4'-bromo-2,3-benzosuberona (8a) en 260 ml de tetracloruro de carbono anhidro, se añadieron lentamente a temperatura ambiente 2 ml de bromo en 260 ml de tetracloruro de carbono anhidro. Se calentó a -reflujo una hora. Se evaporó al vacío y al residuo (5.24 g) (8b) se adicionaron 153 ml de dimetilformamida y 21 g de cloruro de litio y se calentó a reflujo por tres horas. Se evaporó el disolvente al vacío. Se extrajo con cloruro de metileno y se concentró. El residuo cristalino que pesó 2.1 g se identificó como 4'-bromo-1'-hidroxi-2,3-benzotropona (16), - por las siguientes constantes:

$\lambda_{\text{máx.}}$ 232, 302 y 372 nm (E, 21880, 9770, 6760); i.r. $\nu_{\text{máx}}$ 1630, 1580, 1540 cm^{-1} ; r.m.n. 6.83-8 (H-aromáticos)ppm.

Se sometió a hidrogenólisis un gramo del producto (16) con 164 mg de paladio en carbón al 10% y 0.492 ml de trietil amina, en condiciones normales de temperatura y presión, usando como disolvente acetato de etilo. Cuando había sido absorbido un mol de hidrógeno por mol de producto (16), se suspendió la hidrogenación y el producto se filtró sobre "Celita" y se lavó con éter; el filtrado se lavó con ácido clorhídri-

co y con agua. La fase orgánica se secó y evaporó. El residuo que pesó 0.60 g presentó las mismas constantes que la 1'-hidroxi-2,3-benzotropona (10) preparada por el procedimiento (a).

ESTER ETILICO DEL ACIDO (2,3-BENZOTROPON-1'-IL)-OXIACETICO

(11)

A una solución de 400 mg de hidruro de sodio en 10 ml de dioxano anhidro, se agregaron 450 mg de (10) en 50 ml de dioxano anhidro, dejándose 16 horas a reflujo y con atmósfera de nitrógeno, tiempo en el cual, la sal de sodio del fenol original se formó en forma de un precipitado verde oscuro muy fácilmente hidrolizable (regenerando el fenol). Se evaporó el disolvente con bomba de vacío y se adicionó un exceso de bromoacetato de etilo, dejándose a reflujo y con atmósfera de nitrógeno. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en placa delgada y ésta terminó después de cuatro horas. Se evaporó el bromoacetato de etilo al vacío, se agregó acetato de etilo y se filtró el precipitado insoluble. La solución se concentró y el producto se separó por cromatografía en placa preparativa de sílice (hexano-acetato de etilo 5:5) resultando 680 mg de un líquido viscoso que presentó las siguientes características:

$\lambda_{\text{máx.}}$ 230, 282 nm (E, 15490, 7413); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1600, -

1622, 1655, 1755 cm^{-1} ; r.m.n. 1.25 (t, J: 8Hz, $-\text{CH}_3$), 4.25 - (c, J: 8Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 4.75 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COO}-$), 6.4-7.7 ppm (H-aromáticos).

ACIDO (2,3-BENZOTROPON-1'-IL)-OXIACETICO (12)

Una solución de 93 mg de hidróxido de potasio en 10 ml de etanol y una gota de agua, se adicionó a una solución de 260 mg del éster (11) en 20 ml de etanol, se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente, se vertió en agua y se hizo una extracción con acetato de etilo. La fracción alcalina se aciduló con ácido clorhídrico al 10%, precipitando un producto que se extrajo con acetato de etilo y pesaron 210 mg, que presentaron las siguientes constantes:

p.f. 138-139°C. $\lambda_{\text{máx.}}$ 229, 280-2 nm (E, 15850, 7244); - i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1580, 1640, 1745, 3350 cm^{-1} ; r.m.n. (HA-100) 4.87 ($-\text{CH}_2-\text{COOH}$); 6.62-7.73 ppm (H-aromáticos). Espectro de masas. M^+ = 230.

Análisis elemental para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$:

Calculado C, 67.82; H, 4.38

Encontrado C, 67.32; H, 4.60

1'-(β -DIMETILAMINOETOXI)-2,3-BENZOTROFONA (13)

Se agregaron un gramo del producto (10) en 50 ml de dióxano anhidro, a una solución de un gramo de hidruro de sodio

en 10 ml de dioxano anhidro. Se dejaron reaccionar 16 horas a reflujo y con atmósfera de nitrógeno, la sal de sodio precipitó en forma de sólido verde oscuro. Se agregó un gramo de clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo. Se dejó reaccionar cuatro horas a reflujo y en atmósfera de nitrógeno. - El dioxano fué eliminado por evaporación a vacío y el producto de reacción se vertió en agua-hielo, extrayéndose la fracción orgánica con cloroformo. Se hicieron lavados con ácido clorhídrico al 10% con objeto de formar el clorhidrato de la amina y finalmente la fase acuosa se alcalinizó con hidróxido de potasio al 10%, obteniéndose la amina libre la cual se extrajo con cloroformo y se eliminó este disolvente por destilación al vacío. Este compuesto presentó las siguientes constantes:

amorfo. $\lambda_{\text{máx.}}$ 227, 288 nm (E, 16600, 7080); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ - 1600, 1620, 1650 cm^{-1} ; r.m.n. 2.33 (-N(CH₃)₂), 2.8 (t, J: 6Hz, -CH₂-N⁻), 4.2 (t, J: 6Hz, -O-CH₂-), 6.36 - 7.7 (H-aromáticos) ppm. Clorhidrato: amorfo. $\lambda_{\text{máx.}}$ 230, 284 nm (E, 12020, 5250); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1600, 1620, 1640, 3350 cm^{-1} ; r.m.n. 2.93 (-N(CH₃)₂), 3.3 (-NH⁺), 3.56 (t, J: 6Hz, -CH₂-N⁻), 4.41 (t, J: 6Hz, -CH₂-O-), 6.43 - 7.8 ppm (H-aromáticos).

1'-(2,3-OXIDO-n-PROPOXI)-2,3-BENZOTROPONA (14)

A una solución de 500 mg de hidruro de sodio en 20 ml de dioxano anhidro, se agregó una solución de 500 mg del fenol

(10) en 50 ml de dioxano anhidro. Se dejó reaccionar 16 horas a reflujo y con atmósfera de nitrógeno; la sal de sodio del fenol (10) se formó como un precipitado verde oscuro.- Se eliminó el dioxano por destilación al vacío, a sequedad. Se adicionaron 40 ml de epibromohidrina, y se continuó el reflujo por tres horas y media. Durante ese tiempo se observó un cambio de coloración del precipitado desde café oscuro hasta el amarillo claro. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua-hielo, se extrajo con cloruro de metileno y después de concentrar la fase orgánica, el producto crudo de reacción se separó en placa preparativa de sílice resultando 250 mg de un aceite amarillento que presentó las siguientes características:

$\lambda_{\text{máx.}}$ 230, 280 nm (E, 13350, 9274); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1600, - 1630, 1650, 3450 cm^{-1} ; r.m.n. 1.96 - 2.26 (-CHOCH₂), 2.88 - (m, -HCOCH₂), 4.25 (m, -O-CH₂-CH-), 6.30 - 7.70 ppm (H-aromáticos).

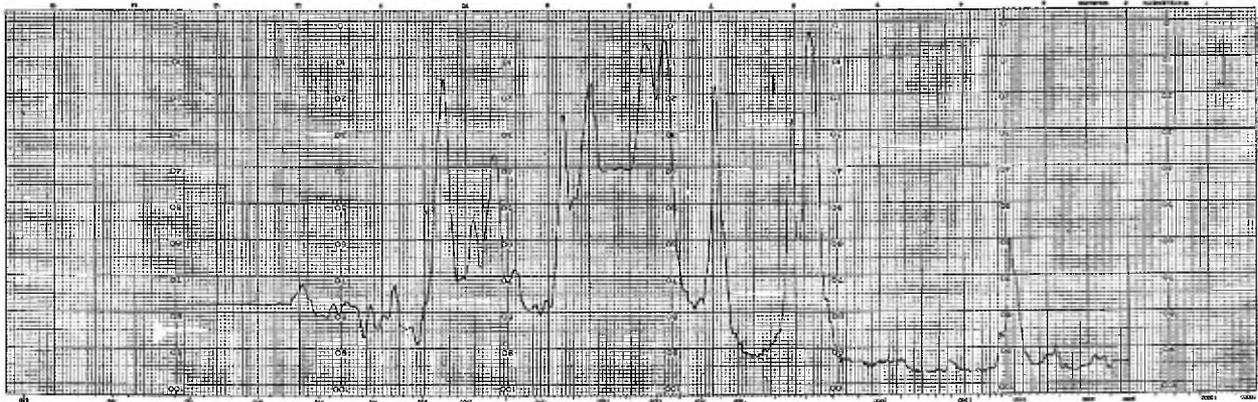
1'-(3"-ISOPROPILAMINO-2"-HIDROXI-n-PROPOXI)-2,3-BENZO-TROPONA (15)

Una solución de 250 mg del epóxido (14) en 40 ml de iso propilamina, se calentó a reflujo por 48 hs. Se comprobó por cromatografía en capa delgada (acetato de etilo-metanol 6:4) que la reacción había terminado. Se evaporó el exceso de reag

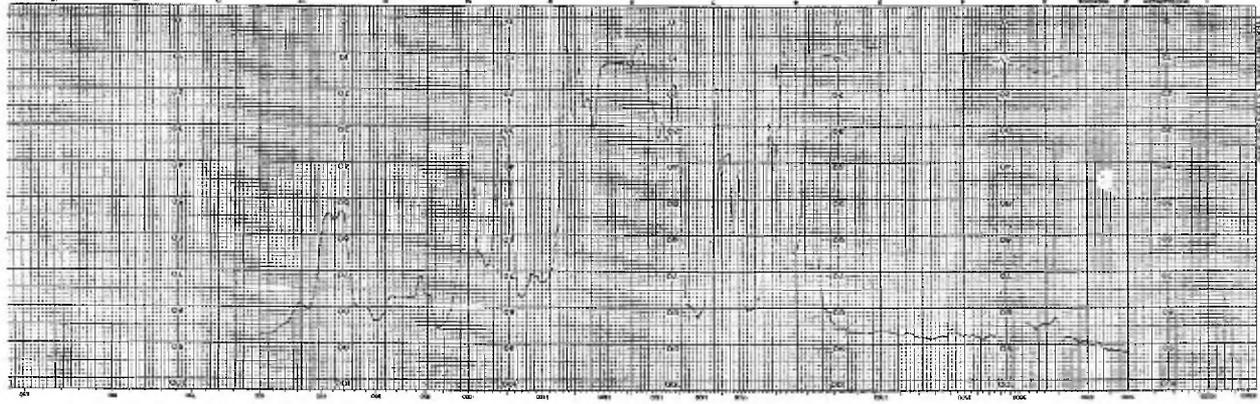
tivo y se disolvió el producto en cloroformo. Se lavó con ácido clorhídrico al 10%; la fase acuosa se alcalinizó con hidróxido de potasio al 10% y finalmente se extrajo con -- cloroformo. Posteriormente se eliminó el disolvente por -- destilación quedando un residuo aceitoso que mostró las siguientes constantes:

$\lambda_{\text{máx.}}$ 286-7 nm (E, 4450); i.r. $\nu_{\text{máx.}}$ 1600, 1620, 1650, 3300 cm^{-1} ; r.m.n. 0.61-1.53 (m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-2.3 (m, $-\text{NH}-$), 2.3-3.2 (m, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.43-3.73 (m, $-\text{CHOH}-$), 3.93-4.33 (m, $-\text{O}-\text{CH}_2-$), 6.36-7.75 ppm (H-aromáticos).

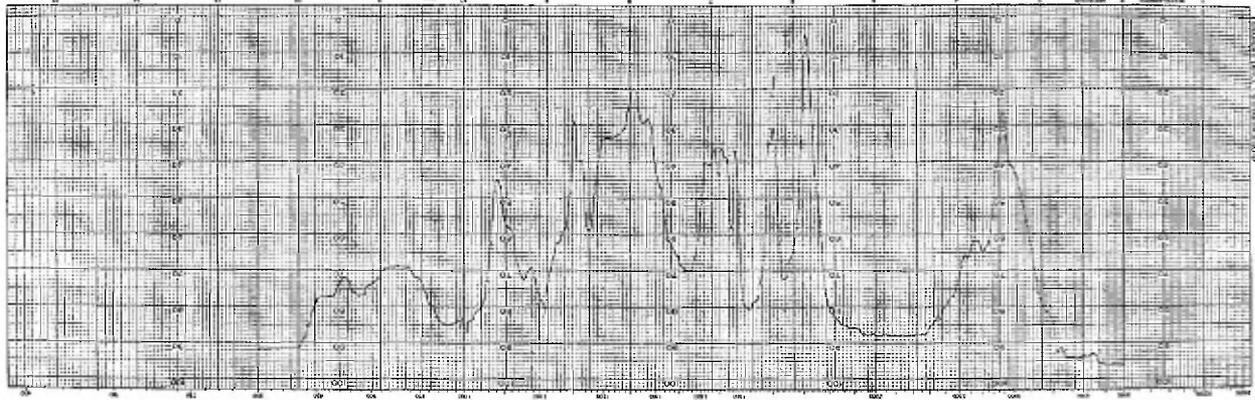
01 10/10/10/10/10



152



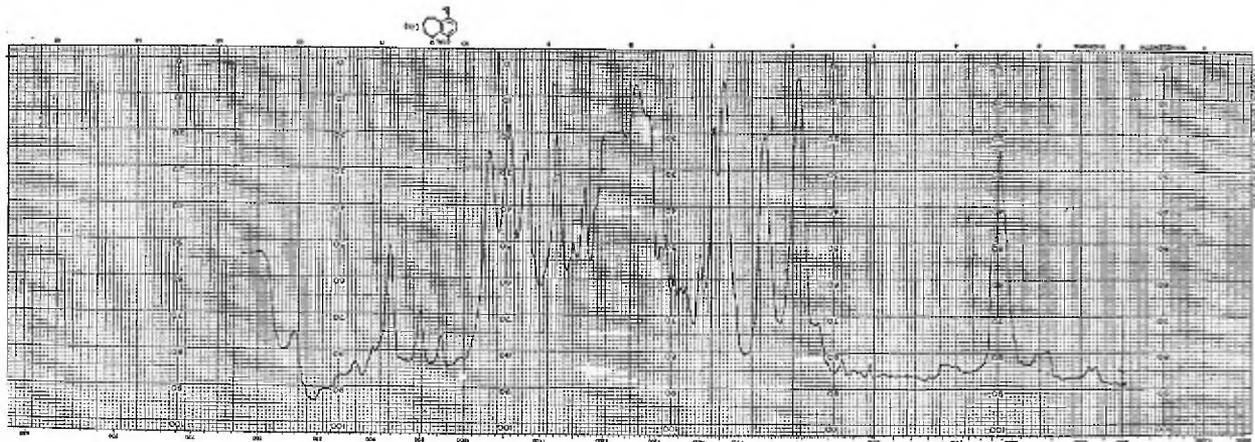
Scale 1:50,000



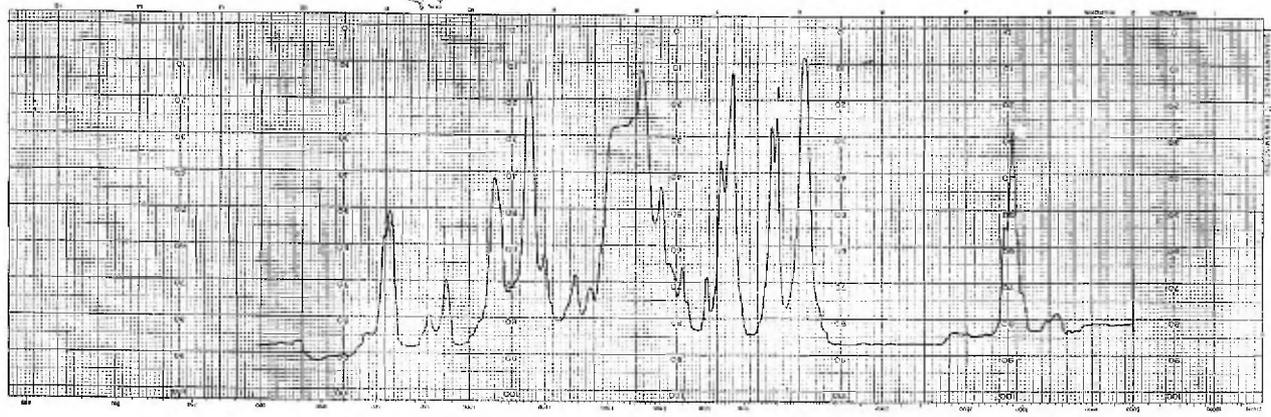
55

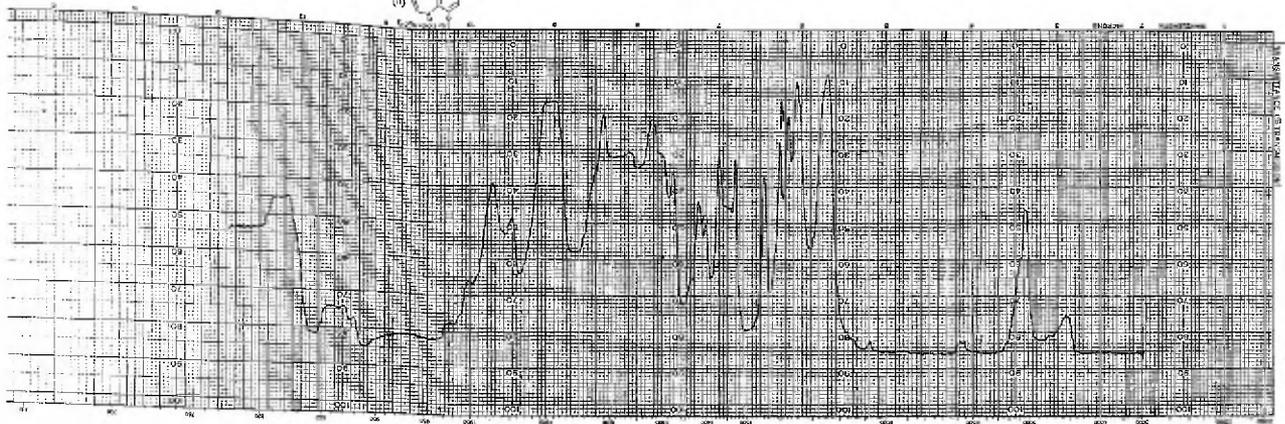
0.05 sec

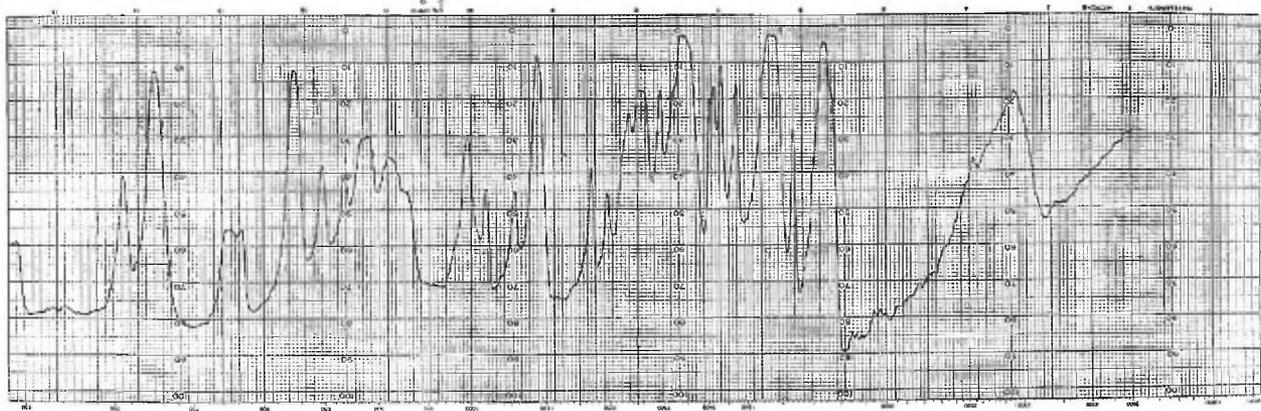
1 mV



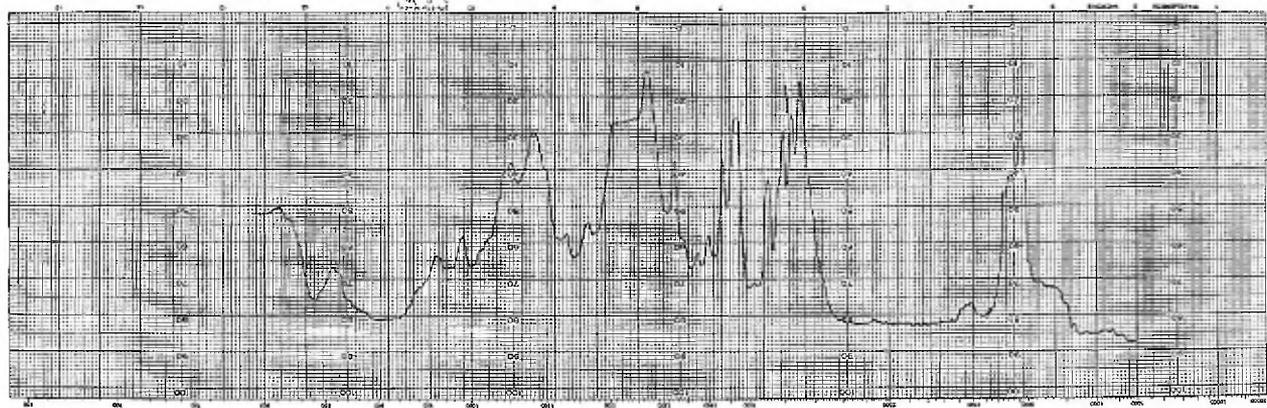
SCALE





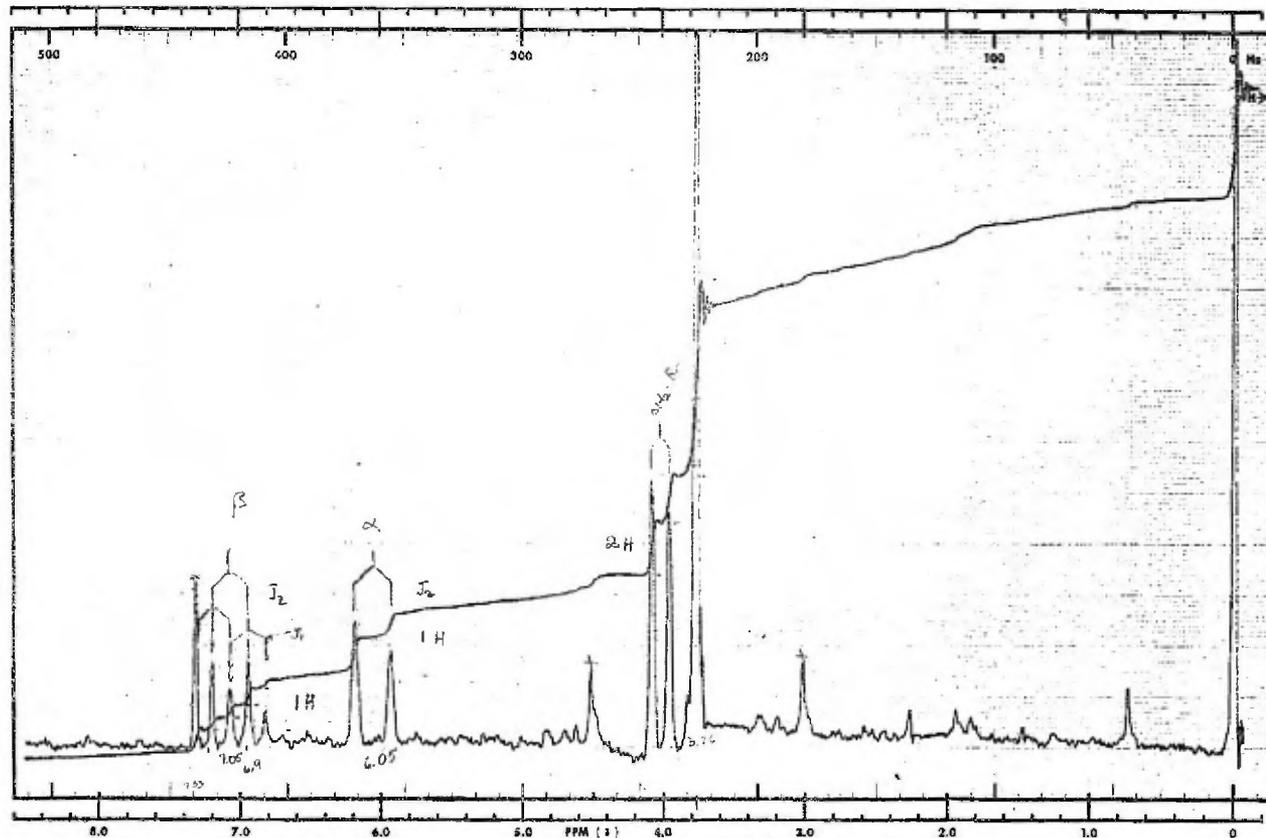


240



1.0000
0.0000

CHARY 9-60T
MADE IN U.S.A.



SWEEP OFFSET (Hz):
SPECTRUM AMPLITUDE: 33
INTEGRAL AMPLITUDE: 3
SPINNING RATE (RPS): 10

MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 30.00
SWEEP WIDTH (Hz): 25.0000000000
FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
RF POWER LEVEL: 0.1

AUTO
SAMPLE: 515-34-14
PPM (1):
(250)
(500)
(2)
(.05)
SOLVENT: CDCl3

REMARKS:
B₂-CH₂-CH=CH-COOCH₃ (2)

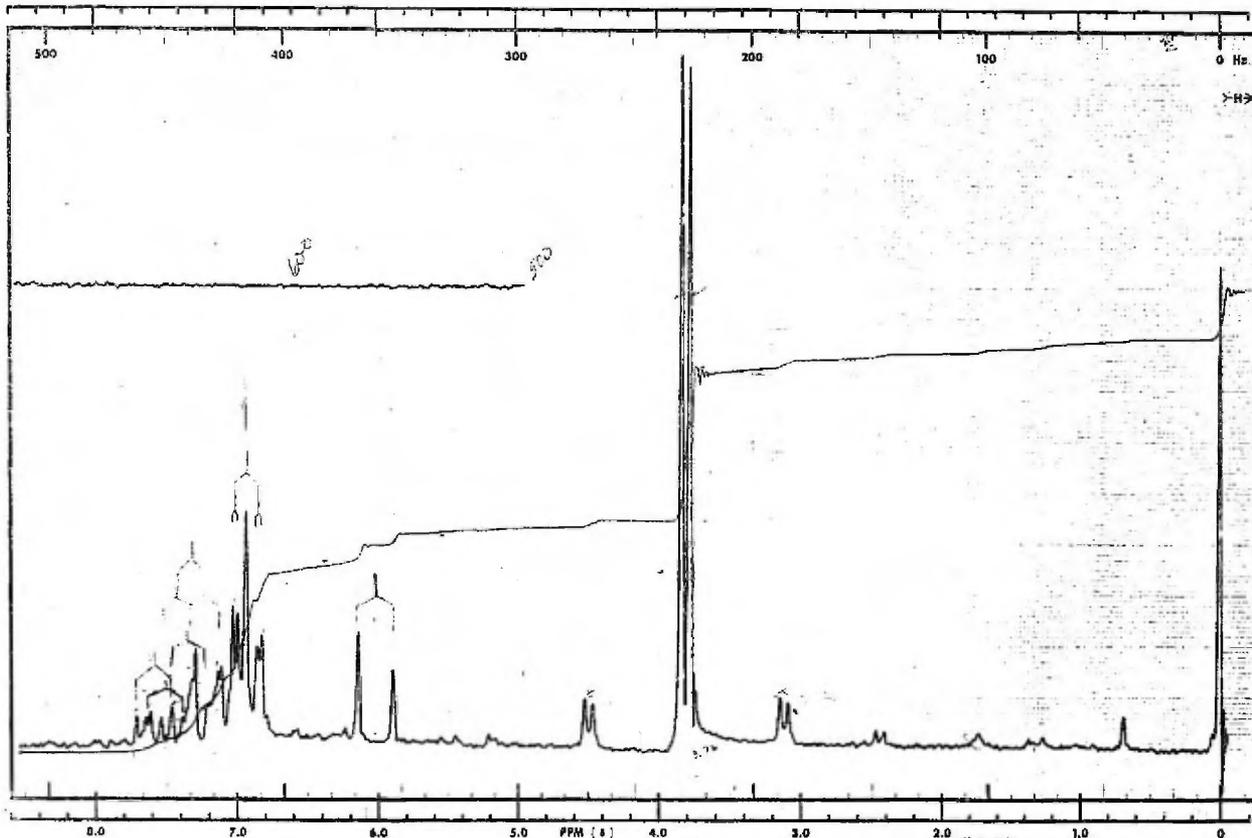
varian
analytical instrument division

DATE: 12-10-71

OPERATOR: E. A. B.

60 MHz NMR
SPECTRUM NO. 2692

CHART 5-50T
MADE IN U.S.A.



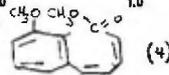
SWEEP OFFSET (Hz): -----
SPECTRUM AMPLITUDE: 12.5
INTEGRAL AMPLITUDE: 2
SPINNING RATE (RPS): 40

MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 30.00
SWEEP WIDTH (Hz): 125.00
FILTER: 1121111111111111
RF POWER LEVEL: 0.1

AUTO
(250)
(500)
(2)
(.05)

SAMPLE: 515-31-8
515-31-8
SOLVENT: CDCl₃

REMARKS:

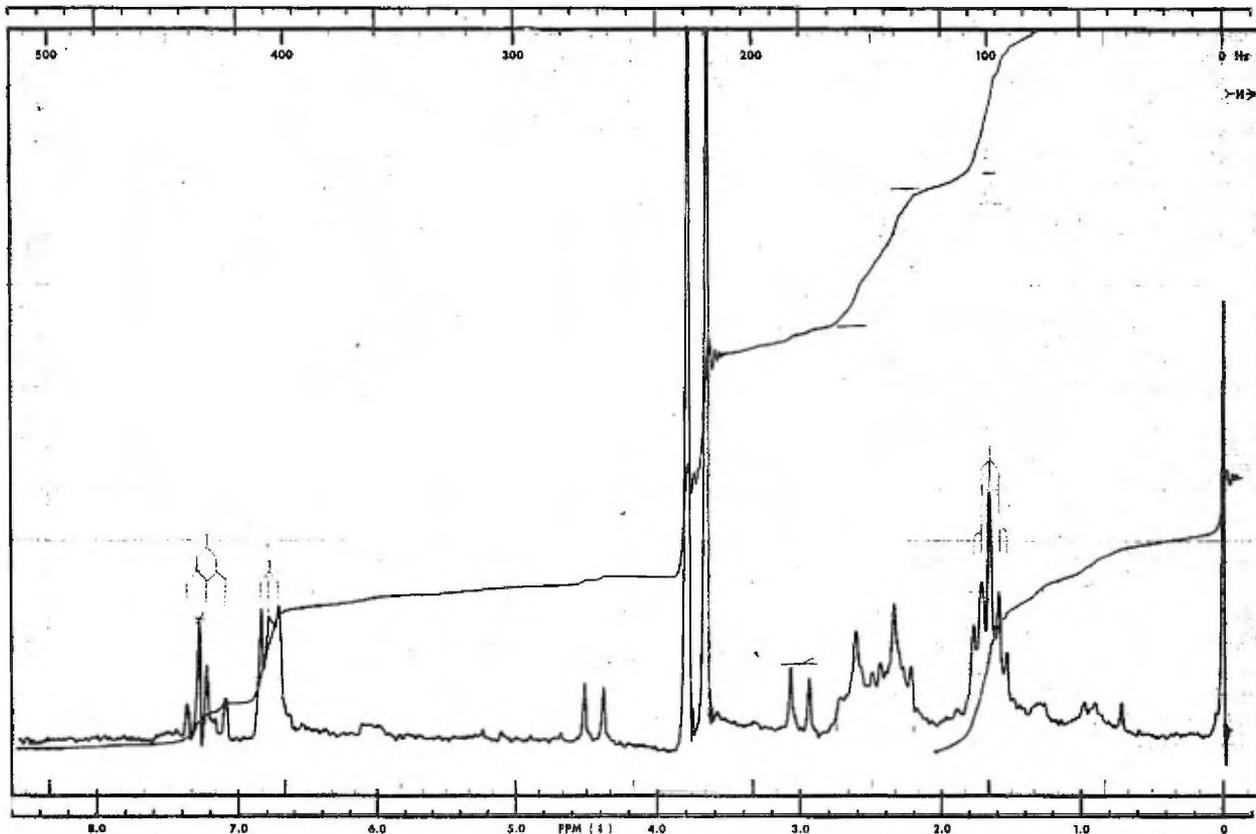


 **varian**
analytical instrument division

DATE: 4-10-71

OPERATOR: E. J. B.

60 MHz NMR
SPECTRUM NO. 2642

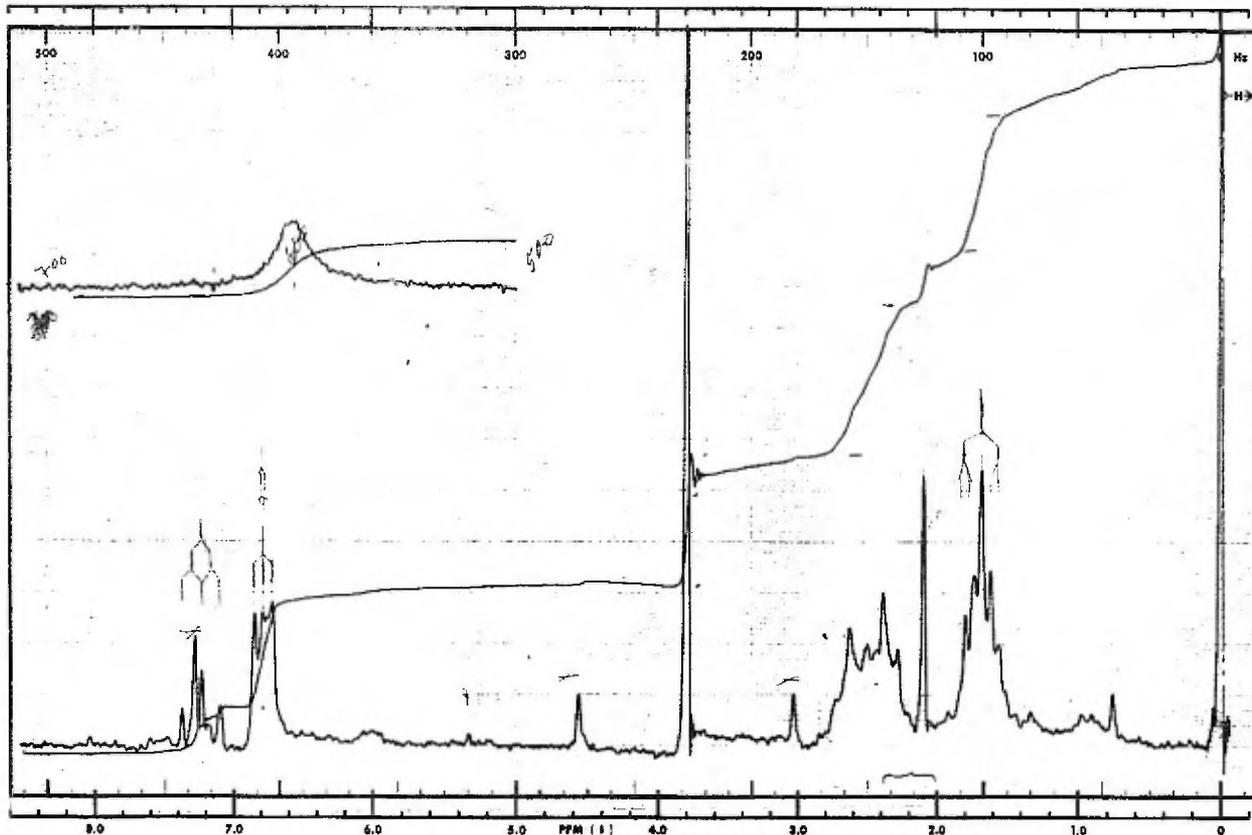


SWEEP OFFSET (Mc): -----
 SPECTRUM AMPLITUDE: 16
 INTEGRAL AMPLITUDE: 3
 SPINNING RATE (RPS): 40

MANUAL AUTO
 SWEEP TIME (SEC): 20 (25)
 SWEEP WIDTH (Mc): 28 (30) (100) (200) (30)
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 0
 RF POWER LEVEL: 6.4

SAMPLE: 515-92-11
 SOLVENT: CDCl₃

REMARKS: CC1(C)CCCC1C(=O)OC (5)



SWEEP OFFSET (Hz): -----
 SPECTRUM AMPLITUDE: 20
 INTEGRAL AMPLITUDE: 3
 SPINNING RATE (RPS): 20

MANUAL AUTO
 SWEEP TIME (SEC): 20
 SWEEP WIDTH (Hz): 100
 FILTER: 1000
 RF POWER LEVEL: 10

SAMPLE: 515-32-12
 SOLVENT: CDCl₃

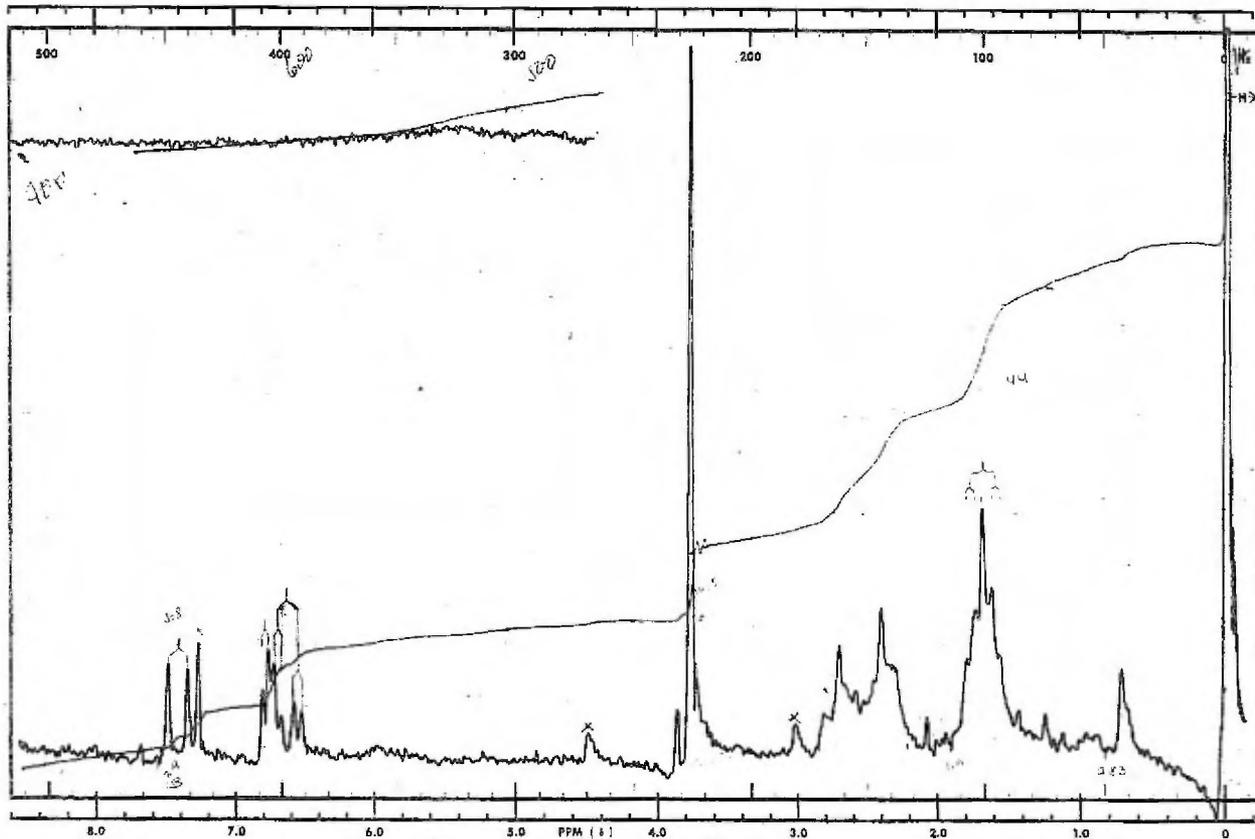
REMARKS:
COc1ccc(cc1)C(=O)O (4)

Varian
 analytical instrument division

DATE: 11-1-54

OPERATOR: L. A. B.

60 MHz NMR
 SPECTRUM NO. 2659



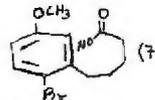
SWEEP OFFSET (Hz): _____
 SPECTRUM AMPLITUDE: 32
 INTEGRAL AMPLITUDE: 2
 SPINNING RATE (RPS): 40

MANUAL SWEEP TIME (SEC): 30
 SWEEP WIDTH (Hz): 20
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: 4.6

AUTO
 (250)
 (500)
 (2)
 (.05)

SAMPLE: 575-82-1
 SOLVENT: CDCl₃

REMARKS:



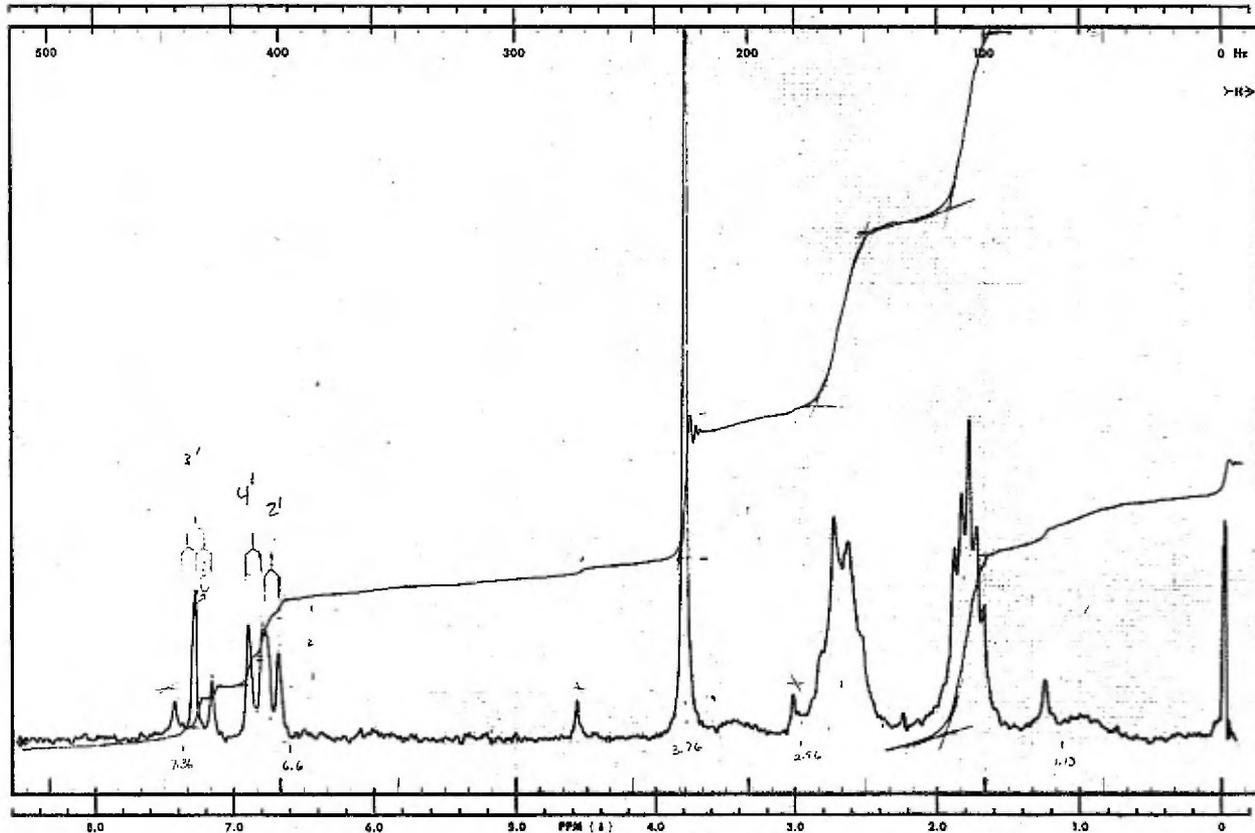
60 MHz NMR

SPECTRUM NO. 3843

NLH varian
 analytical instrument division

DATE: 19.7.72

OPERATOR: E. A. B.

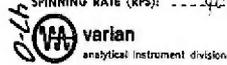
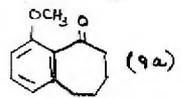


SWEEP OFFSET (Hz): _____
 SPECTRUM AMPLITUDE: 16
 INTEGRAL AMPLITUDE: 3
 SPINNING RATE (RPS): 40

MANUAL AUTO
 SWEEP TIME (SEC): 80
 SWEEP WIDTH (Hz): 25 | 50 | 100 | 200 | 500
 FILTER: 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8
 RF POWER LEVEL: 8.1

SAMPLE: 515-51-27
 SOLVENT: CDCl₃

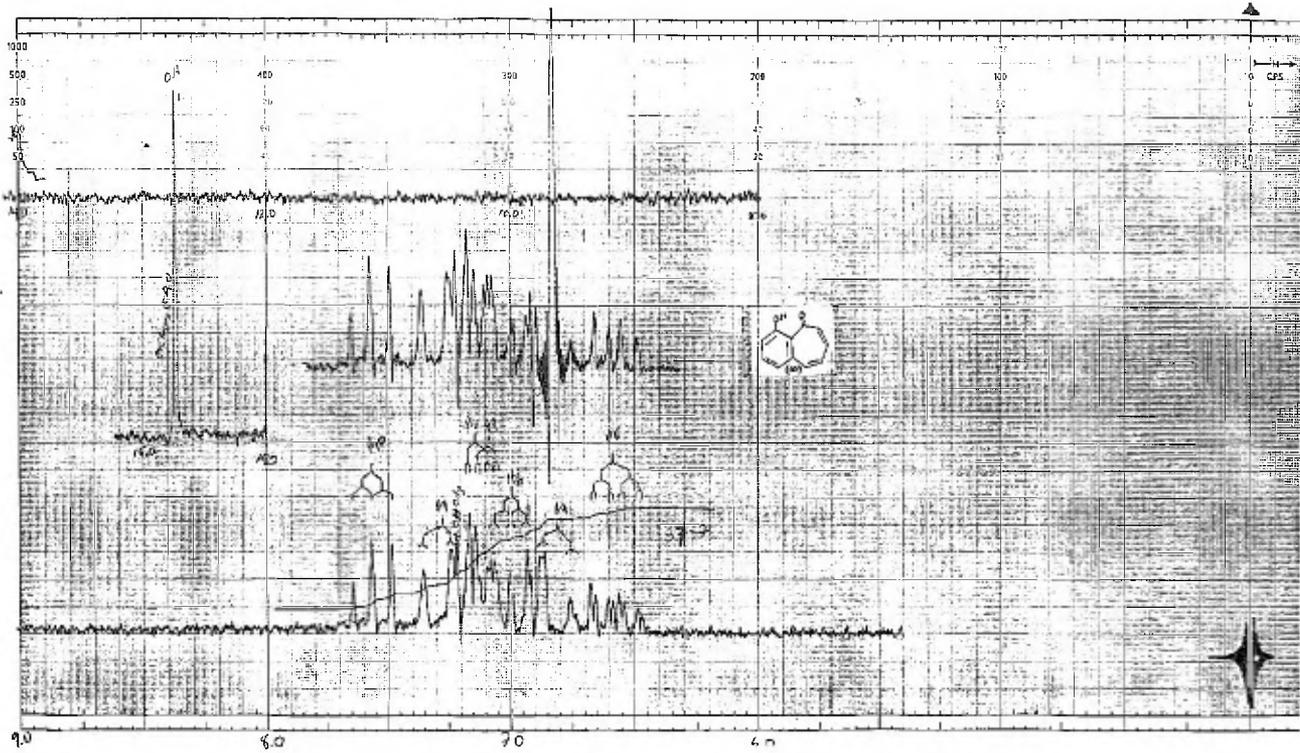
REMARKS:

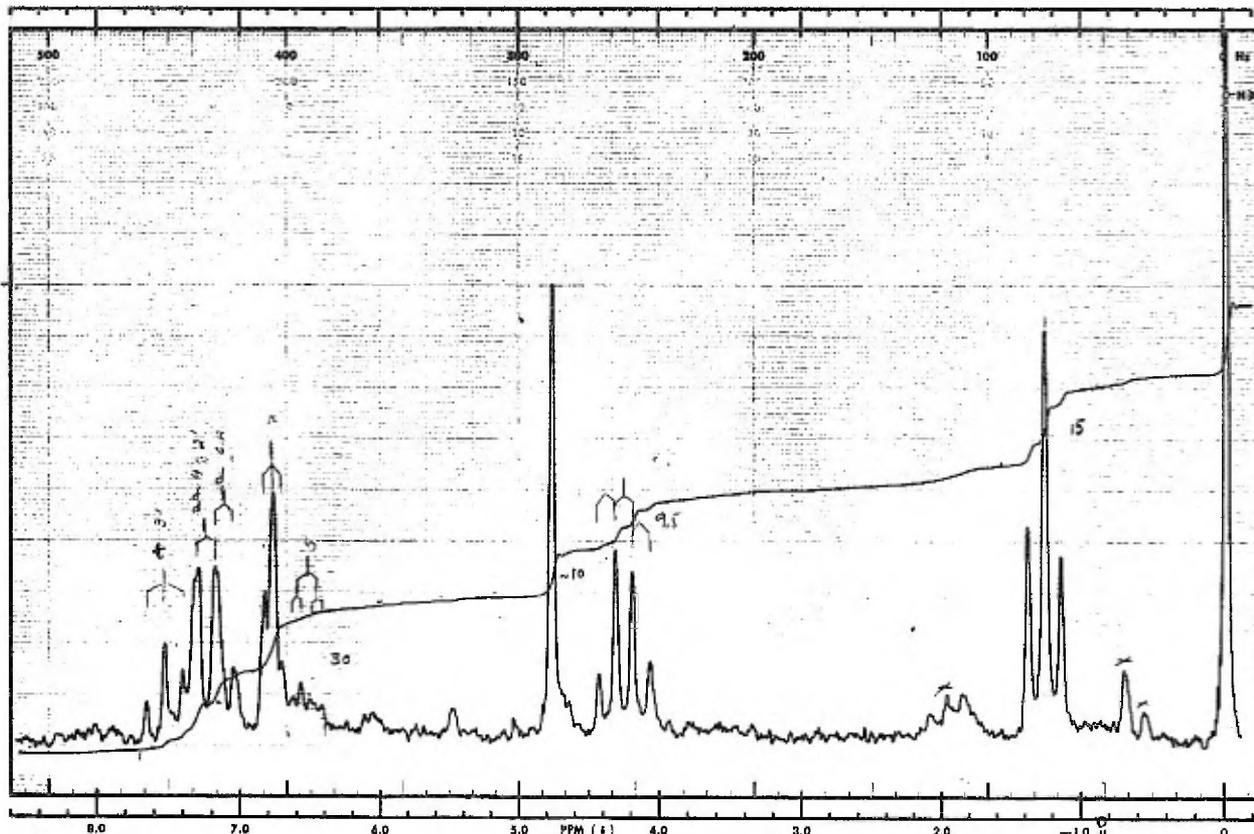


DATE: 30-11-71

OPERATOR: E. A. B.

40 MHz NMR
 SPECTRUM NO. 3196





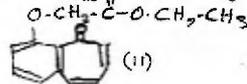
SWEEP OFFSET (Hz): -----
 SPECTRUM AMPLITUDE: ----- 25
 INTEGRAL AMPLITUDE: ----- 1
 SPINNING RATE (RPS): ----- 40

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 30
 SWEEP WIDTH (Hz): 25 50 100 200 300
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: 1

AUTO
 (250)
 (500)
 (1)
 (0.9)

SAMPLE: 515-62-34

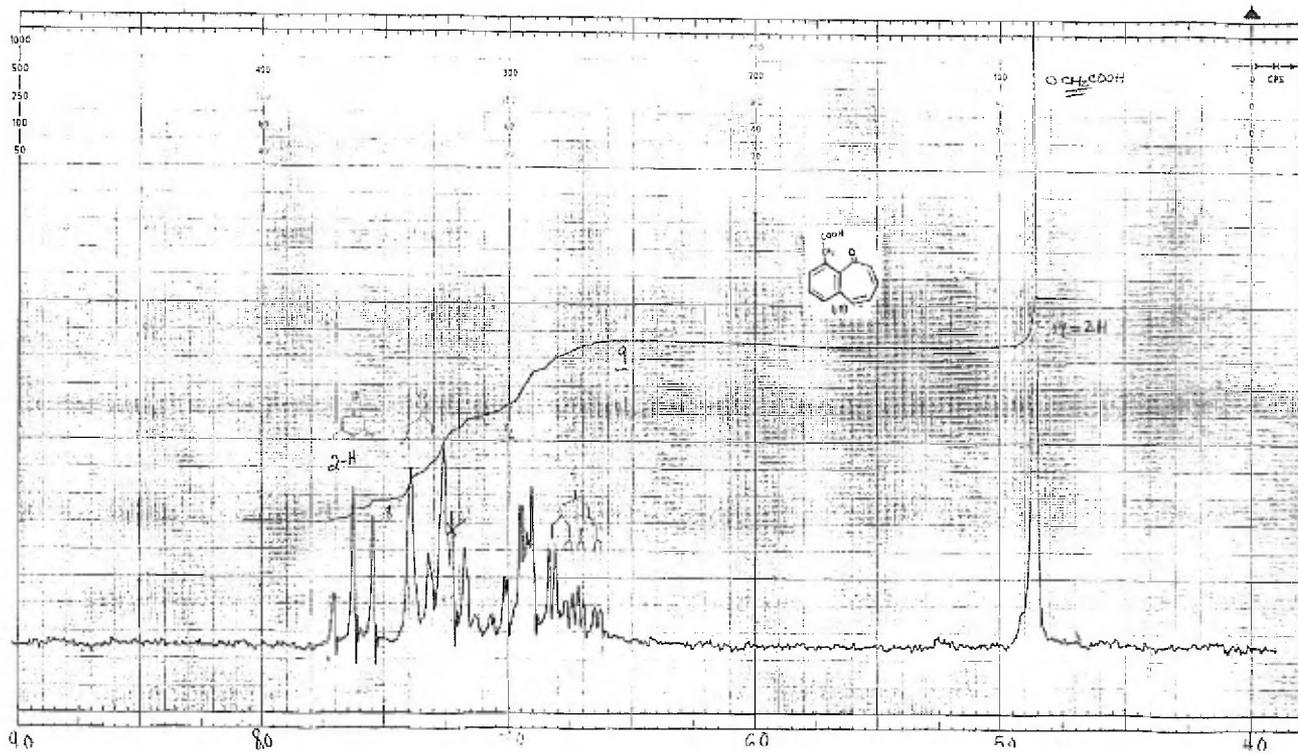
REMARKS:

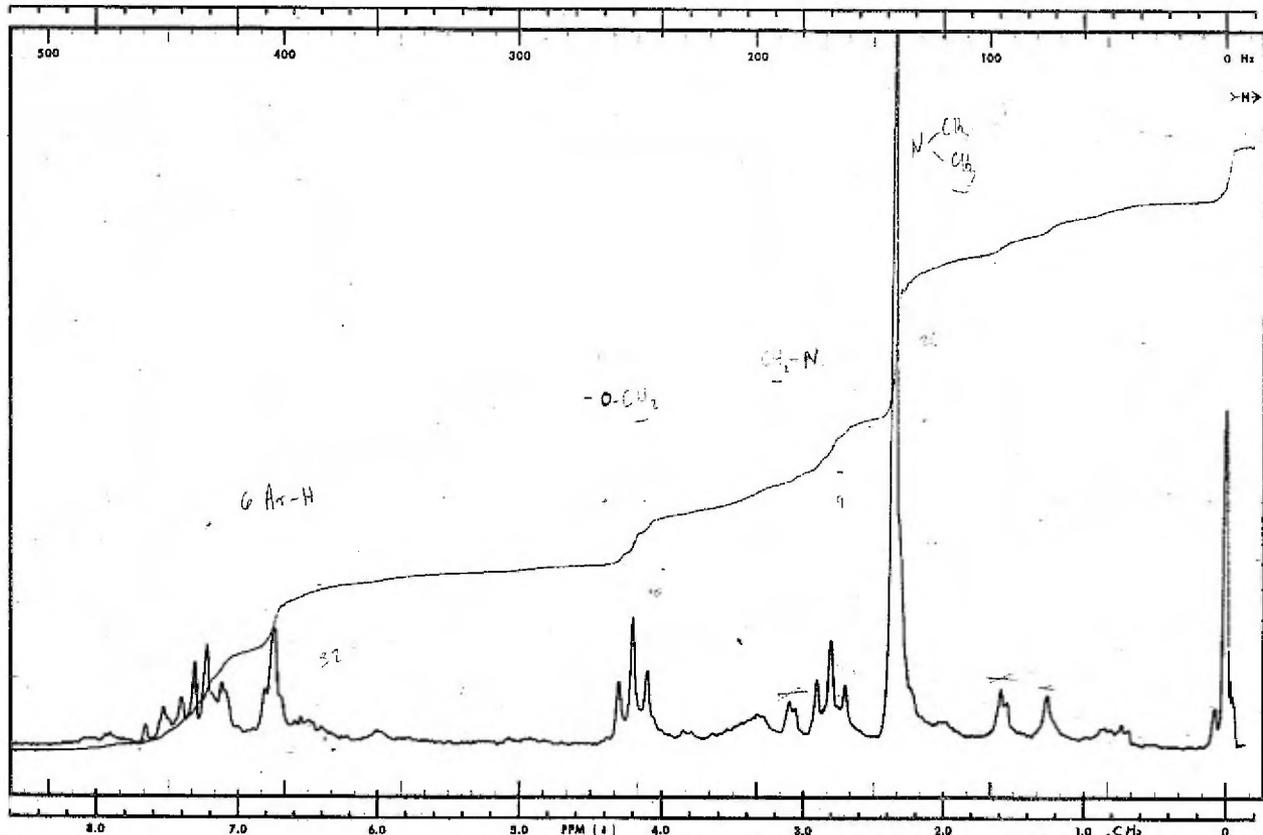


SOLVENT: CDCl3

60 MHz NMR

SPECTRUM NO. 2336

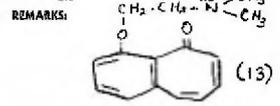




S-67
SWEEP OFFSET (Hz):
SPECTRUM AMPLITUDE: 10
INTEGRAL AMPLITUDE: 3
SPINNING RATE (RPS): 40

MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 30
SWEEP WIDTH (Hz): 20
FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
RF POWER LEVEL: 6.1

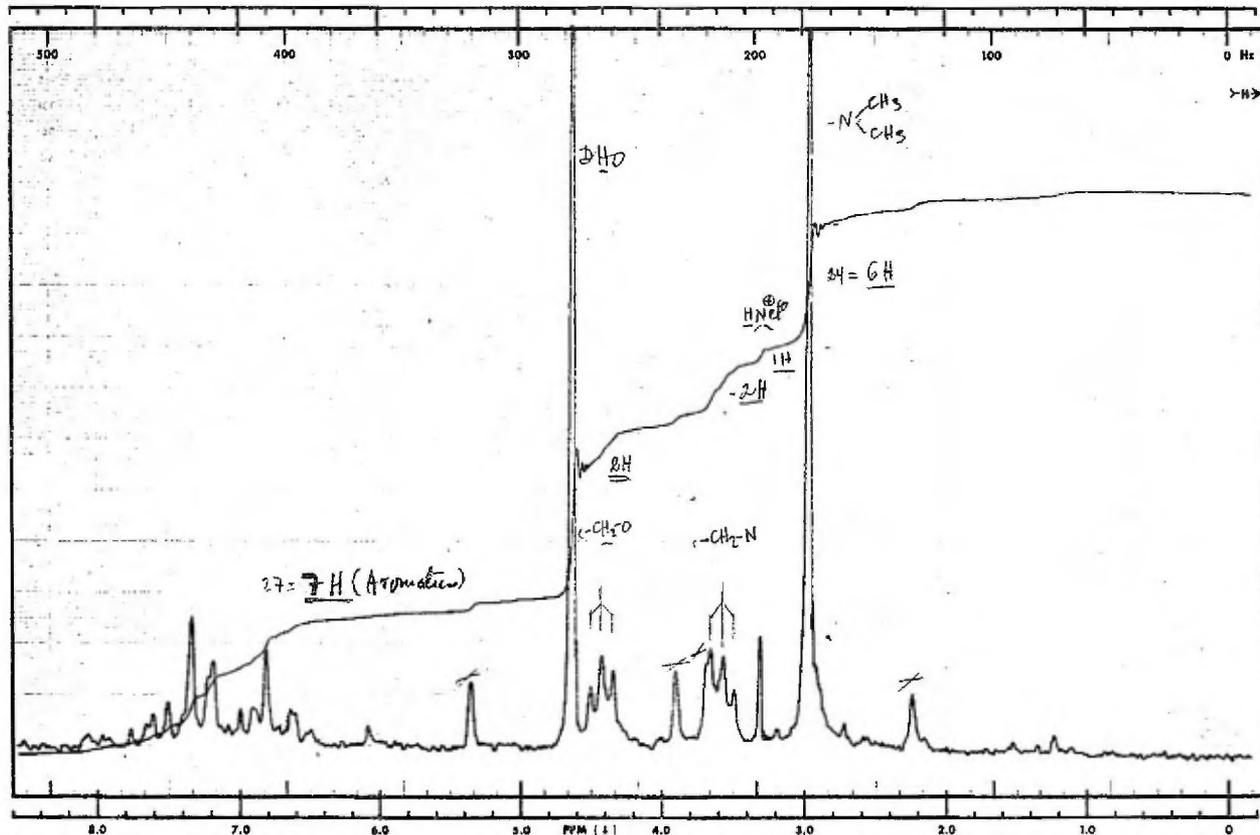
AUTO
PPM (4)
(250)
(500)
(5)
(.05)
SAMPLE: 515-74-35
SOLVENT: CDCl3



DATE: 29-11-71

OPERATOR: E. A. J.

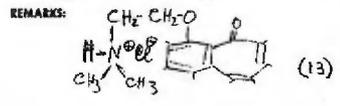
60 MHz NMR
SPECTRUM NO. 368



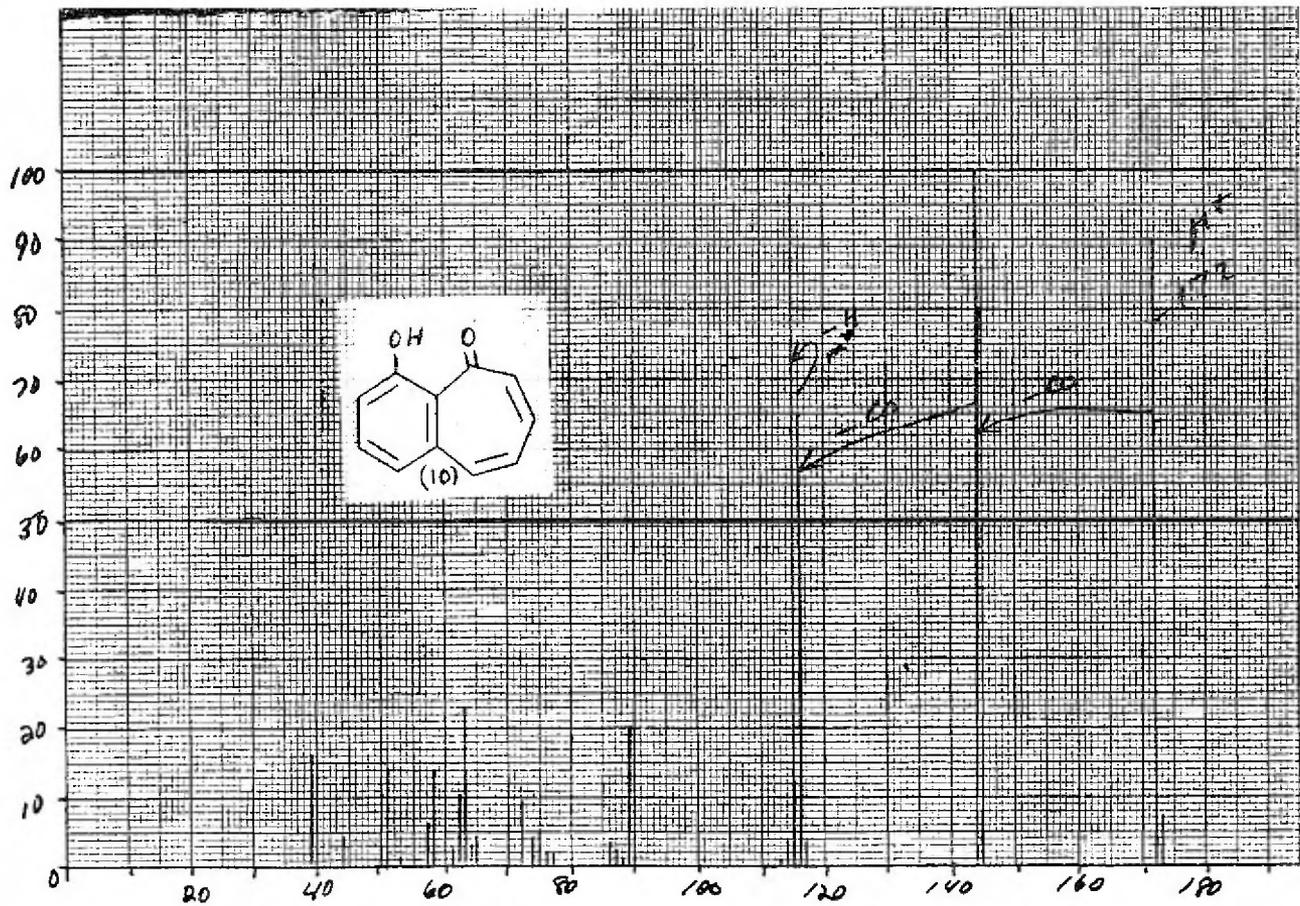
SWEEP OFFSET (Hz):
SPECTRUM AMPLITUDE: 3.46
INTEGRAL AMPLITUDE:
SPINNING RATE (RPS): 42

MANUAL
SWEEP TIME (SEC): 50 200
SWEEP WIDTH (Hz): 20 40 100 200 400
FILTER: 1 2 2 1 3 4 7 8
RF POWER LEVEL:

AUTO SAMPLE: S15-75 A
SOLVENT: D₂O



DATE: _____ OPERATOR: _____ 60 MHz NMR SPECTRUM NO. 3302



SCALE 10 X 10 TO THE CENTIMETER 47 1110
MAY 1951
RECEIVED AT LABOR CO.

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

20

40

60

80

100

120

140

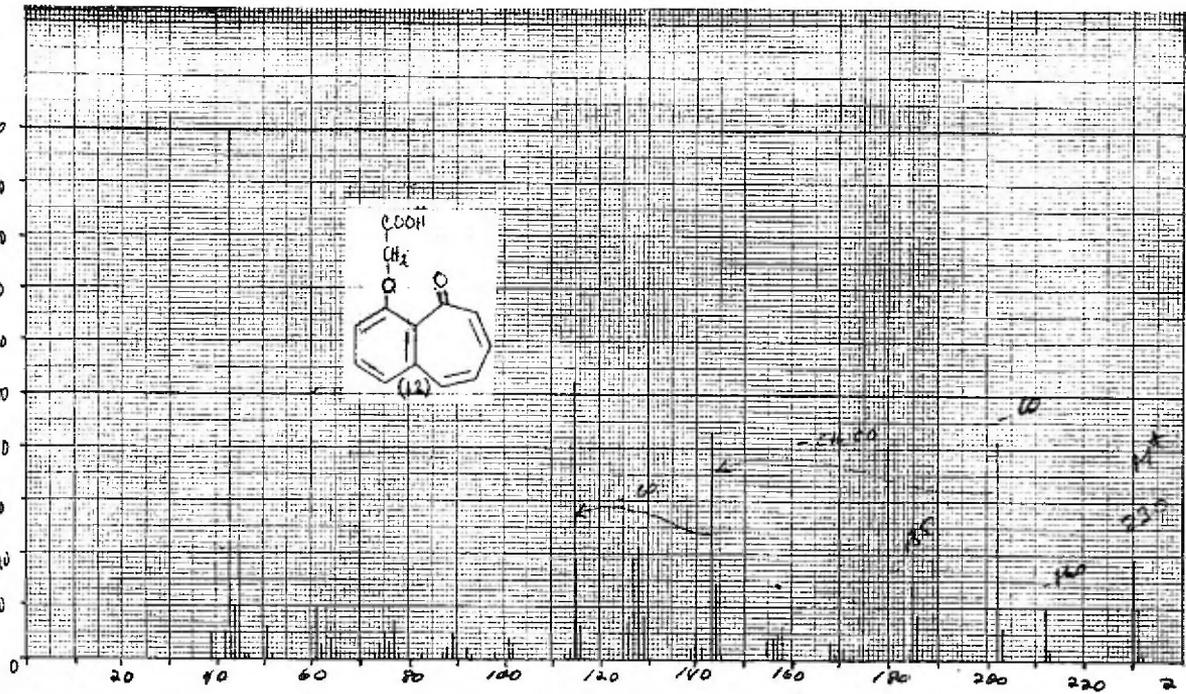
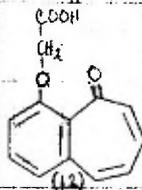
160

180

200

220

2



CONCLUSIONES

1.- Por aromatización de la 1'-metoxi-2,3-benzosuberona (9), se sintetizó un nuevo sistema aromático de la 2,3-benzotropona (10) sustituida en la posición 1' por un grupo hidroxilo. El compuesto obtenido es un fenol muy débil por la formación de un puente de hidrógeno hacia el oxígeno troponoide y todas sus demás características químicas y espectrométricas corresponden a las esperadas para un compuesto con este tipo de coordinación.

2.- En la reacción de deshidrohalogenación de la 7,7-dibromo-1'-metoxibenzosuberona ocurrió la halólisis del éter metílico y se obtuvo el fenol libre (10).

3.- El fenol libre (10) se utilizó como sustrato para mediante la formación de éteres adecuados, introducir en la estructura varios grupos funcionales de interés farmacológico como por ejemplo los del ácido hidroxiacético, del dimetilaminoetanol y del α -hidroxi- β -isopropilamino-n-propanol.

4.- Los nuevos compuestos obtenidos por inserción de estas cadenas biológicamente activas (12), (13) y (15) presentan en su espectro ultravioleta las siguientes características comunes:

a) Desaparece la absorción en 360 nm.

b) Hay un corrimiento hipsocrómico del máximo principal de absorción correspondiente al efecto electrónico relativo de la cadena sobre la resonancia del sistema aromático. Se observan también efectos hipsocrómicos por la inserción de cada una de las cadenas.

Estas propiedades espectroscópicas demuestran la ruptura del puente de hidrógeno existente en el fenol libre.

5.- La 1'-metoxi-2,3-benzosuberona (9a) se obtuvo por ciclización del ácido 5(2'-bromo-5'-metoxifenil)-valeriánico (7) seguida de deshalogenación hidrogenolítica. La ciclización del ácido valeriánico no bromado conduce a la obtención de la 3'-metoxi-2,3-benzosuberona, con el sustituyente oxigenado en una posición diferente a la requerida; por ello fué necesario realizar la ciclización del ácido bromado (7) pues en este compuesto la posibilidad de ciclización en el sentido no deseado es nula.

6.- El ácido m-metoxifenilvaleriánico se obtuvo por reacción de Wittig entre el m-metoxibenzaldehído y el bromo crotonato de metilo a través de la sal de trifenilalquilfosfonio apropiada. Esta reacción representa un método de síntesis convergente, directo, pues en un solo paso químico se inserta el número de átomos requeridos a diferencia de otras

síntesis, por ejemplo síntesis malónica o síntesis de Arndt-Eister en que se va formando la cadena hidrocarbonada por etapas; por ello representa un mejoramiento significativo en la preparación de este tipo de compuestos.

7.- Una ruta alternativa de síntesis de la 1'-hidroxi-2,3-benzotropona (10) es la aromatización de la 1'-metoxi-4'-bromo-2,3-benzosuberona (8) por bromación y deshidrobromación seguida de eliminación hidrogenolítica del bromo. - Experimentos realizados en ese sentido demostraron que es posible la hidrogenólisis del átomo de bromo en la 1'-hidroxi-4'-bromo-2,3-benzotropona (16) mediante control de la absorción de hidrógeno; pero que la subsiguiente reducción rápida del núcleo tropónico es una desventaja importante de esa alternativa.

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

1.- Horner, L. y Winkelmann en "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry". Vol III, Academic Press, New York (1964).

2.- Chatt. J. en "Chemistry of Carbon Compounds". Vol - III A. pág. 401. Elsevier Publishing Co. London (1954).

3.- Schöllkopf en "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry". Vol III. Academic Press. New York (1964).

4.- Wittig, G. y Schöllkopf, U. Chem. Ber. 87, 1318 - (1954).

5.- Ingold, C. K. "Structure and Mechanism in Organic Chemistry". Cornell University Press. New York (1953).

6.- Johnson, W. S. en "Organic Reactions". Vol II. John Wiley & Sons. Inc. 114. New York (1957).

7.- Horton, W. J. y Walker, F. E. J. Am. Chem. Soc. 74, 758 (1952).

8.- Snyder, H. R. y Werber, F. X. J. Am. Chem. Soc. 72, 2965 (1950).

- 9.- Chatterjee, A. y Banerjee, D. J. Chem. Soc.(c), -
1861 (1971).
- 10.- Gilmore, R. C. y Horton, W. J. J. Am. Chem. Soc.
73, 1411 (1951).
- 11.- Royals, E. E. "Advanced Organic Chemistry". Prentice Hall. N. J. 481 (1954).
- 12.- Vogel, Arthur I. A Text-Book of Practical Organic Chemistry. Third Ed. Longmans. London (1967).
- 13.- Buchta, E. y Andree, F. Chem Ber. 92, 3114 (1959).
- 14.- Ref. 3; pág. 122.
- 15.- Van Tamelen y Hildahl, G. J. Am. Chem.Soc., 78,-
4405 (1956).
- 16.- Breslow, R. Organic Reactions Mechanisms. W. A. Benjamin, Inc. New York (1966).
- 17.- Chatterjee, A. y Banerjee, D. J. Chem. Soc. (c),
1860, 1971.

18.- Baltzly, R. y Phillips, A. J. Am. Chem. Soc., 68, 261 (1946).

19.- Holysz, R. P., J. Am. Chem. Soc., 75, 4432 (1953).

20.- Gould, E. Mechanism and Structure in Organic Chemistry. Henry Holt and Co. New York (1959).

21.- Collington E. W. y Jones G. J. Chem. Soc. (c). - 1969, 1029.

22.- a) Harrison, J. T., Chemical Communications 1969, 616.

b) Elsinger, F., Schreiber, J. y Eschenmoser, A. Helv. Chim. Acta, 43, 113 (1960).

c) Taschner & Liberek. Roczniki Chemii, 30, 323 - (1956). C. A. 51, 1039d (1957).

23.- Denot, E. y Crabbé, P. Rev. Soc. Quím. Méx. XII (1), 3A (1968).

24.- Tchoubar, Bianca. Les Mecanismes Reactionnels en - Chimie Organique. Dunod. Paris (1960).

25.- Ref. 16; pág. 26.

26.- Chapman, O. L. & Pitton, P. A New Approach to the Synthesis of Troponoid Compounds. J. Am. Chem. Soc. 83, - 1005 (1961).

27.- Birch, A. J. y Graves, J. M. H., Proc. Chem. Soc., 82, (1962).

ESTE TRABAJO SE IMPRIMO EN LOS TALLERES
DE GUADARRAMA IMPRESORES, S. A. AVENIDA
CUAUHTEMOC 1201, COL. VERTIZ NARVAJE
MEXICO 13, D. F., TELS. 575-28-41 y 575-41-31