

Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx., 22, 152-176 (1970).

SINTESIS DE DERIVADOS AROMATICOS CON SUSTITUYENTES ALKILO MEDIANTE INTERMEDIARIOS ORGANOLITICOS

Ofelia Collera Z. y Fernando Walls*

Contribución No. 329 del Instituto de Química.
Recibido, julio 20 de 1970

La síntesis de derivados organolíticos de fenoles o metoxifenoles y su subsiguiente condensación con la 2-metilhept-2-en-6-ona A, ha conducido a la obtención de una serie de compuestos interesantes que no se encuentran descritos en la literatura (Esquemas I al IV), los cuales se caracterizaron mediante sus constantes, que se reproducen en su totalidad.

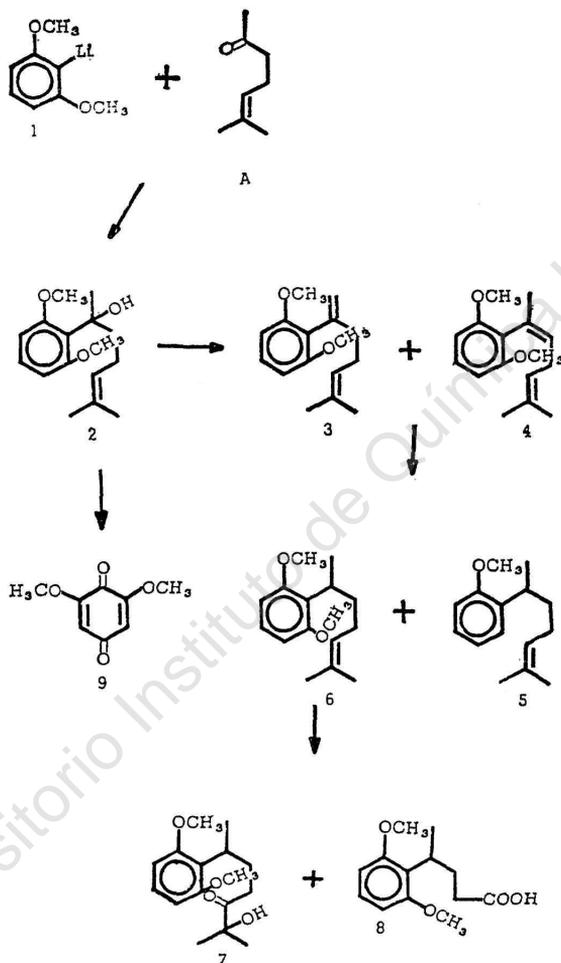
PARTE EXPERIMENTAL**

1,3-Dimetoxi-2-litio-benceno 1. Se metoxilaron 58 g de resorcinol con Me_2SO_4 en sosa al 30%¹ en la forma descrita. Se obtuvieron 50.4 (70%) del 1,3-dimetoxibenceno 2; aceite que destila a 49° y 0.05 mm. Sus constantes coinciden con las descritas.² Se disolvieron 24.7 g del producto anterior en 50 ml de hexano anhidro y, con agitación a -75°, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 77 ml de N-butil-litio en hexano al 15%. Se forman cristales blancos del derivado organolítico 1.

* Tomado en parte de una tesis que presentará la Quím. Ofelia Collera Zúñiga a la Facultad de Química de la UNAM, para obtener el Grado de Doctor en Química.

** Ver nota en la página 24.

ESQUEMA I



2-Hidroxí-2(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno 2. Sin aislar el producto anterior, se le agregaron a 0°, gota a gota, 22.4 g de *2-metilhept-2-en-6-ona* A,³ pasando una corriente de nitrógeno. Se dejó reposar durante la noche, se acidificó con HCl al 5% y se

extrajo con AcOEt. Se obtuvo un residuo café que se destiló fraccionadamente: a 50° y 0.05 mm destilan 15 g de 1,3-dimetoxibenceno recuperado; a 95° y 0.05 mm destilan 5 g de metahidroxianisol (identificado por sus constantes).⁴ Finalmente, a 135° y 0.05 mm, destiló un aceite café (10 g) que se purificó en 1 Kg de alúmina. De las fracciones 29 a 39 eluidas con B-H 25-75 (500 ml cada una), se obtuvieron 8.6 g (18%) del compuesto 2 deseado; destila a 150° a 0.05 mm; IR, Fig. 1 rmn, Fig. 2; EM, Fig. 3.

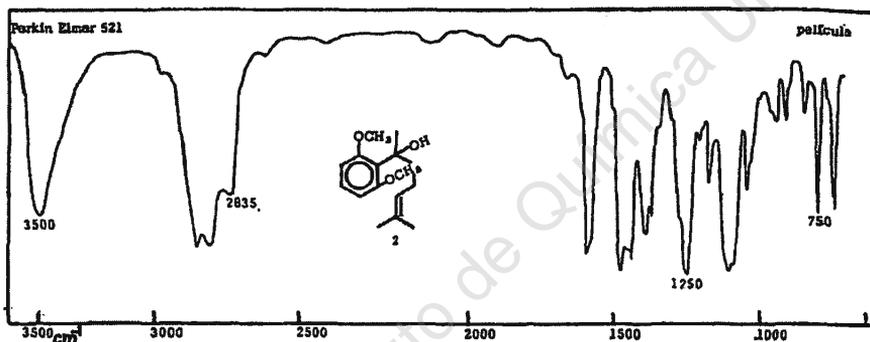


Figura 1

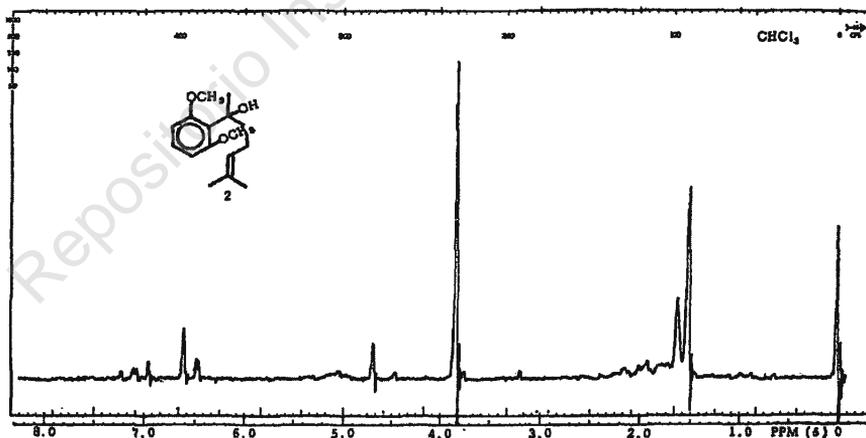


Figura 2

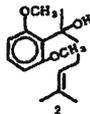
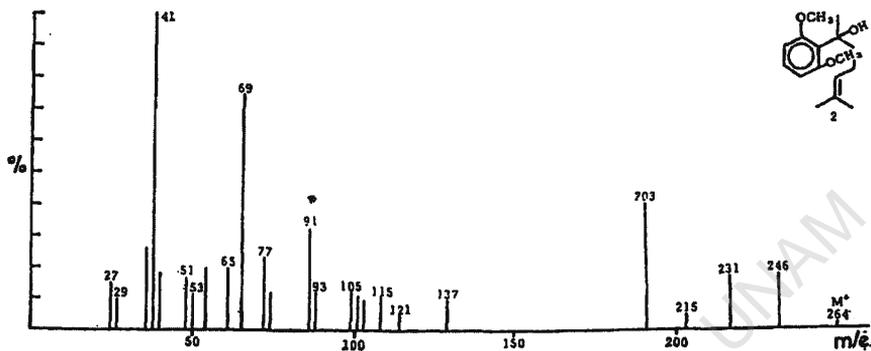


Figura 3

2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhepta-1,5-dieno **3** y 2-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhepta-2,5-dieno **4**.

A 6.5 g del alcohol **2**, en 50 ml de acetona y agitando se le agregaron a temperatura ambiente 22.7 g (3.5 veces) de sal de Fremy disueltos en 75 ml de acetona. Después se calentó a ebullición durante 8 horas. Se obtuvieron 6 g de producto, el cual se destiló y cromatografió en 300 g de sílice y se eluyó con H-B 50-50. De las fracciones 9 a 27 se obtuvo la mezcla aproximadamente 1:1 de

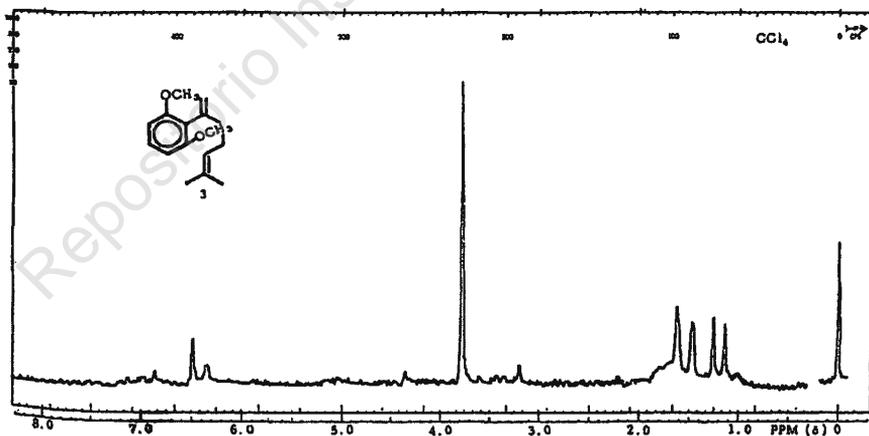


Figura 4

los compuestos 3 y 4; purificándolos por medio de placas preparativas se separaron, obteniendo 3, *rmn* (Fig. 4), EM, Fig. 5, M^+ 246. Calculado para $C_{16}H_{22}O_2$, PM 246.34; y el producto 4 que destila a 123° y 0.05 mm; *rmn* (Fig. 6).

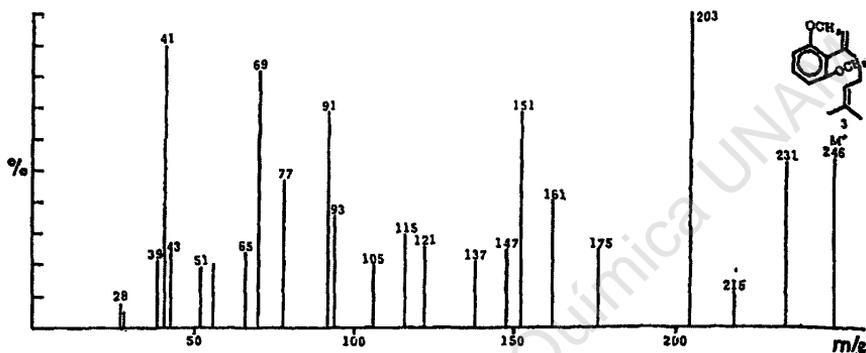


Figura 5

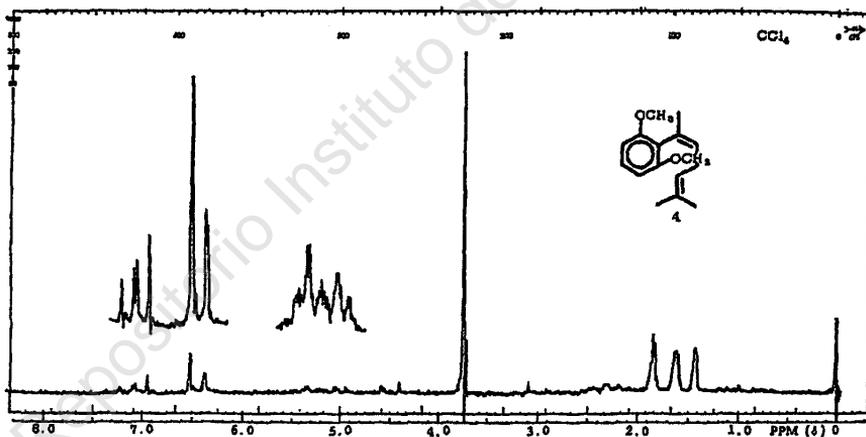


Figura 6

2-(2'-metoxifenil)-6-metilhept-5-eno 5 y *2*-(2',6'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno 6. En un matraz Sandoval[®] se disolvió en 250 ml de amoníaco líquido 1 g de sodio y luego se agregaron, gota a gota, 2 g del producto anterior, disueltos en 30 ml de éter anhidro. Se

dejó reaccionar durante 10 min y se agregaron 5 ml de EtOH absoluto hasta decoloración del color azul. Se obtuvo 1.977 g de residuo que se cromatografió en 200 g de alúmina, eluyendo con B-H 75-25. De las fracciones 5 a 13 se obtuvo un aceite que se purificó en cromatoplasas de sílice de donde se obtuvieron 0.247 g del producto 5; destila a 110° y 0.1 mm; IR, Fig. 7; rmn, Fig. 8 y EM, Fig. 9, M^+ 218. Calculado para $C_{15}H_{22}O$, PM 218.33. De las fracciones 20 a la 27 de la cromatografía anterior, se obtuvie-

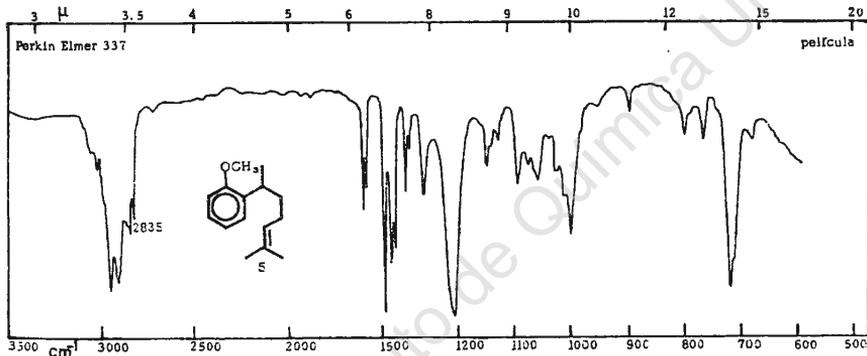


Figura 7

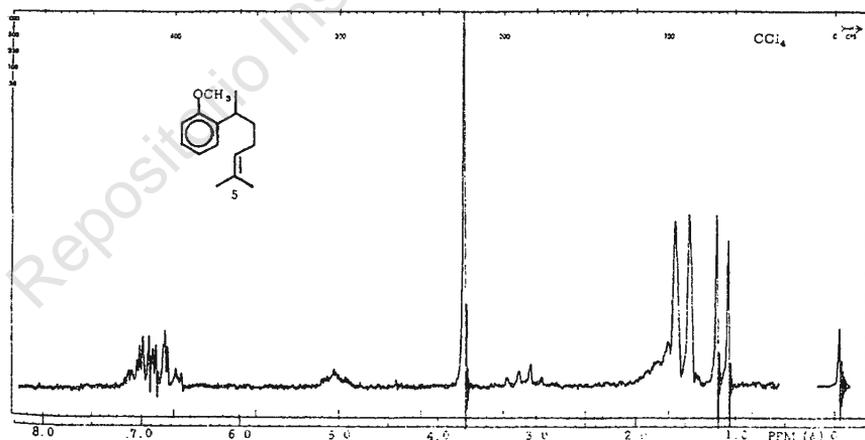


Figura 8

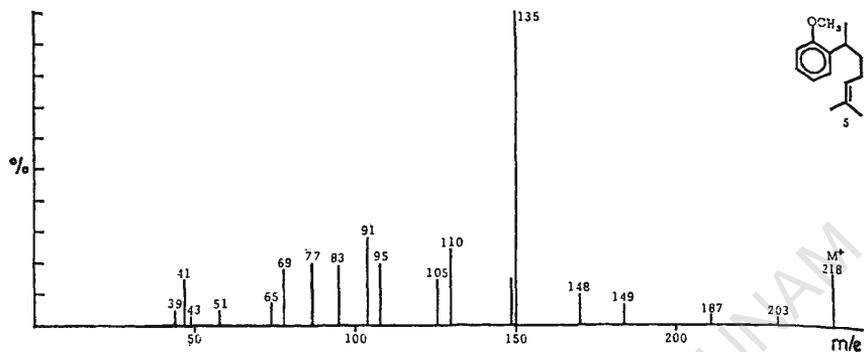


Figura 9

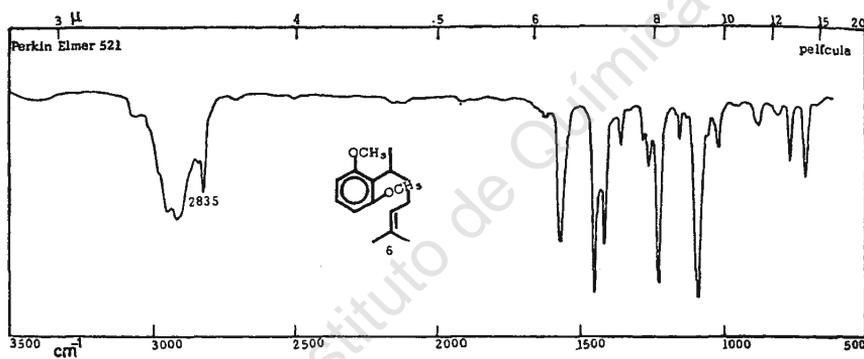


Figura 10

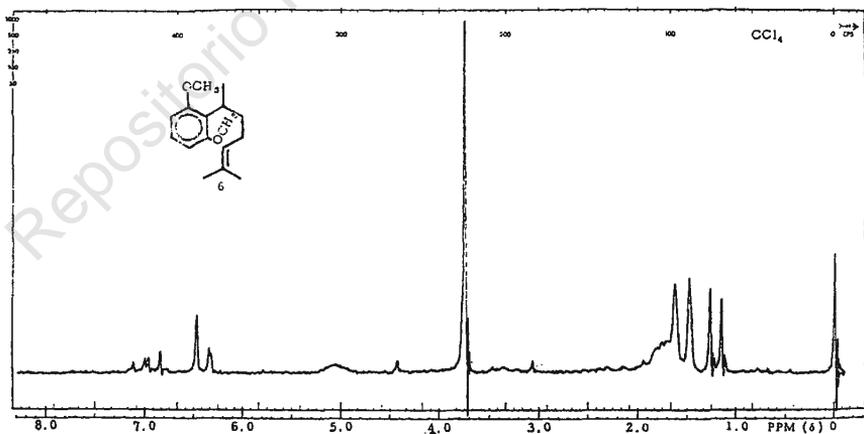


Figura 11

ron 0.98 g de aceite que se purificó, también, en cromatoplas. La fracción adecuada se destiló a 108° y 0.05 mm; IR, Fig. 10; rmn, Fig. 11; EM, Fig. 12, M^+ 248. Calculado para $C_{16}H_{24}O_2$, PM 248.35.

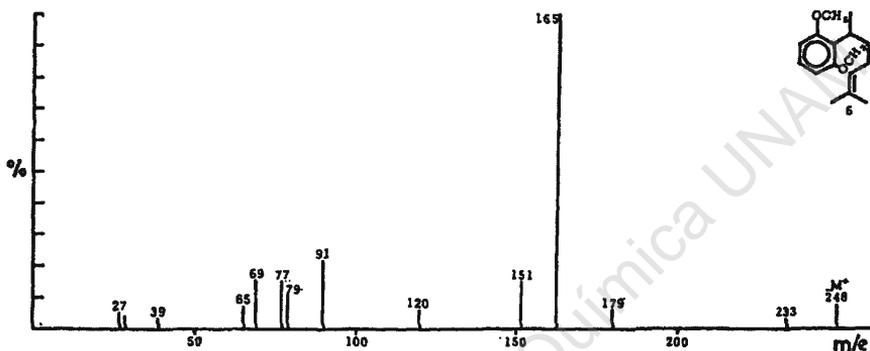


Figura 12

2-(2',6'-dimetoxifenil)-5-ceto-6-hidroxi-6-metilheptano 7 y ácido 4-(2',6'-dimetoxifenil)-pentan-1-oico 8. La oxidación a 0° de 0.5 g del producto 5 disueltos en 7 ml de acetona anhidra, con 3.5 ml de reactivo de Jones,⁶ produjo un residuo que en cromatoplasca de sílice mostró 7 manchas al desarrollarlas con B-AcOEt 93-7. La mancha menos polar, se volvió a cromatografiar, obteniéndose un residuo aceitoso que se destiló a 110° y 0.05 mm, IR, Fig. 13; rmn,

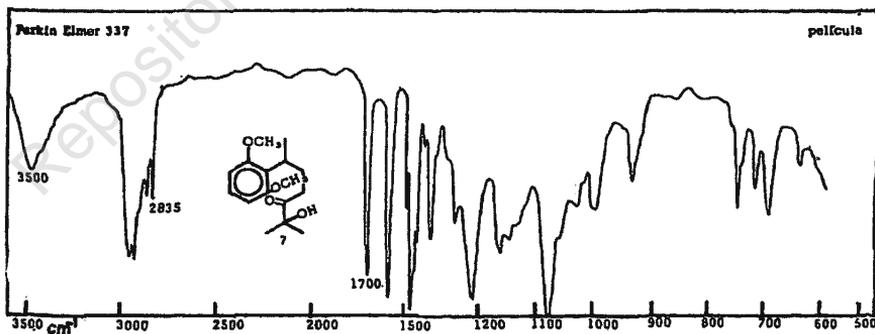


Figura 13

Fig. 14; EM, Fig. 15, M^+ 280. Calculado para $C_{14}H_{22}O_4$, PM 280.37. Se identificó como el ceto alcohol 7.

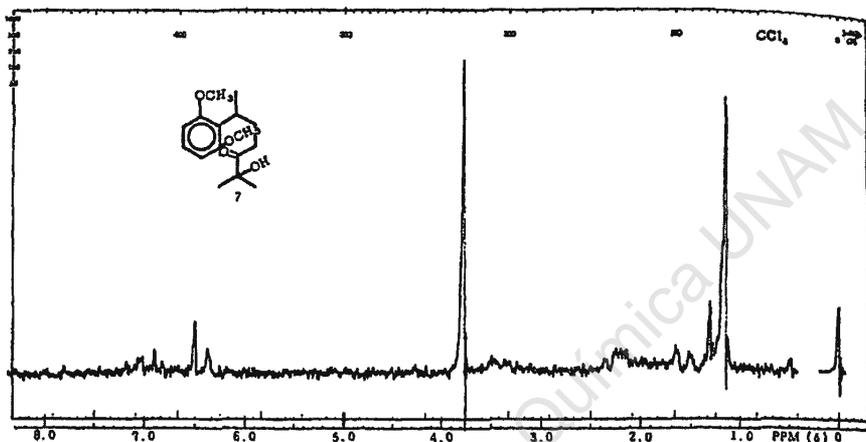


Figura 14

La otra mancha más importante, que fue la más polar, que por elución dio 0.120 g de residuo, se purificó en cromatoplaqa, obteniéndose 0.075 g del ácido 8; IR, Fig. 16; rmn Fig. 17 EM, Fig. 18, M^+ 208. Calculado para $C_{12}H_{16}O_3$, PM 208.25.

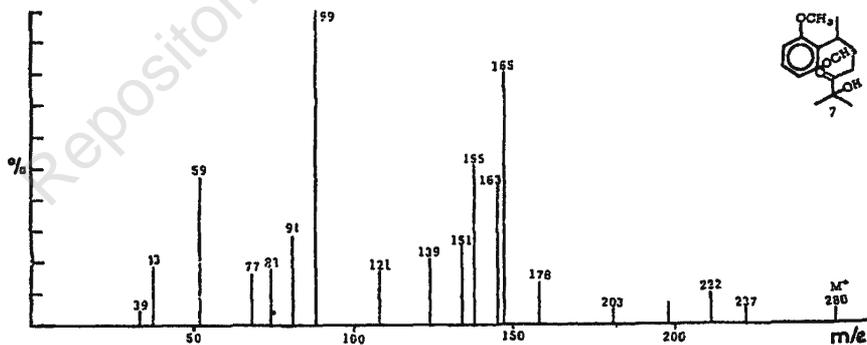


Figura 15

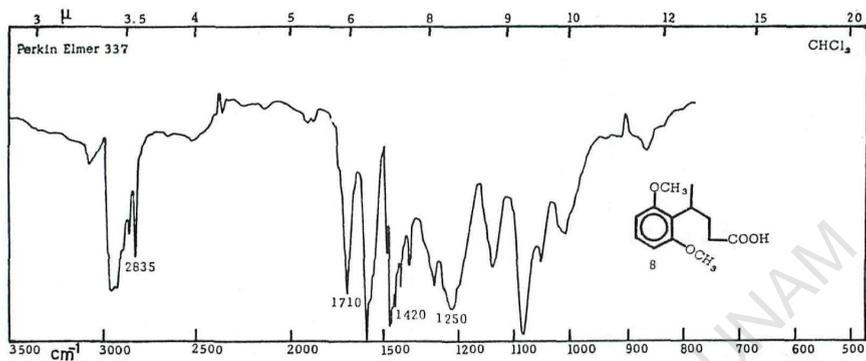


Figura 16

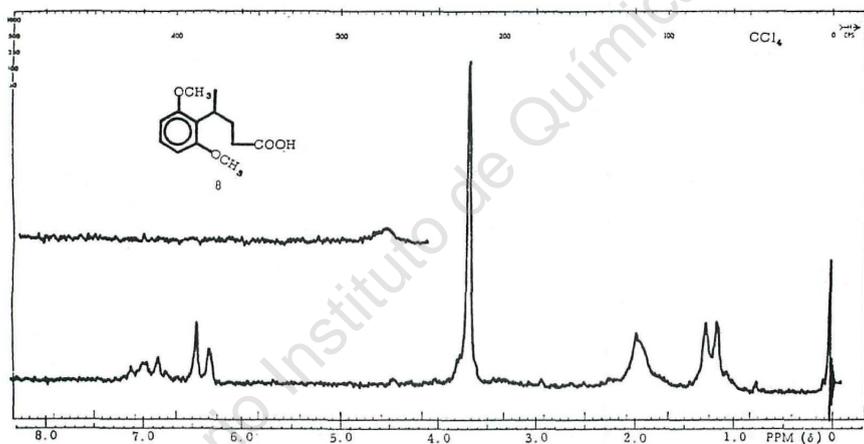


Figura 17

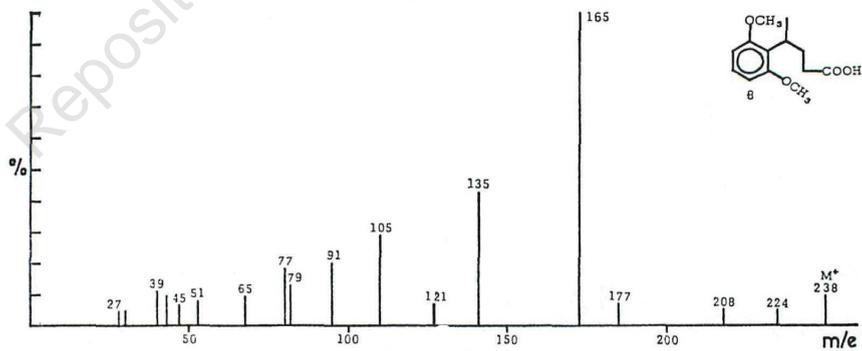


Figura 18

2,6-Dimetoxi-1,4-benzoquinona 9. La oxidación de Jones a temperatura ambiente de 150 mg del alcohol 2, produjo, después de purificar en cromatoplaque de sílice, desarrollando con B-AcOEt 80-20, de la fracción más polar, 45 mg de cristales amarillos, p. f. 210° que se identificó como la quinona 9. IR idéntico al descrito; τ rmn, Fig. 19; EM, Fig. 20, M^+ 168. Calculado para $C_8H_8O_4$, PM 168.14.

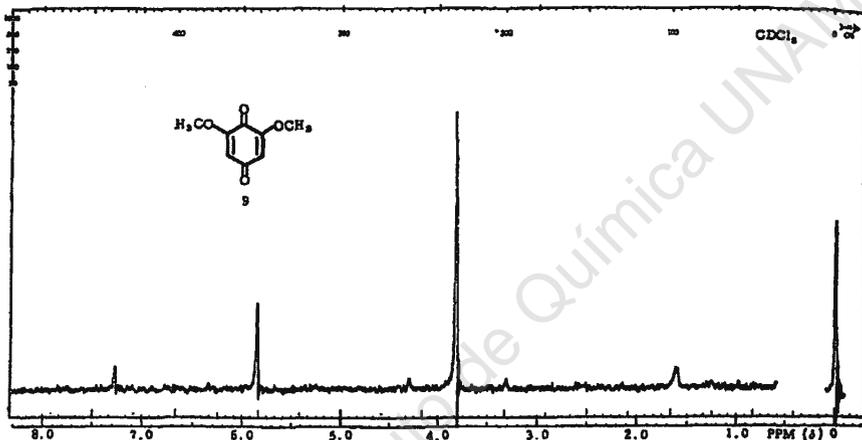


Figura 19

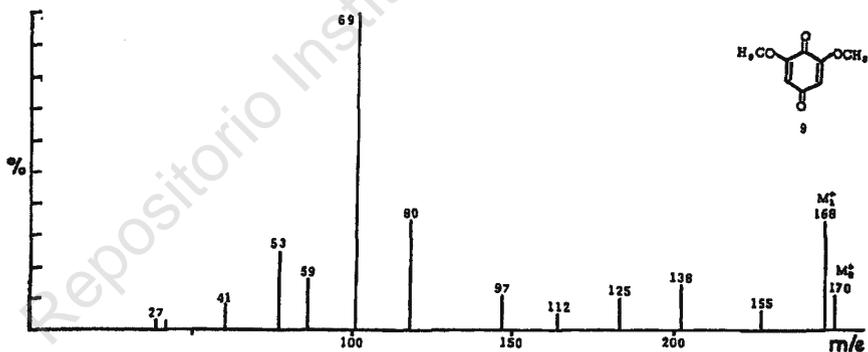
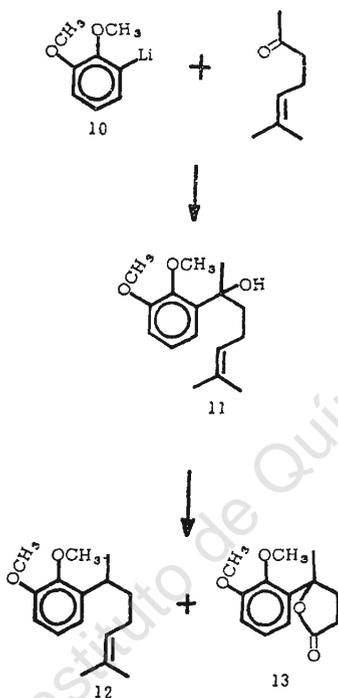


Figura 20

En una secuencia semejante a la descrita anteriormente, pero ahora utilizando veratrol como materia prima, se prepararon los compuestos que se indican en el Esquema II:

ESQUEMA II



1,2-Dimetoxi-3-litio-benceno **10**. A 0.1 mol de butil litio en hexano, se le agregaron 25 ml de éter anhidro y, gota a gota, a temperatura ambiente, 14 g (0.1 mol) de veratrol en 25 ml de éter anhidro. Se formó el precipitado blanco del compuesto organolítico. Directamente se le añaden a temperatura ambiente 0.1 mol de la cetona A. Se forma un precipitado gelatinoso. Se dejó la mezcla 2 horas a temperatura ambiente, luego se agregó agua y se extrajo continuamente en un extractor Sandoval.⁸ Se obtuvieron 27 g de producto líquido, color café oscuro, que se destiló fraccionadamente: la primera fracción dio 13.3 g de veratrol. La segunda fracción, que destiló a 150° y 0.05 mm, dio 11.6 g de aceite que se cromatografió en 1 Kg de sílice, eluyendo con B 100.

De las fracciones 10 a 22 se obtuvieron 2.8 g del producto **11**, que se destiló a 120° y 0.05 mm; IR, Fig. 21; rnm, Fig. 22. Analiza para $C_{16}H_{24}O_3$.

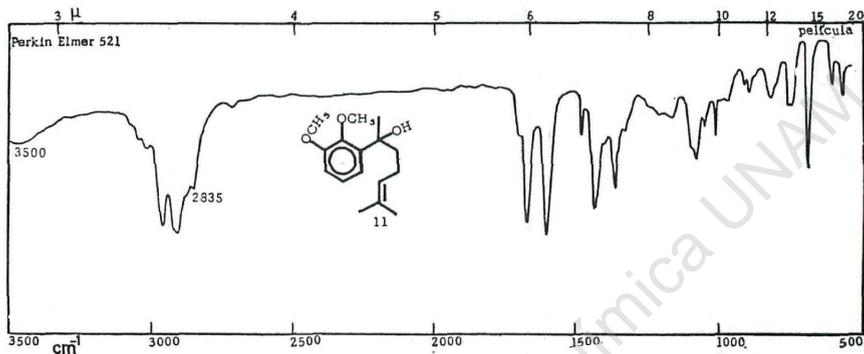


Figura 21

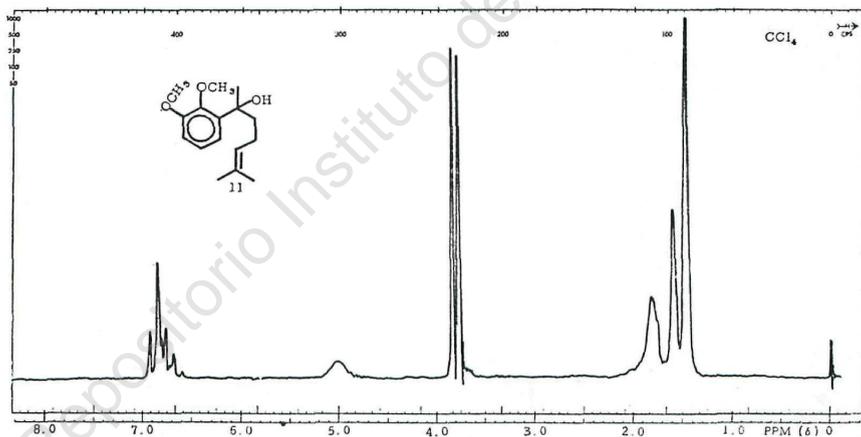


Figura 22

2-(2',3'-dimetoxifenil)-6-metilhept-5-eno 12. En un matraz Sandoval⁵ se colocaron 6.7 g del alcohol **11**, disueltos en 20 ml de etanol absoluto y 200 ml de amoníaco líquido. Se agregaron 4 g de sodio. Ya que terminó la reacción se procedió en la forma usual.

Se obtuvo un aceite que se cromatografió en sílice, eluyendo con H 100. De las fracciones 41 a 51 se obtuvieron 0.92 g del producto 12; se destiló a 110° y 0.05 mm; IR, Fig. 23; rmn, Fig. 24. Análiza para $C_{16}H_{24}O_2$.

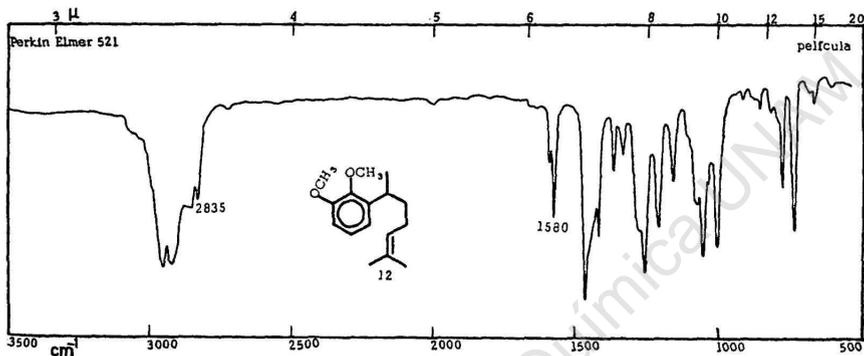


Figura 23

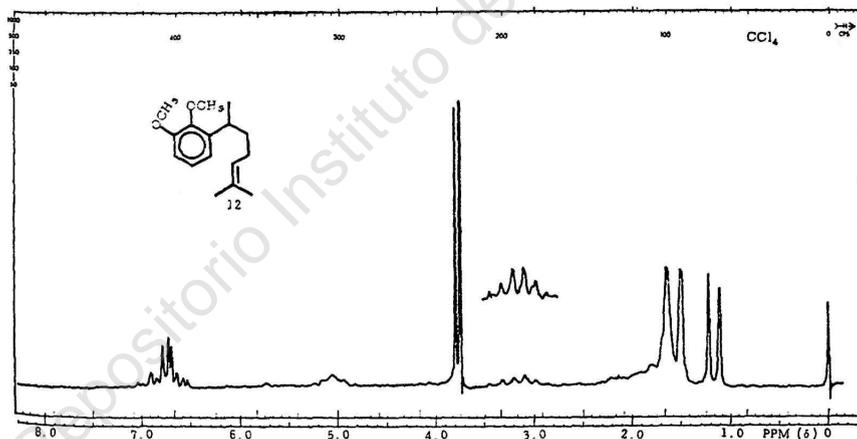


Figura 24

1-Metil-2(2',3'-dimetoxifenil)-butirolactona 13. A 0.5 g del alcohol 11 disueltos en 10 ml de acetona anhidra se añadieron, con agitación, 6.5 ml de reactivo de Jones, manteniendo la temperatura a 10°. Se obtuvo un aceite que se purificó en cromatoplasca, elu-

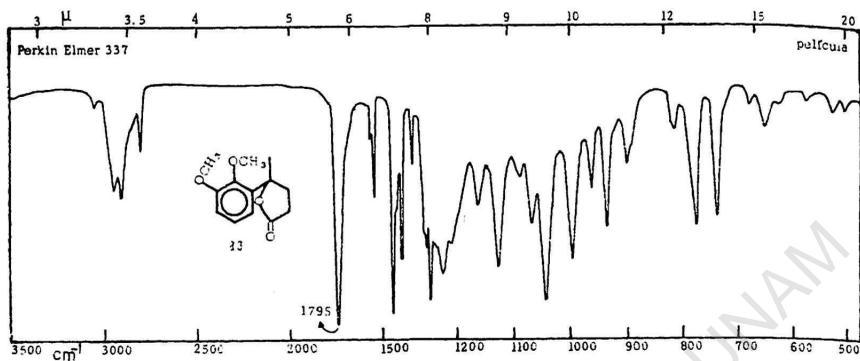


Figura 25

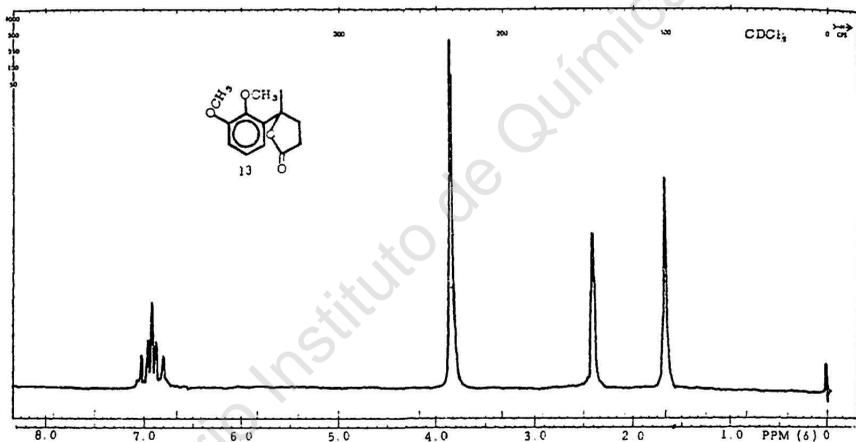


Figura 26

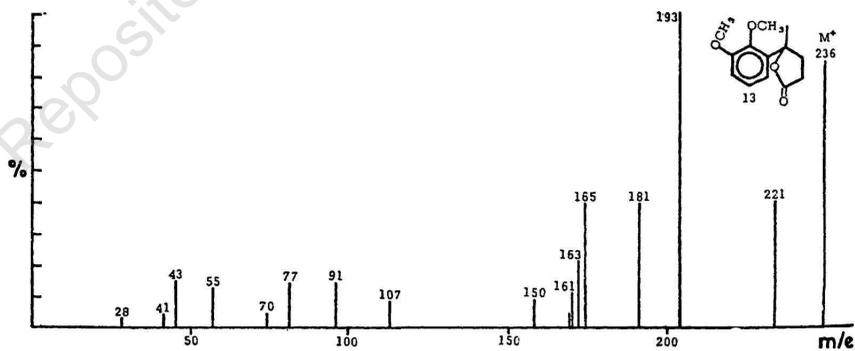
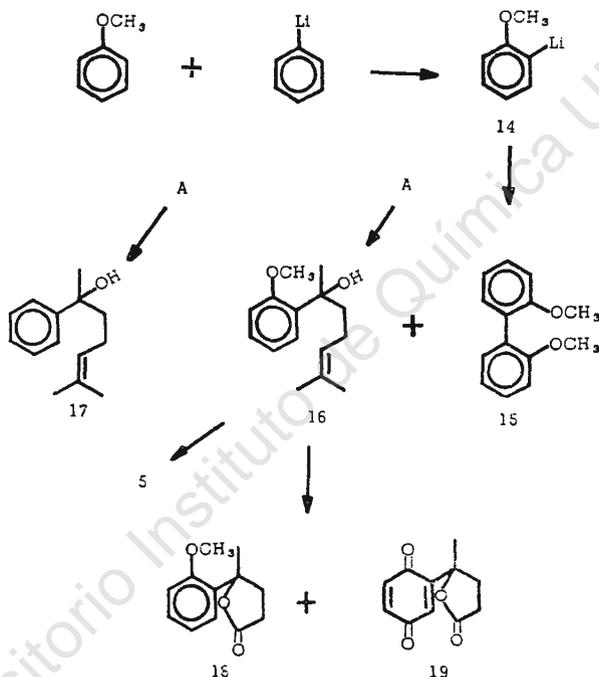


Figura 27

yendo con B-AcOEt 90-10. De la zona principal se obtuvieron 0.04 g del producto 13, que se destiló a 125° y 0.25 mm; IR, Fig. 25, rnm, Fig. 26; EM, Fig. 27, M⁺ 236. Calculado para C₁₃H₁₆O₄, PM 236.26.

ESQUEMA III



2,2'-Dimetoxi-bifenilo 15 y *2-hidroxi-2(2'-metoxifenil)-6-metilhept-5-eno* 16. Se prepara 2-metoxifenil litio como en el caso anterior, pero agregando un exceso de anisol como disolvente (65 g) y se calienta a ebullición a 100° durante 8 horas; al dejar reposar la mezcla durante 48 horas, se forma un precipitado blanco. Se agrega entonces la cetona A (0.2 mol) y se calienta a ebullición durante una hora y media. Se extrae con éter y el residuo se destila fraccionadamente: la fracción 1 fue anisol recuperado (38 g); la

segunda (p. e. 50° y 0.05 mm) (5.8 g), se cristalizó de éter-hexano y se identificó como el 2,2'-dimetoxi-bifenilo 15; p. f. 155° ; IR, Fig. 28; rmn, Fig. 29; EM, Fig. 30, M^+ 214. Calculado para $C_{14}H_{14}O_2$, PM 214.25 La tercera fracción (22.9 g) se cromatografió en 1 Kg de alúmina, eluyendo con B-100. Se obtuvieron 9.1 g (20.2%) del compuesto 6; destila a 113° y 0.25 mm; IR, Fig. 31; rmn, Fig. 32; EM, Fig. 33, M^+ 234. Analiza para $C_{15}H_{22}O_2$, PM, 234.33.

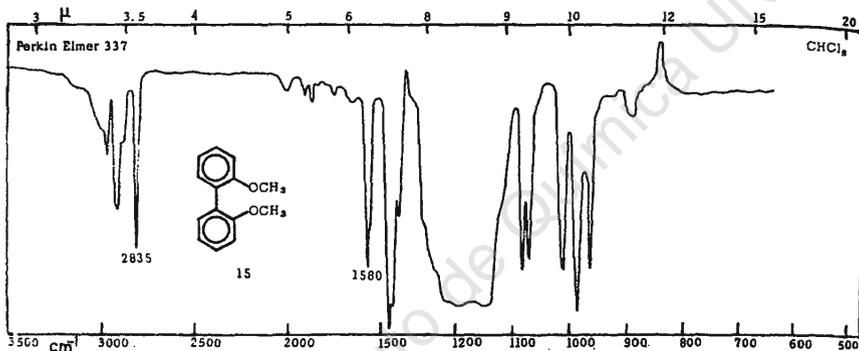


Figura 28

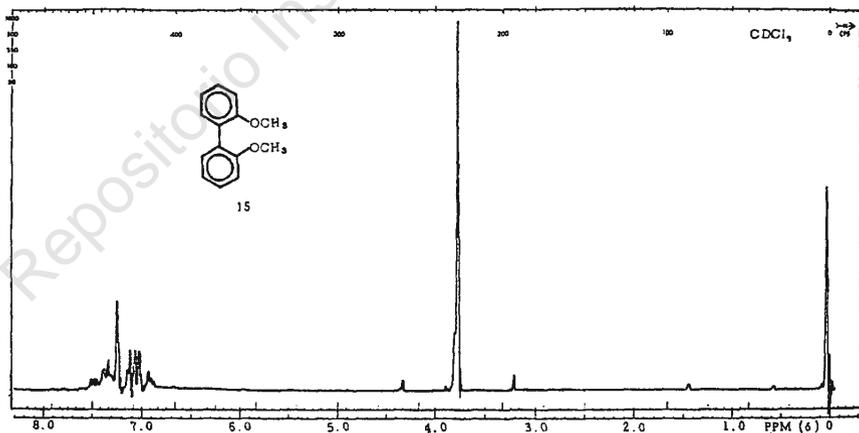


Figura 29



Figura 30

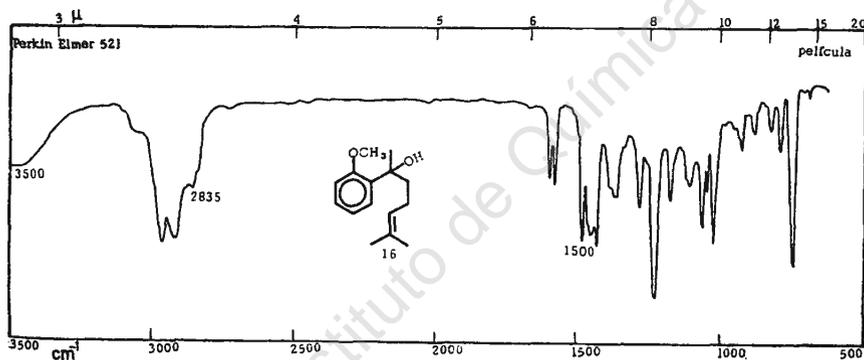


Figura 31

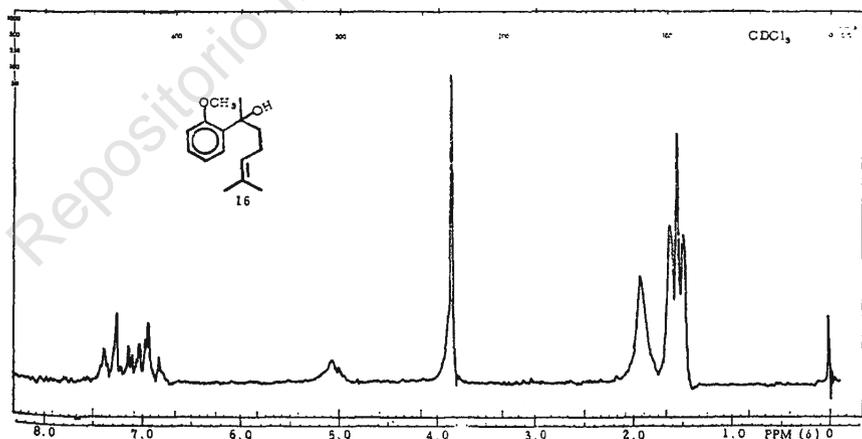


Figura 32

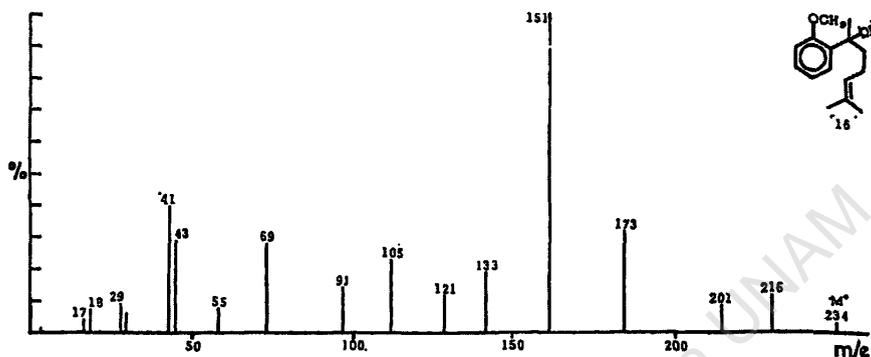


Figura 33

Este producto se trató con sodio en amoníaco, siguiendo las condiciones antes descritas y se obtuvo 5.

2-Hidroxi-2-fenil-6-metilhept-5-eno 17. Se preparó 2-metoxifenilitio haciendo reaccionar 0.2 mol de fenil litio con un ligero exceso de anisol (5%) en corriente de nitrógeno calentando la mezcla durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y a la mezcla se le agregó la cetona A (22.4 g, 0.2 mol), en condiciones anhidras y corriente de nitrógeno. Se agregó agua, se extrajo con éter y el residuo se fraccionó al vacío. La fracción 1 fue anisol recuperado; la segunda fue una mezcla de productos y la tercera, p. e. 125° a 0.05 mm, fue el producto 17; 5.6 g (12.4%); IR, Fig. 34,

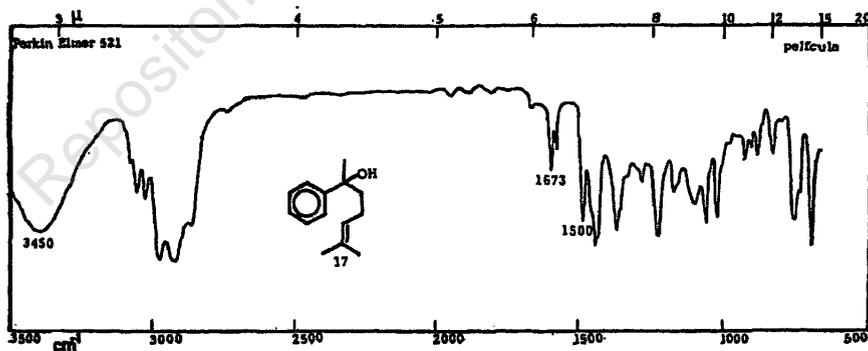


Figura 34

rmn, Fig. 35; EM, Fig. 36, M^+ 204. Calculado para $C_{14}H_{20}O$, PM, 204.30.

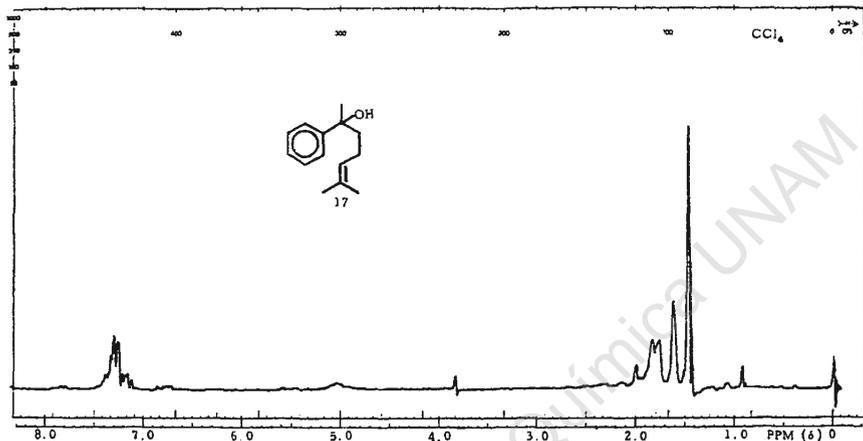


Figura 35

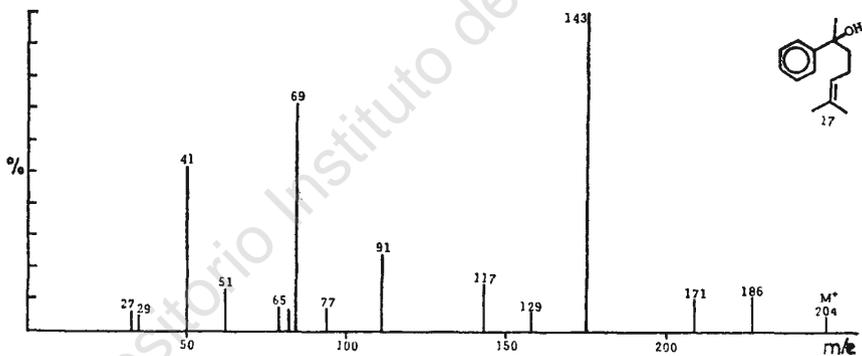


Figura 36

4-Metil-4-(2'-metoxifenil)-4O-butirolactona 18. Se disolvieron 0.2 g de 17 en 10 ml de acetona y se le agregaron a 10° y con agitación, 6.5 ml de reactivo de Jones. El aceite que se obtiene se cromatografió en 300 g de sílice, eluyendo con H-AcOEt 60-40. De las fracciones 11 a 16 se obtuvieron 0.035 g de producto, que se destiló a 125° y 0.25 mm, que se identificó como el producto 18; IR Fig. 37; rmn, Fig. 38. Analiza para $C_{12}H_{14}O_3$.

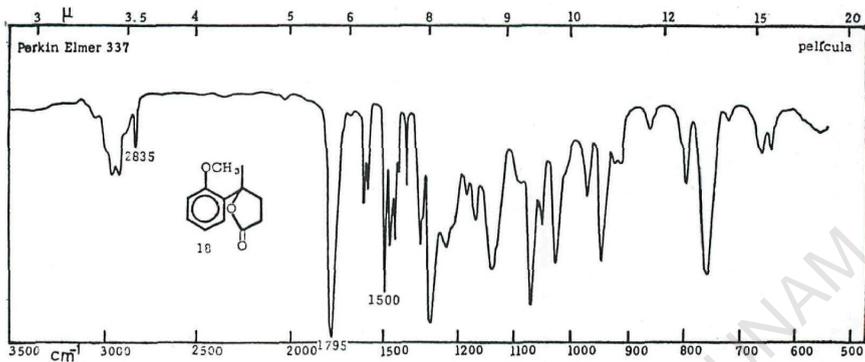


Figura 37

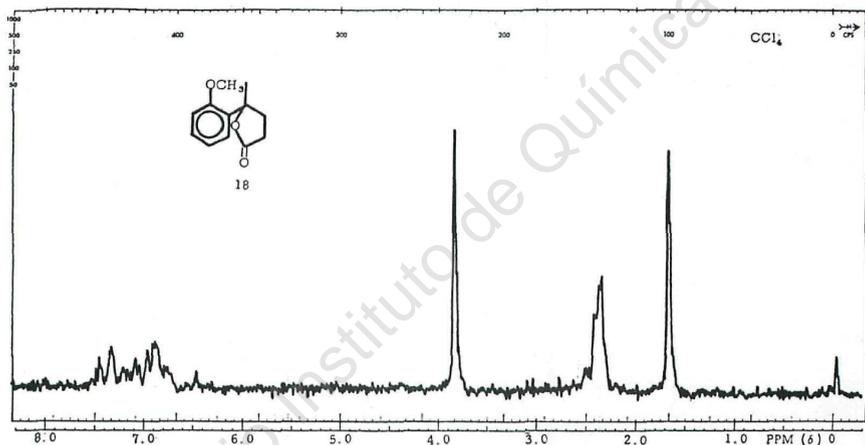


Figura 38

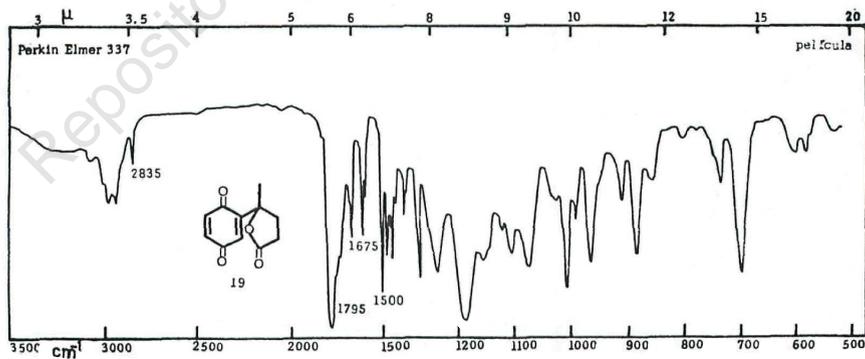


Figura 39

4-Metil-4-(2'-p-benzoquinona)-4O-butirolactona 19. Cuando la oxidación de Jones se lleva a cabo como en el caso anterior, pero se agrega un exceso de reactivo de Jones (71.5 ml) a temperatura ambiente, después de purificar en placa preparativa, se obtuvieron 0.08 g de producto 19; IR. Fig. 39, rmn, Fig. 40. Analiza para $C_{11}H_{10}O_4$.

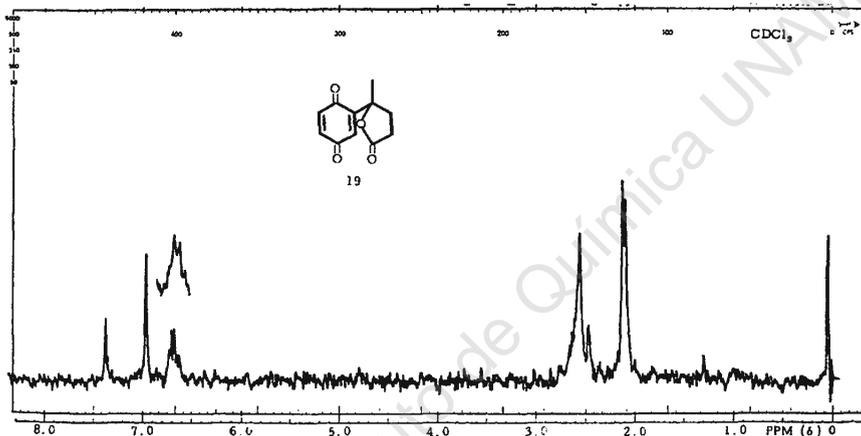
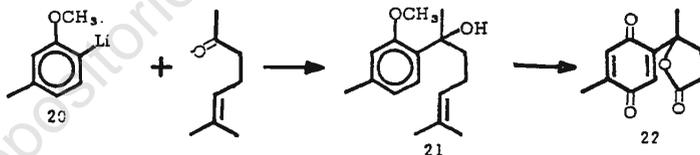


Figura 40

ESQUEMA IV



2-Hidroxi-2-(1'-fenil-4'-metil-2'-metoxi)-6-metilhept-5-eno 21. Se preparó el 3-metoxi-4-litio-tolueno a partir del *m*-metoxitolueno (0.2 mol) y 85 ml de butil-litio en hexano al 15%, en atmósfera de nitrógeno y a 0° y se agitó durante 4 horas. Se formó el precipitado blanco del organolítico. Se decantó el líquido, se añadieron 100 ml de éter absoluto y se enfrió en hielo y agua, pasando ni-

trógeno todo el tiempo, y se agregó la cetona A (0.2 mol). Se dejó a temperatura ambiente 48 horas. Después se extrajo, lavó, etc. Se obtuvieron 38 g de residuo que se cromatógrafió en 1.5 Kg de alúmina, eluyendo con B-100. De las fracciones 14 a 27 se obtuvieron 21.5 g (20%) de residuo que destila a 110° y 0.05 mm que se identificó como el producto 21; IR, Fig. 41; rmn, Fig. 42. Analiza para $C_{18}H_{24}O_2$.

1-Metil-1-(p-metil-4-benzoquinona)-butirolactona 22. A 0.5 g del alcohol 21, disueltos en acetona anhidra, se les añadió, a tempe-

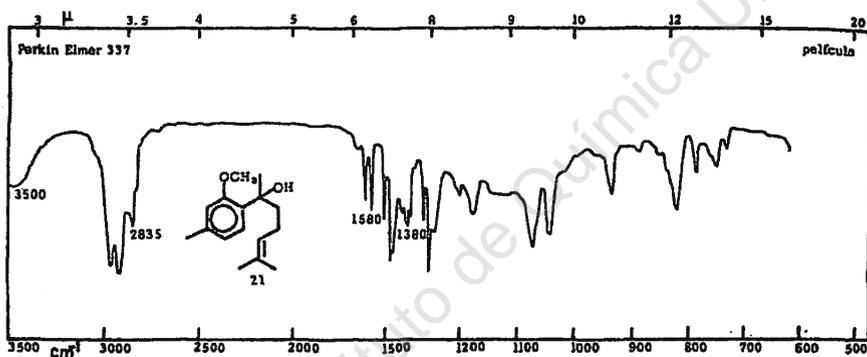


Figura 41

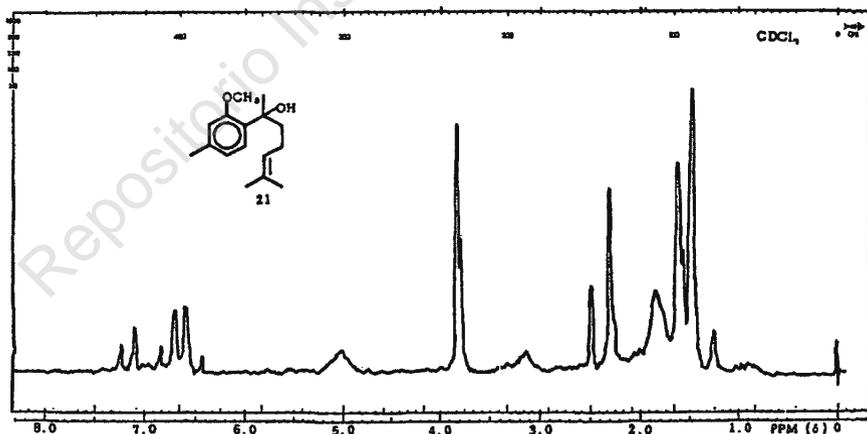


Figura 42

ratura ambiente, 26 ml de reactivo de Jones, dejando la mezcla dos días en el refrigerador. Se obtuvieron cristales amarillos que se recrystalizaron de acetato de etilo-hexano, obteniéndose 0.18 g (42%); p. f. 150-151°; IR, Fig. 43; rmn, Fig. 44; EM, Fig. 45, M⁺ 220. Calculado para C₁₂H₁₂O₄, PM 220.22.

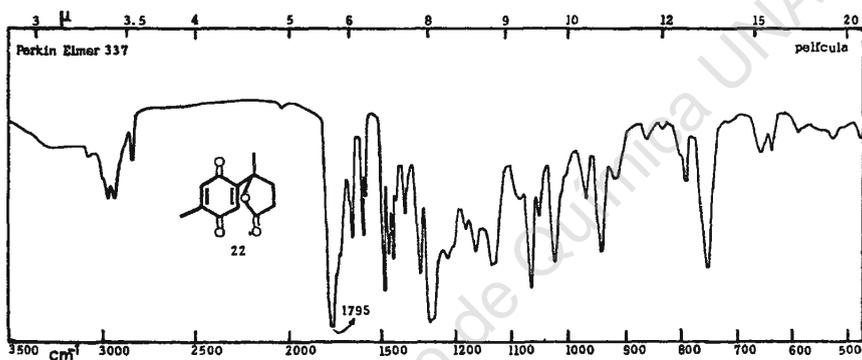


Figura 43

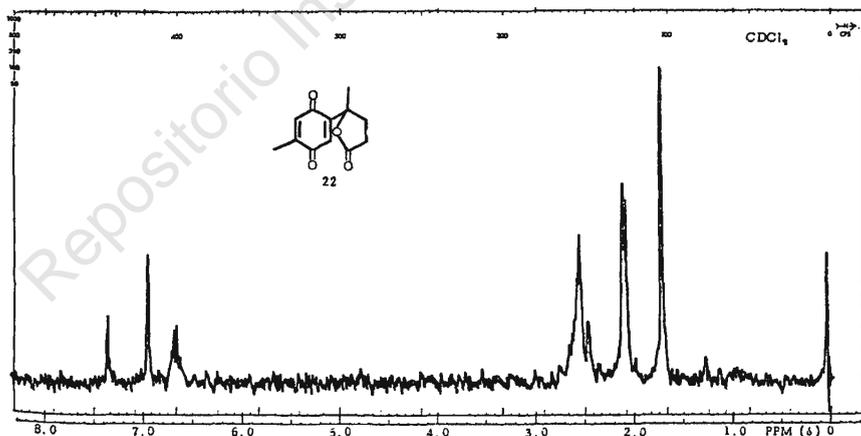


Figura 44

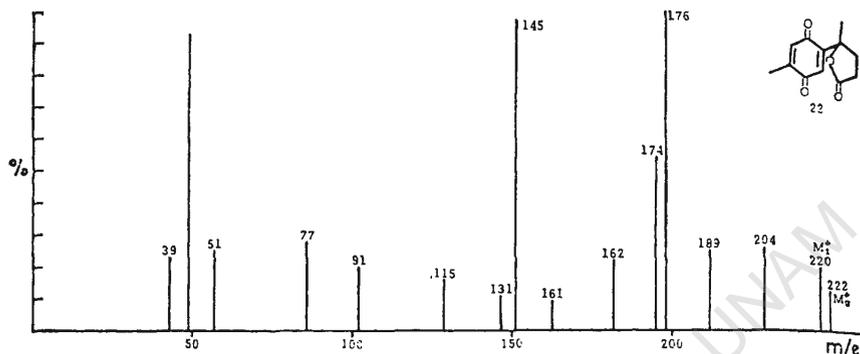


Figura 45

ABSTRACT

The syntheses of organolithic derivatives of phenols or methoxyphenols, with their subsequent condensation with 2-methylhept-2-ene-6-one **A**, has led to the obtention of a new series of interesting compounds (schemes I to IV) that up to now were not described in the literature. These compounds were characterized by their constants, which are reproduced in full.

BIBLIOGRAFIA

1. *Beilstein* 6, 813.
2. Sadtler, Espectros Nos. 11,030, 15,738 y 1891.
3. X. A. Domínguez, H. Belmores, S. R. Franco y M. Roys. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 5, 16 (1961).
4. Sadtler, Espectros Nos. 5554, 15571, 259.
5. A. Sandoval. *Este Boletín*, XVII (1965).
6. A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. Jones. *J. Chem. Soc.*; 2548 (1953).
7. Sadtler, Espectro No. 10,283.
8. A. Sandoval. *Este Boletín*, XI 25 (1963).
9. *Organic Reactions*, Vol. 6, 353 (1951).