

biblioteca  
32



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"

2e1  
MAY 30 1995

OBTENCION DE BENZALDEHIDOS  
ORTO-SUBSTITUIDOS VIA METALACION DE IMINAS

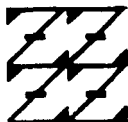
**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LUCILA HERNANDEZ ALONSO

U N A M  
F E S  
Z A R A G O Z A



LO VIMOS EN  
SU MONEDA REFLEJAN

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Con todo mi amor a mis padres:*

*Bertha e Ignacio, por ser mi guía, mi motivación y la base de este triunfo.*

*Eternamente Gracias*

*A tí Carmen :*

*Por ser mucho más que una hermana, por darme aliento en momentos difíciles y por tu gran nobleza.*

*A tí Paty:*

*Por ser la sonrisa que llena mi vida y porque espero que este momento te motive en el futuro.*

*A mis tíos:*

*Sofía y Martín, por su apoyo incondicional.*

*A tí Vicky:*

*Por tu gran amistad y por ser más que una amiga.*

*A ti Rocío:*

*Por todos los bellos momentos compartidos.*

*A ti Marco Antonio:*

*Por tu noble e incondicional amistad.*

*A ti Alejandra:*

*Por compartir tus ideales con migo.*

*A ti Ingrid:*

*Por tu nobleza y por darme tu amistad.*

*Al Dr. Mario Fernández:*

*Por la dirección de este trabajo.*

*Al M. en C. Ignacio Regla Contreras:*

*Por el apoyo dado al presente trabajo.*

*A mis compañeros de Syntex*

*Hugo, Laura y Aída.*

*A todos ustedes, gracias.*

*Este trabajo se realizó en los Laboratorios de Investigación Syntex,  
S.A. de C.V. Cuernavaca, Mor. Bajo la dirección del Dr. Mario Fernández  
y el Dr. Joseph M. Muchowski.*

**INDICE**

|   |             |
|---|-------------|
| <b>CONTENIDO.....</b>                           | <b>pág.</b> |
| <b>ABREVIATURAS.....</b>                        | <b>2</b>    |
| <b>INTRODUCCION.....</b>                        | <b>3</b>    |
| <b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>          | <b>4</b>    |
| <b>HIPOTESIS.....</b>                           | <b>5</b>    |
| <b>OBJETIVOS.....</b>                           | <b>6</b>    |
| <b>FUNDAMENTACION DEL TEMA.....</b>             | <b>7</b>    |
| <b>FUNDAMENTO TEORICO.....</b>                  | <b>8</b>    |
| <b>PARTE EXPERIMENTAL</b>                       |             |
| <b>METODOS DE ANALISIS GENERALES.....</b>       | <b>14</b>   |
| <b>I. PREPARACION DE MATERIAS PRIMAS.....</b>   | <b>16</b>   |
| <b>II. TECNICAS DE OPTIMIZACION</b>             |             |
| <b>- METODO DE OPTIMIZACION A.....</b>          | <b>21</b>   |
| <b>- METODO DE OPTIMIZACION B.....</b>          | <b>22</b>   |
| <b>- METODO DE OPTIMIZACION C.....</b>          | <b>23</b>   |
| <b>- METODO DE OPTIMIZACION D.....</b>          | <b>24</b>   |
| <b>- METODO DE OPTIMIZACION E.....</b>          | <b>25</b>   |
| <b>III. OBTENCION DE ORTOBENZALDEHIDOS.....</b> | <b>26</b>   |
| <b>DISCUSION DE RESULTADOS.....</b>             | <b>31</b>   |
| <b>CONCLUSIONES.....</b>                        | <b>43</b>   |
| <b>ESPECTROS.....</b>                           | <b>44</b>   |
| <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>                        | <b>60</b>   |

**ABREVIATURAS**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| TMP.....                 | 2,2,6,6-Tetrametil piperidina                             |
| LTMP.....                | 2,2,6,6-Litio tetrametil<br>piperidina                    |
| THF.....                 | Tetrahidrofurano  |
| CDCl <sub>3</sub> .....  | Cloroformo deuterado                                      |
| D <sub>2</sub> O.....    | Agua deuterada  |
| ppm.....                 | Partes por millón   |
| s.....                   | Señal sencilla  |
| d.....                   | Señal doble   |
| t.....                   | Señal triple  |
| m.....                   | Señal múltiple  |
| DOM.....                 | Proceso de metalación dirigida<br>en posición orto        |
| DMGs.....                | Grupos inductores en<br>metalaciones                      |
| IR.....                  | Espectro de Infrarrojo                                    |
| EM.....                  | Espectro de Masas   |
| RMN <sup>1</sup> H.....  | Espectro de Resonancia Magnética<br>Nuclear de Hidrógeno  |
| RMN <sup>13</sup> C..... | Espectro de Resonancia Magnética<br>Nuclear de carbono 13 |

## INTRODUCCION

Dentro de los estudios más recientes sobre reacciones de alquilación de compuestos aromáticos (particularmente benzaldehidos), se encuentran los reportados por J. Muchowski y colaboradores <sup>12,13</sup>, en los cuales se presenta un método de preparación de aldehidos orto-substituidos vía metalación de ciclohexilbenzaldiminas.

En dichos estudios se muestra que es una síntesis ampliamente aplicable a la obtención regioespecífica de orto-alkilbenzaldehydos. Este método consiste en preparar la sal de litio en posición orto de las N-ciclohexilbenzaldiminas con 2 equivalentes de LTMP en THF para luego alquilarlas con los electrófilos apropiados y con su subsecuente hidrólisis obtener los aldehidos orto-substituidos correspondientes.

Dicho método ha sido satisfactoriamente aplicado a N-ciclohexilbenzaldiminas substituidas en diferentes posiciones del anillo aromático con grupos -R tales como: -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Si bien esta estrategia ha sido satisfactoria para benzaldiminas substituidas, en el caso de N-ciclohexilbenzaldiminas no substituidas los rendimientos han sido bajos, del orden de 20 a 40 % en crudos de reacción<sup>12</sup>. Por lo tanto el presente trabajo desarrolla un método de optimización para este tipo de benzaldiminas.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vía de síntesis más común para la obtención de benzaldehidos sustituidos en la posición orto, es la sustitución electrofílica aromática. Esta involucra una serie de reacciones, lo que deriva en tiempos de síntesis prolongados y rendimientos bajos.

La obtención de benzaldehidos orto - sustituidos es de gran interés tanto químico como farmacéutico, ya que estos son usados como materias primas en la síntesis de sistemas aromáticos con actividad terapéutica.

Los orto - metilbenzaldehydos, por ejemplo son importantes en la síntesis de isoquinolinas <sup>13</sup>, las cuales a su vez son utilizadas para la obtención de alcaloides <sup>9</sup> y derivados de quinolonas con actividad antagonista en receptores N - metil aspartato, dichos antagonistas son importantes en el tratamiento de epilepsia y ataques de parálisis <sup>23</sup>, los derivados del 2-metoxibenzaldehido, son usados para sintetizar 2-piridinonas con actividad inhibitoria contra el virus HVI-1 <sup>22</sup>.

De aquí la importancia de desarrollar y optimizar nuevas vías de síntesis para obtener este tipo de compuestos puros o de tal forma que su purificación sea fácil y en buenos rendimientos<sup>17</sup>.

## HIPOTESIS

Encontrando las condiciones óptimas de litación de la N - ciclohexilbenzaldimina puede ser factible incrementar la estabilidad del derivado organolitado, que por alquilación con diversos electrófilos producirá benzaldehidos orto - substituidos con buenos rendimientos

**OBJETIVOS:****OBJETIVO GENERAL**

Optimizar el método de obtención de benzaldehidos ortosustituidos apartir de la N-ciclohexilbenzaldimina.

**OBJETIVOS PARTICULARES**

1. Preparar materias primas no disponibles comercialmente, caracterizándolas por análisis de IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y EM.
2. Obtener la N-ciclohexilbenzaldimina orto-metilada, probando la metalación con dos bases diferentes (LTMP y Litio- N-tert-butil N-(1-tert butil- 2-ciclohexil)metilamina; usando iodometano como electrófilo, y posteriormente obtener tolualdehido a partir de ésta.
3. Establecer las condiciones óptimas de litiación y alquilación, variando tiempos de reacción, temperaturas, proporción de base, etc.
4. Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas, obtener otros aldehidos orto-sustituidos usando diferentes electrófilos.

## FUNDAMENTACION DEL TEMA

Existen muchos estudios sobre la estructura, reacciones y vías de síntesis de compuestos aromáticos; actualmente la preparación regioespecífica y modificación de moléculas aromáticas polisustituidas, constituyen un problema tanto a nivel industrial como a nivel investigación.

La obtención general de benzaldehidos orto - sustituidos es un proceso lento y costoso. Una síntesis alterna a la sustitución electrofílica aromática es utilizando iminas. Muchowski <sup>12</sup> utiliza básicamente la metalación de N-ciclohexilbenzaldiminas con LTMP para generar especies organolitiadas, las cuales son altamente reactivas con haluros de alquilo o CO<sub>2</sub> para generar iminas orto-funcionalizadas, a partir de las cuales se generan los correspondientes benzaldehidos.

Estudios de otros investigadores realizados sobre este tipo de compuestos, muestran que el enlace C=N es sensible a temperaturas arriba de 0 °C generando productos de adición a la imina, así mismo estas reacciones son extremadamente sensibles a la humedad.

Por otro lado estas reacciones son más factibles de llevarse a cabo cuando en la molécula están presentes átomos de N, O o S.

La N-ciclohexilbenzaldimina carece de átomos o grupos funcionales que contribuyan a la capacidad coordinadora entre el átomo de litio y la imina, por lo cual la estabilidad de la especie litiada se ve desfavorecida, produciendo orto-metilbenzaldehido en muy bajos rendimientos.

## FUNDAMENTO TEORICO

El método más común para la preparación de benzaldehidos orto-substituidos es el de sustitución electrofílica aromática, pero dicho método presenta algunos inconvenientes tales como los que se mencionan a continuación:

1. No se pueden preparar benzaldehidos orto-substituidos realizando reacciones de sustitución directamente sobre el benzaldehido, debido a que el grupo carbonilo es desactivador del anillo aromático, y orienta la sustitución hacia la posición meta. Para obtener dichos compuestos se usan derivados del benzaldehido orto-para directores, tales como acetales, tioacetales, iminas, etc., y a partir de los cuales se obtienen benzaldehidos.<sup>33,35.</sup>

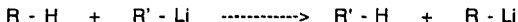
2. Al obtener estos compuestos de forma indirecta (sobre benzaldehidos protegidos), se obtiene una mezcla de isómeros orto y para, siéndo este último el isómero predominante en la mayoría de los casos, y en algunos otros son también formadas pequeñas cantidades del isómero meta.<sup>33,35.</sup>

3. La purificación de dichas mezclas isoméricas generalmente es difícil.<sup>17,35.</sup>

Estos problemas generan síntesis largas y costosas. Una ruta alterna a este método de obtención de estos benzaldehidos es la vía metalación de iminas.

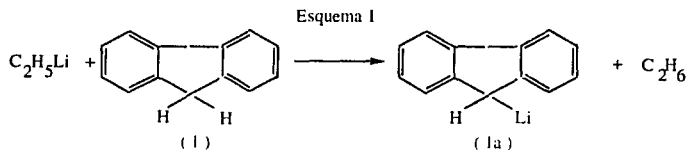
### Metalación de Iminas

El término "metalación" en general y "litiación" en particular, es conocido como el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un átomo de metal o litio respectivamente, para producir compuestos organometálicos u organolitados,<sup>15,32</sup> cuya representación general es:



Los compuestos organometálicos son muy versátiles y ampliamente usados en síntesis orgánicas. Las reacciones de compuestos organolitados son realizadas frecuentemente a bajas temperaturas y bajo atmósfera inerte (generalmente nitrógeno o argón).<sup>31</sup>

Schlenk y Bergmann fueron los primeros en reportar una reacción de metalación en 1928, posteriormente descubrieron que el etil-litio reacciona con fluoreno (1) reemplazando uno de los dos hidrógenos ácidos del fluoreno para producir la especie litiada (1a) y etano (esquema 1).



Ziegler descubrió que los haluros de alquilo reaccionan con litio metálico en éter o benceno produciendo compuestos organolitados,

haciéndolos fácilmente disponibles para futuros trabajos, tales como los realizados por Gilman, en los que se demuestra su gran utilidad.

El agente metalante más comunmente usado es butil litio, ya que es el más fácilmente disponible y el más reactivo de este tipo de compuestos.

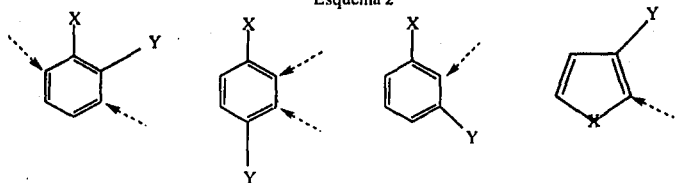
Disolventes etéreos anhidros tales como éter y THF e hidrocarburos tales como pentano y hexano, son los más comunmente usados en reacciones con organolitios. En general las reacciones organometálicas proceden más rápidamente en disolventes etéreos que en hidrocarburos; y generalmente producen compuestos coloridos, ello depende del disolvente usado, temperatura, concentración y forma de preparación.<sup>24</sup>

La investigación realizada por Gilman y Bebb de 1939 a 1940, sobre la orto-desprotonación del anisol con n-butil litio <sup>27</sup>, dió origen al estudio de procesos de metalación dirigida en la posición orto (DOM).

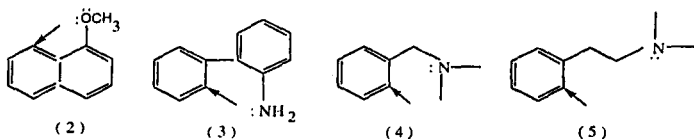
Posteriormente en 1960 Hauser desarrolló el concepto de grupos inductores de la metalación (DMGs), iniciando así el desarrollo de nuevas rutas de síntesis para obtener compuestos aromáticos polisustituídos. <sup>25</sup>

Un gran número de grupos funcionales y heteroátomos poseen un inherente efecto director sobre metalaciones de sistemas  $\pi$  (las que generalmente ocurren sobre el átomo de carbón  $sp^2$  cercano al heteroátomo), su presencia en el sustrato puede tener un pronunciado efecto en la regioselectividad de la metalación. Para sistemas bencénicos, cuando un sustituyente Y está presente en posiciones -1,2; -1,3 ó -1,4 respecto a un grupo o átomo predominante orto-director X, la regla general es que un mayor grado de litiación ocurre en posición orto a el más poderoso grupo director. La fuerza del director, es independiente de la naturaleza del agente litiante utilizado.<sup>30</sup> ( Esquema 2 ).

Esquema 2



Como se observa, la metalación en compuestos aromáticos es preferencial a la posición orto y no meta o para. Existen otras sustituciones en las que la litiación ocurre en otras posiciones estéricamente cercanas al heteroátomo ( 2 y 3 ), o cuando el heteroátomo (electrodonador) no se encuentra directamente unido al anillo aromático ( 4 y 5 ),<sup>26</sup>



Se ha utilizado una gran variedad de grupos orto-directores tales como:  $\text{CONR}_2$ ,<sup>6,17,26</sup>  $\text{CONHR}$ ,<sup>26</sup> Oxazolinas,<sup>3</sup>  $\alpha$ -aminoalcóxidos,<sup>7,11,19</sup>  $\text{CH}(\text{OR})_2$ <sup>18,14,28</sup>. Imidazolidinas,<sup>5,29</sup> ciclohexilimas,<sup>4,12</sup> -  $\text{NR}_2$ ,<sup>1</sup> aminoalcoholes<sup>2</sup> etc.

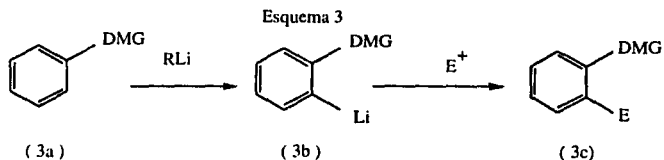


Una posible clasificación de estos grupos es la siguiente:

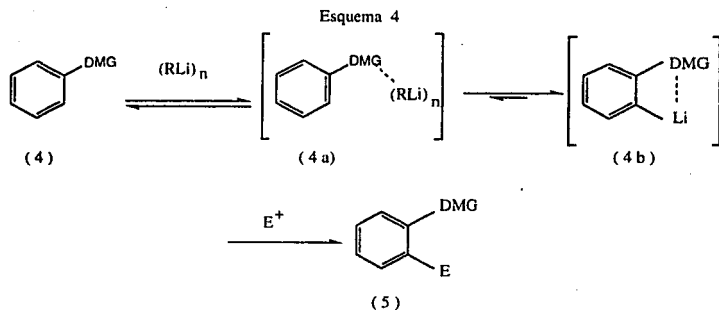
| <i>ACTIVADORES FUERTES</i>         | <i>ACTIVADORES MODERADO</i> | <i>ACTIVADORES DEBILES</i> |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| -SO <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>   | -OR                         | -CH <sub>2</sub> OH        |
| -CONR <sub>2</sub>                 | NR <sub>2</sub>             | CH(OR) <sub>2</sub>        |
| -CONHR                             | SR                          | Imidazo-                   |
| -CH <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>   | CF <sub>3</sub>             | lidinas.                   |
| -OCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | F.                          |                            |
| -NHCOR.                            |                             |                            |
| -Oxazolinas.                       |                             |                            |

En 1979 los estudios realizados por Gschwend y Rodríguez, establecieron el potencial de las reacciones DOM, como una metodología importante en la construcción regioespecífica de anillos aromáticos.

Las reacciones DOM son representadas en el esquema 3. Comprenden la desprotonación en posición orto a un DMG (3a) por una base fuerte, la cual es normalmente un reactivo alquil litiado, formando una especie orto-litiada (3b), que al ser tratada con un reactivo electrofílico, produce compuestos aromáticos 1,2-disustituídos (3c). 25, 17, 16



El mecanismo del proceso DOM, puede ser descrito en tres pasos fundamentalmente (Esquema 4), inicia con la coordinación del agente alquil-litiado  $(RLi)_n$  con el heteroátomo del DMG 4  $\rightarrow$  4a, seguido por la desprotonación, para dar la especie coordinada ortolitiada 4a  $\rightarrow$  4b, y la reacción posterior con un electrófilo  $(E^+)$ , para producir el compuesto orto-litiado 4b  $\rightarrow$  5.25



Ziengler y Flower <sup>4</sup> demostraron que la 3,4-(metilendioxi)benzaldehido ciclohexilimina puede ser eficientemente litiada sobre el anillo aromático. Gschwend describió que ariloxazolininas son orto-litiadas y tratadas con electrófilos para luego obtener los respectivos aldehidos. Harris trabajó con imidazolidinas para proteger el grupo aldehido y posteriormente lo libera usando hidrólisis ácida.<sup>5</sup>

Flippin, Muchowsky y Carter, proponen la metalación de iminas usando 2,2,6,6-LTMP, como base para la metalación, yodometano como electrófilo e hidrólisis con HCl [ 4M ].<sup>12</sup>

**PARTE EXPERIMENTAL***Métodos Generales de Análisis:*

El curso de las reacciones fue seguido por cromatografía en capa fina (CCF), usando gel de sílice GF 254 tipo 60 de Merck, Empleando como reveladores: radiaciones UV., vapores de yodo y sulfato cérico en solución .

El THF utilizado fue destilado sobre sodio y benzofenona .

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en espectrofotómetro Perkin Elmer 1720x en cloroformo. Las absorciones están reportadas en  $\text{cm}^{-1}$  asignándose la intensidad de las bandas como sigue: d = débil, m = media, i = intensa.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN<sup>1</sup>H) se determinaron en un espectrómetro Varian Gemini 200 (200MHz), usando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. El desplazamiento químico está expresado en ppm, la terminología asignada es la siguiente: s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete.

El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN-<sup>13</sup>C), fue determinado en un espectrómetro Varian Gemini 200, usando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. El desplazamiento está expresado en ppm.

Los espectros de masas por impacto electrónico, ionización química y cromatografía de gases, fueron realizados en un espectrómetro de

masas marca Finnigan Mat modelo Incos XL gases-masas de baja resolución. Se da el (los) valor(es) de ion(es) molecular(es)  $M^+ m/z$ , y su intensidad relativa.

La 2,2,6,6- TMP utilizada, fue secada sobre CaH y destilada antes de su uso.

El difenil disulfuro utilizado, fue recristalizado de metanol.

El cloro-trimetilsilano y el ciclohexancarboxaldehido utilizados fueron destilados antes de su uso.

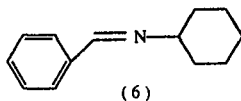
El yodometano y yodobutano usados fueron pasados por alúmina antes de su uso.

El bromuro de alilo y la ciclohexilamina fueron secados sobre  $\text{CaCl}_2$  y destilados bajo atmósfera de argón.

El benzaldehido fue destilado bajo presión reducida.

La dimetilformamida fue secada sobre BaO y destilada para su uso.

Todos los reactivos antes mencionados fueron adquiridos de Aldrich.

**I. PREPARACION DE MATERIAS PRIMAS****N-Ciclohexilbenzaldimina**

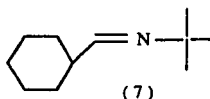
$C_{13}H_{17}N$

PM = 187.28

En un matraz redondo de 250 mL en condiciones anhidras, provisto de agitación magnética, refrigerante y trampa Dean-Stark, se colocaron 34 mL (336 mmol) de benzaldehído y 60 mL de tolueno, posteriormente se bajó la temperatura a 0 °C con un baño de hielo, y se adicionó el ácido p-toluen sulfónico en cantidad catalítica, seguido de 46 mL (404 mmol) de ciclohexilamina. Se calentó a reflujo durante 90 min.<sup>12</sup> El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo fue destilado a presión reducida, colectándose la fracción entre 105 - 107 °C/ 7 mmHg; obteniendo 44g (70%) de un aceite incoloro, el cual se almacenó a 5 °C y bajo atmósfera de argón.

**Datos de análisis de N-Ciclohexilbenzaldimina :**

|  |                                |
|--|--------------------------------|
| <b>IR (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup></b>   | <b>1643 m ( C=N )</b>          |
| <b>EM m/z (%)</b>                              | <b>187 (M<sup>+</sup> 29)</b>  |
| <b>RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) ppm</b> | <b>8.32 (S, 1H, CH = N )</b>   |
|  | <b>8.71-7.76 (m, 2H, arom)</b> |
|  | <b>7.38-7.41 (t, 3H, arom)</b> |
|  | <b>3.10-3.20 (m, 1H, N-CH)</b> |
|  | <b>1.26-1.87 (m, 10H, C-H)</b> |

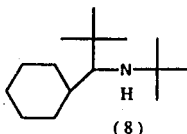
N-Tert butil ciclohexil metiliminaC<sub>11</sub> H<sub>21</sub> N

PM = 167.29

En un matraz redondo de 250 mL, bajo atmósfera de argón, se colocaron 30 g de mallas moleculares activadas, se adicionaron 80 mL de hexano anhidro, seguido de 14.4 mL (118.8 mmol) de ciclohexancarboxaldehido, se bajó la temperatura a 0 °C y se adicionaron 42 mL (398 mmol) de tert-butilamina, con agitación durante 1 hr a 0 °C y por 4 hrs a temperatura ambiente.<sup>8</sup> La mezcla de reacción se filtró y el disolvente fue evaporado al vacío; el crudo se destiló a presión reducida, colectándose la fracción de 95 a 98 °C/ 25 mmHg, obteniendo 14.4 g (73%) de un aceite incoloro, el cual se almacenó a 5 °C y bajo atmósfera de argón.

## Datos de análisis de N-Tert butil ciclohexil metilimina:

|   |  |
|---|--|
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>    | 1664 m (C = N)                                   |
| EM m/Z (10%)                                | 167 (M <sup>+</sup> 31.5)                        |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm | 7.4 (d, 1H, CH = N)                              |
|   | 2.15 (s, 1H, CH-C=)                              |
|   | 1.63-1.76(t,6H (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) |
|   | 1.18-1.39(m,4H (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) |
|   | 1.15 (s, 9H, (-CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )  |

N-tert-butil-(ciclohexil-1-tertbutil)-N-metilamina
 $C_{15}H_{31}N$ 

PM = 225.4

En un matraz redondo de tres bocas de 250 mL se colocaron 20 mL de THF anhidro, seguidos de 7 g (42 mmol) de N-tertbutil ciclohexil metilamina, posteriormente se enfrió a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se adicionaron lentamente 24.7 mL (42mmol) de tertbutil litio [1.7 M], se agitó durante 3 hrs a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y 12 hrs a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  con un baño de hielo y se adicionaron 10 mL de agua, se extrajo con éter, la fase orgánica se extrajo a su vez con HCl al 20 % (4 x 40 mL); por último la fase acuosa se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se llevó a pH 10.con NaOH al 20 %. Se extrajo nuevamente con éter (3 x 100 mL), los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera (10 mL) y secados sobre  $K_2CO_3$  a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,<sup>a</sup> el disolvente fue evaporado al vacío, y el residuo fue destilado a presión reducida, colectándose la fracción entre  $93 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}/ 8\text{ mmHg}$ , obteniendo 7.3 g (77%) de un aceite incoloro; el cual fue almacenado a  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de argón.



Datos de análisis de N-tert-butil-(ciclohexil-1-tertbutil)-N-metilamina

|  |   |
|--|---|
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) CM <sup>-1</sup>     | 1389 d, 1362 d (C-N)                              |
| EM m/z (%)                                   | 210 (M - CH <sub>3</sub> 1.4 )                    |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm  | 0.839 (s, 9H N-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) |
|  | 1.052 (s, 9H C-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) |
|  | 1.15-1.46 (m, 11H CH <sub>2</sub> )               |
|  | 1.60-1.75 (m, 11H CH <sub>2</sub> )               |
|  | 1.980 (s, 1H NH )                                 |
| RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> )ppm | 63.97 (CH)  |
|  | 49.616 (C)  |
|  | 39.411 (CH <sub>2</sub> )                         |
|  | 36.663 (C)  |
|  | 34.736 (CH <sub>2</sub> )                         |
|  | 31.245 (CH <sub>3</sub> )                         |
|  | 30.187 (CH <sub>2</sub> )                         |
|  | 27.532 (CH <sub>2</sub> )                         |
|  | 27.092 (CH <sub>3</sub> )                         |
|  | 26.968 (CH <sub>2</sub> )                         |
|  | 26.584 (CH <sub>2</sub> )                         |

## II. TECNICAS DE OPTIMIZACION

### 1. Método de optimización A

En un matraz redondo de tres bocas con termómetro interno, agitación magnética y atmósfera de argón se colocaron 10 mL de THF, seguidos de 601 mg (2.67 mmol) de la amina (8), se bajó la temperatura a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron lentamente 1.58 mL (2.67 mmol) de n-butil litio [1.7 M], terminada la adición se agitó durante 1 hr a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y nuevamente se bajó la temperatura a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron 500 mg (2.67 mmol) de la imina (6) lentamente. Los tiempos de agitación a esa temperatura fueron variables (1, 2 y 3 hr.); posteriormente se bajó la temperatura a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron 0.34 mL (5.34mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ , terminada la adición se llevó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs más a esa temperatura.

Posteriormente se adicionaron 10 mL de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  al 5% y se extrajo con éter (2 x 20 mL); los extractos orgánicos fueron secados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y concentrados al vacío, el residuo orgánico se disolvió en 1mL de éter y se hidrolizó en  $\text{HCl}$  [4M] (5 mL), durante 14 hrs. Terminada la reacción, se extrajo con hexano (3 x 25 mL), los extractos orgánicos fueron lavados con  $\text{HCl}$  al 10 % (2 x 20 mL), posteriormente se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío.

## 2. Método de optimización B

En un matraz redondo de tres bocas con termómetro interno, agitación magnética y atmósfera de argón se colocaron 10 mL de THF, seguidos de 601 mg (2.67 mmol) de la amina (8), se bajó la temperatura a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron lentamente 1.58 mL (2.67 mmol) de n-butil litio [1.7 M]. Terminada la adición se subió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  la temperatura y se variaron los tiempos de agitación (1 y 3 hrs). Posteriormente se bajó la temperatura a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionaron lentamente 500 mg (2.67mmol) de la imina (6), se dejó agitando 1 hr a esa temperatura; después se bajó nuevamente la teperatura a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se adicionaron 0.34 mL (5.34 mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ , terminada la adición, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs más a esa temperatura.

La reacción se trabajó como se describe en el método A.

### 3. Método de optimización C

En un matraz redondo de tres bocas con termómetro interno, agitación magnética y atmósfera de argón se colocaron 10 mL de THF, seguidos de 601 mg (2.67 mmol) de la amina (8), se bajó la temperatura a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó lentamente 1.58 mL (2.67 mmol) de n-butil litio [1.7 M], terminada la adición se subió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  la temperatura, los tiempos de agitación fueron variables (1 y 2 hrs); posteriormente se bajó la temperatura a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se adicionaron lentamente 500 mg (2.674 mmol) de la imina (6), y se agitó durante 2 hrs, posteriormente se bajó a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  la temperatura y se agregaron 0.34 mL (5.34 mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ , terminada la adición se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs.

La reacción se trabajó como se describe en el método A.

#### 4. Método de optimización D

En un matraz redondo de tres bocas con termómetro interno, agitación magnética y atmósfera de argón se colocaron 10 mL de THF, seguidos de 601 mg (2.67 mmol) de la amina (8), las cantidades fueron variables 902 mg y 1.24 g (4.01 mmol y 5.4 mmol), se bajó la temperatura a -30 °C y se adicionó lentamente la cantidad equivalente de n-butil litio [1.7 M], 2.35 mL y 3.17 mL (4.01 mmol y 5.4 mmol) respectivamente, terminada la adición se agitó durante 1 hr a 0 °C y nuevamente se bajó la temperatura a -15 °C y se adicionó 500 mg (2.674 mmol) de la imina (6) lentamente, se agitó durante 2 hrs a esa temperatura y posteriormente se bajó a -60 °C, se adicionaron 0.34 mL (5.34 mmol) de CH<sub>3</sub>I, terminada la adición se llevó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs más.

La reacción se trabajó como se describe en el método A.

### 5. Método de optimización E

En un matraz redondo de tres bocas con termómetro interno, agitación magnética y atmósfera de argón, se disolvió una cantidad conocida de TMP 0.9 mL, 1.12 mL, 1.34 mL y 1.8mL (5.4 mmol, 6.7 mmol, 8.0 mmol y 10.7 mmol) respectivamente, en 14 mL de THF, posteriormente se bajó la temperatura a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se adicionó lentamente n-butil litio [1.7 M] en cantidad equivalente a la TMP usada 3.15 mL, 4.4 mL, 5.3 mL ó 6.2 mL (5.4 mmol, 6.7 mmol, 8.0 mmol ó 10.7 mmol) respectivamente, terminada la adición, se subió la temperatura a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 30 min, 2.20 posteriormente se bajó a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  la temperatura y se adicionaron lentamente 500 mg (2.67 mmol) de imina (6), se agitó durante 1 hr, posteriormente se bajó a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  la temperatura y se agregaron 0.34 mL (5.34 mmol) de  $\text{CH}_3\text{I}$ , terminada la adición se llevó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hrs más.

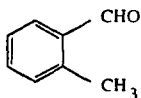
La reacción se trabajó como se describe en el método A.

### III. OBTENCION DE ORTOBENZALDEHIDOS

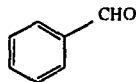
Los benzaldehidos orto-substituidos fueron obtenidos siguiendo el método E, usando 0.9 mL de TMP (5.4 mmol, 2 eq) en 14 ml de THF, 3.15 mL de Butil litio [1.7 M] (5.4 mmol, 2 eq), 500 mg de imina (6) (2.67 mmol, 1 eq) y electrófilo (5.34 mmol, 2 eq), ya que este método proporciona mejores resultados. (Tabla 3, pág 37).

Datos de:

#### O-Tolualdehido y Benzaldehido



( 9 )

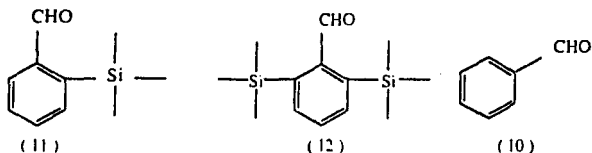


( 10 )

|   |  |                                 |
|---|--|---------------------------------|
| PM  | 120  | 106                             |
| Fórm. Conden.                               | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O  | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm | 10.04 (s, CHO); 10.29 (s, CHO), 2.68 (s, CH <sub>3</sub> )<br>7.3-7.9 (m, arom). |                                 |
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>    | 1700 (C=O).  |                                 |
| M m/z (%)                                   | 120 (M+ 9.48), 106 (M+ 10.84)  |                                 |
| % R absoluto                                | ( 9 ) = 50.6 %   | ( 10 ) = 34 %                   |

Datos de:

2-trimetilsilil benzaldehido (11), 2,6-bis (trimetilsilil) benzaldehido (12) y benzaldehido (10).

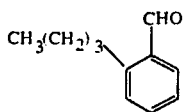


|   |   |                        |             |
|---|---|------------------------|-------------|
| PM  | 178   | 250                    | 106         |
| Form. Condensada                            | $C_{10} H_{14} Si O$  | $C_{13} H_{22} Si_2 O$ | $C_7 H_6 O$ |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm | 10.45 ( s, CHO ), 10.17 ( s, CHO ), 10.03 ( s, CHO )<br>8.10-8.14 ( m, arom ), 8.1-7.92 ( t, arom ), 7.84 - 7.76 ( m, arom ), 0.355 ( s, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ). |                        |             |
| IR (CH <sub>3</sub> Cl) cm <sup>-1</sup>    | 1697 (C=O)  |                        |             |
| EM m/z (%)                                  | 251 (M <sup>+</sup> + H <sup>+</sup> 2.83), 179 (M <sup>+</sup> + H <sup>+</sup> 100)<br>105 (M <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> 45.63)   |                        |             |
| %R absoluto                                 | (11) = 28.55 %  | (12) = 3.1%            | (10) = 2.2% |

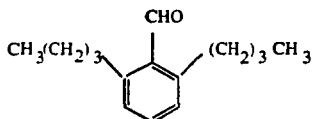


Datos de:

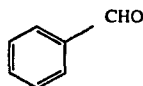
2-Butil-benzaldehido (13), 2,6-di-butilbenzaldehido (14)  
y benzaldehido



(13)



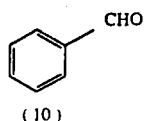
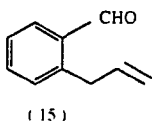
(14)



(10)

|   |  |                                   |                                 |
|---|--|-----------------------------------|---------------------------------|
| FM  | 162  | 218                               | 106                             |
| Form. Condensada                            | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O  | C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm | 10.42 ( s, CHO ), 10.31 ( s, CHO ), 10.04 ( s, CHO )<br>7.92-7.82 ( m, arom ), 7.62-7.47 ( m, arom ),<br>7.41- 7.27 ( m, arom ), 1.78 - 1.46 ( m, CH <sub>2</sub> ),<br>0.98 0.75 ( m, CH <sub>3</sub> ) |                                   |                                 |
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>    | 1701 ( C = O )   |                                   |                                 |
| M m/z (%)                                   | 218 ( M+ 1.46 ), 162 ( M+ 5.32 ), 105 ( M+ -H 43 )   |                                   |                                 |
| % R absoluto                                | (13) = 22.5 % (14) = 17.4 % (10) = 28 %  |                                   |                                 |

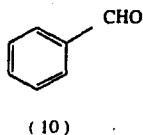
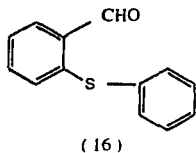
Datos de:

2-allyl-benzaldehido y benzaldehido

|  |  |             |
|--|--|-------------|
| PM   | 146  | 106         |
| Form. condensada   | $C_{10}H_{10}O$  | $C_7H_6O$   |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup> ppm | 10.04 ( s, CHO ), 10.31 ( s, CHO ), 7.5 - 7.8 (m, arom ) |             |
| IR (CHCl <sub>3</sub> ) cm <sup>-1</sup>                     | 1702 ( CHO )   |             |
| M m/z %  | 146 ( M+ 3.21 ), 105 ( M+ 100 )                          |             |
| % R absoluto   | (15) = 2.0 %   | (10) = 45 % |

Datos de:

Difeniltioeter-2-carboxaldehido (16) y Benzaldehido (10)



|   |   |                                 |
|---|---|---------------------------------|
| PM  | 214   | 106                             |
| Form. Condensada                            | C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> S O   | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O |
| RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) ppm | 10.4 ( s, CHO ), 10.04 ( s, CHO ), 7.87 - 7.83 ( m, arom ), 7.4 - 7.3 ( m, arom ) |                                 |
| IR (CH <sub>3</sub> Cl) cm <sup>-1</sup>    | m 1701 ( C = O )  |                                 |
| E.M. m/z (%)                                | 214 (M+ 50.98), 109 (M+ 85.9).  |                                 |
| % R absoluto                                | (16) = 54 %   | (10) = 32 %                     |

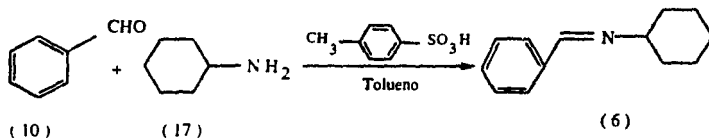
## DISCUSION DE RESULTADOS

Como ya se ha mencionado, los compuestos aromáticos orto-substituidos son empleados en la síntesis de compuestos con actividad farmacológica. La preparación de este tipo de compuestos vía metalación de N-ciclohexilbenzaldimina, está basado en el trabajo de Muchowski. 12.13

En la literatura se reportan diferentes métodos de síntesis para estos compuestos, algunos requieren condiciones drásticas de reacción, catalizadores, medios ácidos, presión baja, etc., 37-42 algunos otros de condiciones estrictamente anhidras y de bases afines a protones ácidos como es el caso de los organolitados.

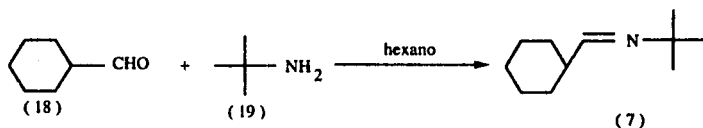
En el desarrollo de este trabajo se preparó inicialmente la imina (6) con un 70% de rendimiento (Esquema 5), el espectro de IR muestra una banda de absorción en  $1643\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C=N, el espectro de RMN<sup>1</sup>H muestra señales que corresponden con los datos reportados, y el espectro de masas muestra el peso molecular correspondiente a dicha imina.

Esquema 5



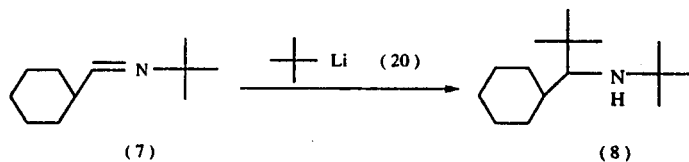
Posteriormente se preparó la imina (7) en 73 % de rendimiento (Esquema 6), en el espectro de IR se observa una banda en  $1664\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C=N, las señales del espectro de RMN<sup>1</sup>H concuerdan con los reportados en la literatura, y el espectro de masas presenta el peso molecular correspondiente.

Esquema 6



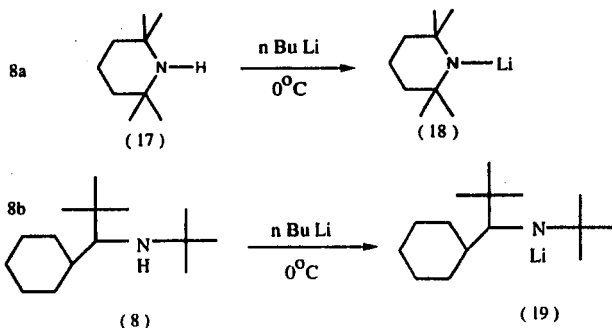
Una vez preparada la imina (7), se trató con tert-butil litio para producir la amina (8) en 77% de rendimiento (Esquema 7), en el espectro de IR aparece una señal en 1389 correspondiente al enlace C-N. Los espectros de RMN<sup>1</sup>H y de RMN C<sub>13</sub> muestran señales que corresponden con los datos reportados, en el espectro de masas aparece el peso molecular de la amina (8).

Esquema 7



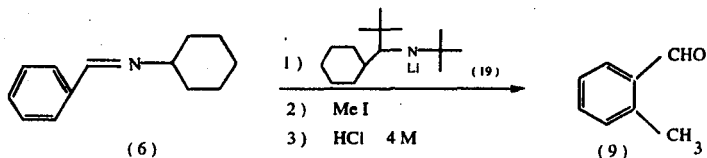
Con respecto a la optimización del método se trabajó con 2 bases, *N*-tert-butil-(ciclohexil-1-tertbutil)-*N*-metilamina (8) y TMP (17), las cuales fueron tratadas con *n*-butil litio, para generar las especies litiadas (18) y (19) respectivamente. (Esquema 8)

Esquema 8



Inicialmente se probó la reacción con la amina (8), la cual fue litiada con un número específico de equivalentes de *n*-butil litio a 0 °C, los tiempos de litiación fueron variables 1, 2 y 3 hr, (Esquema 8) produciendo la base (19), los equivalentes utilizados de dicha base (19) fueron de 1.0, 1.5 y 2.0 con respecto a la materia prima (6); para determinar las condiciones de metalación la reacción entre materia prima (6) y base litiada (19) se realizó en la mayoría de los casos a -15 °C y en uno de ellos a 0 °C, en el cual se obtuvo el mejor resultado; el tiempo de reacción entre (6) y (19) varió entre 1, 2 y 3 hrs; se utilizaron 2.0 eq de CH<sub>3</sub>I y el tiempo de hidrólisis fue de 14 hrs en todos los casos estudiados. (Tabla 1).

Tabla 1



| Exp | Método Optim. | Base (8) (eq) | n BuLi (eq) | T °C | t hr | Base (19) eq | MP (6) eq | T °C | t hr | MeI eq | % Crudo | % Absoluto |
|-----|---------------|---------------|-------------|------|------|--------------|-----------|------|------|--------|---------|------------|
| a   | A y B         | 1.0           | 1.0         | 0    | 1    | 1.0          | 1.0       | -15  | 1    | 2      | 22-78   | 13-53      |
| b   | A y C         | 1.0           | 1.0         | 0    | 1    | 1.0          | 1.0       | -15  | 2    | 2      | 20-80   | 18-70      |
| c   | A             | 1.0           | 1.0         | 0    | 1    | 1.0          | 1.0       | -15  | 3    | 2      | 15-85   | 08-55      |
| d   | C             | 1.0           | 1.0         | 0    | 2    | 1.0          | 1.0       | -15  | 2    | 2      | 30-70   | 23-53      |
| e   | B             | 1.0           | 1.0         | 0    | 3    | 1.0          | 1.0       | -15  | 1    | 2      | 14-86   | 10-58      |
| f   | C             | 1.0           | 1.0         | 0    | 2    | 1.0          | 1.0       | 0    | 2    | 2      | 40-60   | 29-43      |
| g   | D             | 1.5           | 1.5         | 0    | 1    | 1.5          | 1.0       | -15  | 2    | 2      | -----   | -----      |
| h   | D             | 2.0           | 2.0         | 0    | 1    | 2.0          | 1.0       | -15  | 2    | 2      | -----   | -----      |

Como se observa en la tabla 1, de acuerdo con los rendimientos absolutos, en el experimento a, el porcentaje de tolualdehído obtenido fue muy bajo (13 %), por lo que se determinó que posiblemente el tiempo de reacción entre (6) y (19) no había sido el adecuado para efectuar la

metalación, por lo tanto se realizó el experimento b, donde se aumentó 1hr el tiempo de reacción entre (6) y (19), resultando un leve aumento en el rendimiento (18%). En el experimento c se incrementó 1hr más el tiempo de reacción a 3 hrs, sin embargo se observa que el rendimiento disminuye (8%). Esto sugiere que existe un equilibrio entre (6) y (19), semejante al que se lleva acabo con la LTMP y (6), como se muestra en el esquema 9, el cual se ve favorecido hacia la materia prima (6) después de 2 hrs de reacción. Por tal motivo en el experimento d se estableció que el tiempo óptimo de reacción entre (6) y (19) es de 2 hrs; y se modificó el tiempo de litiación de (8) a 2 hrs en virtud de que la amina (8) se encuentra estéricamente impedida y su litiación se esperaría ocurriese lentamente, bajo estas condiciones se asegura la formación de la especie litiada (19) de una forma más eficiente, lo que provoca a su vez una mayor concentración de (19) para reaccionar con la materia prima (6), con lo que se aumentó el rendimiento (23%). En base a estos resultados, se modificó nuevamente el tiempo de litiación en el experimento e el cual fue incrementado a 3 hrs, con el objeto de formar una mayor cantidad de base litiada y aumentar así el rendimiento, manteniendo el tiempo de reacción de metalación de (6) en 1 hr, observándose nuevamente una disminución de rendimiento (14%), por lo que se estableció que el tiempo de metalación de (8) así como el de litiación de (6) óptimo es de 2hrs; ello se consideró para realizar el experimento f en el cual se modificó la temperatura de reacción entre (6) y (19), la cual se incrementó a 0 °C, aumentando el rendimiento de o-tolualdehido (29%), este rendimiento no difiere mucho del obtenido en el experimento d, por lo que se realizaron dos

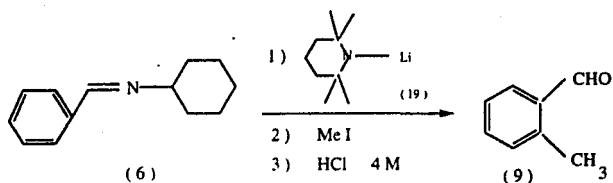


experimentos más g y h en los cuales se utilizó un exceso de la base litiada (19); y el tiempo de litiación de (8) se redujo a 1 hr y el de metalación de (6) se fijó en 2 hrs, obteniendo en ambos casos únicamente productos de descomposición.

En la siguiente fase del proyecto se usó TMP (17) como una segunda opción de base, la cual se litió con un equivalente de n-butil litio durante 30 min. a 0 °C para producir LTMP (18). (Esquema 8a).

Estudios preliminares realizados con N-ciclohexilbenzaldiminas substituidas, muestran que al utilizar menos de dos equivalentes de LTMP (18) la metalación es incompleta, por tal motivo los equivalentes usados de esta base variaron entre 2.0, 2.5, 3.0 y 4.0, con respecto a la materia prima (6). La temperatura de reacción para la litiación de (6) fue de -15 °C y el tiempo de reacción fue de 1hr, se utilizó dos equivalentes de iodometano ; el tiempo de hidrólisis fue de 14 hrs para todos los casos. (tabla 2)

Tabla 2



| EXP | TMP<br>eq | n-BuLi<br>eq | T<br>°C | t<br>hr | LTMP<br>eq | MP (6)<br>eq | T<br>°C | t<br>hr | MeI<br>eq | %<br>crudo | %<br>absoluto |
|-----|-----------|--------------|---------|---------|------------|--------------|---------|---------|-----------|------------|---------------|
| a   | 1.0       | 1.0          | 0       | 0.5     | 2.0        | 1.0          | -15     | 1       | 2         | 60-40      | 51-34         |
| b   | 1.0       | 1.0          | 0       | 0.5     | 2.5        | 1.0          | -15     | 1       | 2         | 18-81      | 06-31         |
| c   | 1.0       | 1.0          | 0       | 0.5     | 3.0        | 1.0          | -15     | 1       | 2         | 32-68      | 08-19         |
| d   | 1.0       | 1.0          | 0       | 0.5     | 4.0        | 1.0          | -15     | 1       | 2         | -----      | -----         |

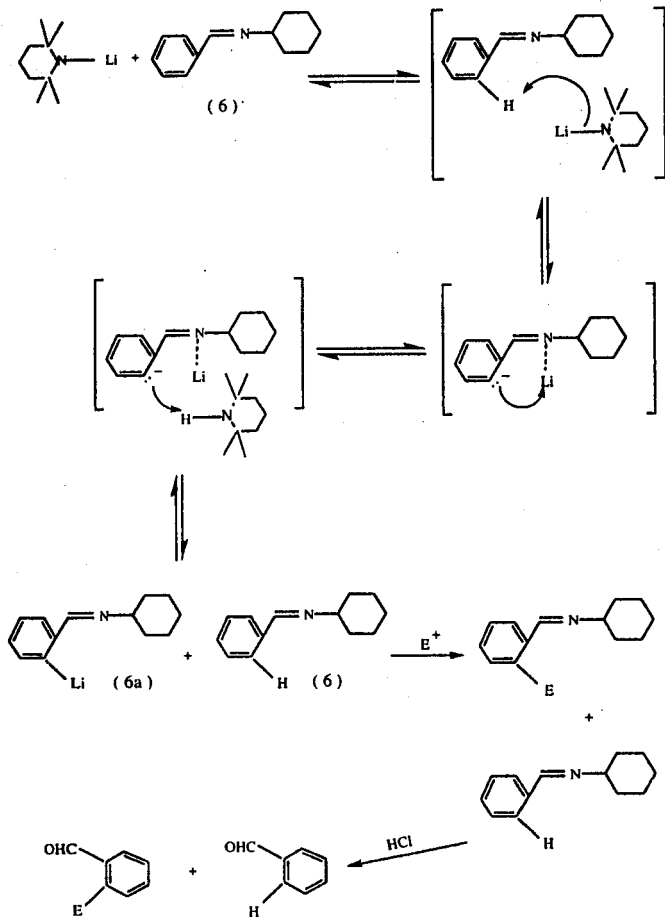
Como se observa en la tabla 2 de acuerdo a los rendimientos absolutos de tolualdehído, el mejor de ellos, fué obtenido en el experimento a, el cual es mayor que cualquiera de los rendimientos obtenidos con la base (19); por otro lado al aumentar el número de equivalentes de LTMP se observa la presencia de productos de descomposición disminuyendo el rendimiento tanto de tolualdehído como de benzaldehído. Los cuatro experimentos se realizaron siguiendo la metodología E.

Otra modificación realizada al método reportado por Muchowski, fue la manera de trabajar las reacciones para aislar los productos. Originalmente las reacciones se trataban con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en solución saturada y posteriormente se extraían con éter, ello favorecía grandemente la extracción de aminas residuales en el crudo de reacción, lo que dificultaba el análisis de los mismos por RMN, por lo que se decidió trabajar dichas reacciones con solución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (pH=10), extraer con éter, secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e hidrolizar con HCl, terminada la hidrólisis se realizó la extracción de aldehidos con tolueno, pero dado que al evaporar, el disolvente arrastraba los aldehidos, éste se cambió por hexano.

Así mismo se observa que con 2 eq de LTMP el rendimiento es superior a los obtenidos con la base litiada (19), ello debido a la menor demanda estérica de la LTMP con respecto a la base (19), lo que permite una metalación más eficiente. Consecuentemente el tiempo de litiación de la TMP es menor que el de la amina (8), así como el tiempo de reacción entre la base litiada LTMP (18) y la materia prima (6).

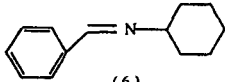
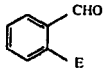
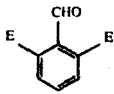
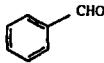


Como se observa en las tablas 1 y 2 en todos los casos fue recuperado benzaldehido en mezcla con tolualdehido, ello hace concluir que existe un equilibrio entre la materia prima (6) y su especie litiada (6a) (esquema 9), ello debido a que el enlace coordinado N-Li no es tan estable como lo sería un enlace coordinado O-Li, S-Li ó O-Li-N, por lo cual la materia no se metala al 100% en posición alfa y por ello los rendimientos son bajos. (Esto también se considera en el caso de la reacción con la base (19).

Esquema 9



Se ha mencionado ya que en la literatura se reporta la obtención de tolualdehído usando N-ciclohexilbenzaldimina (6) y LTMP (19), con un 18 y 40 % de rendimiento en crudo. Al comparar dichos resultados con los obtenidos experimentalmente, se observa que en el caso del experimento a, realizado con LTMP el porcentaje de tolualdehído en crudo fue del 60%, por tal motivo estas condiciones fueron tomadas como estandard para probarlas con varios electrófilos. Los resultados son reportados en la tabla 3.

Tabla 3 rendimientos absolutos

|   |   |  |   |           |   |     |
|---|---|--|---|-----------|---|-----|
|    | (6)   | 1) LTMP (2 eq), 1 hr, -15°C<br>2) E <sup>+</sup> (2 eq), 2 hr, T. amb.<br>3) HCl 4 M, 14 hrs | →   | A + B + C |   |     |
| E <sup>+</sup>  |  | (A)  |  | (B)       |  | (C) |
|   | 22.5 %  | 17.4 %   | 28.0 %  |           |   |     |
| (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiCl  | 28.5 %  | 3.1 %  | 2.2 %   |           |   |     |
| CH <sub>3</sub> I   | 50.6 %  | -----  | 34.0 %  |           |   |     |
|  | 2.0 %   | -----  | 45.0 %  |           |   |     |
| Ph - S - S - Ph   | 54.0 %  | -----  | 32.0 %  |           |   |     |

Al realizar la reacción con iodo butano, se observa la formación de dos productos de alquilación (13) y (14), más benzaldehído (10), los cuales se identificaron en el crudo de reacción por RMN<sup>1</sup> H dada la presencia de tres señales simples en: 10.04, 10.31 y 10.42 ppm características para aldehídos, tres señales múltiples correspondientes a protones aromáticos entre 7.92-7.82, 7.6-7.47 y 7.41-7.27 ppm, una señal múltiple entre 0.98-0.75 correspondiente al -CH<sub>3</sub>. En el espectro de IR aparece una señal intensa en 1701 correspondiente a C=O y en el espectro de masas se observan los siguientes pesos moleculares: 218, 162 y 105, correspondientes a el mono y dialquilados y a el benzaldehído.

La reacción con clorotrimetilsilano presentó la formación de dos productos de sustitución (11) y (12), además de benzaldehído (10) apareciendo en la resonancia tres señales simples de aldehídos en: 10.03, 10.17 y 10.45 ppm, tres señales múltiples en la región de protones aromáticos: 8.10-8.14, 8.10-7.92, 7.84-7.76 ppm, así como un singulete en 0.355 correspondiente a (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, el IR presenta una señal intensa en 1697 típica del grupo C=O, en el espectro de masas aparecen los pesos moleculares del mono y dialquilados y del benzaldehído : 251, 179 y 105.

En la reacción con yodometano se obtuvo orto-tolualdehído (9), más benzaldehído (10), en la resonancia aparecen dos señales simples en: 10.04 y 10.29 correspondientes a protones aromáticos y una señal simple en 2.68 del grupo -CH<sub>3</sub>. En el IR se observa una señal intensa en 1700 Típica del grupo C=O y en el espectro de masas los pesos moleculares respectivos: 120 y 106.

En el caso del bromuro de bencilo como electrófilo, éste proporcionó el producto de alquilación (15) más benzaldehído (10), en la resonancia, se observan dos señales simples en 10.04 y 10.031 correspondientes al grupo -CHO y un multiplete entre 7.5-7.8 correspondiente a protones aromáticos. El espectro de IR, muestra una señal intensa en 1702 del grupo C=O y en el espectro de masas se observan los pesos moleculares correspondiente al producto alquilado (15) y al benzaldehído: 146 y 105.

En el caso del disulfuro de fenilo como electrófilo la reacción dió el producto (16) más benzaldehído (10), de acuerdo a la resonancia aparecen dos señales simples en: 10.4 y 10.04 correspondientes a -CHO, así como dos señales múltiples entre 7.87-7.83 y 7.4-7.3, correspondientes a protones aromáticos. El IR muestra una señal media en 1701, correspondiente al C=O y el espectro de masas muestra el peso molecular de 146 y el de 105 correspondientes al producto alquilado y al benzaldehído, respectivamente.

## CONCLUSIONES

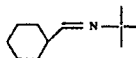
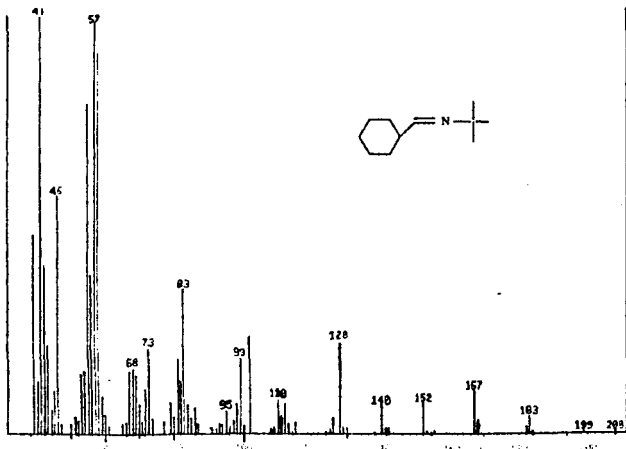
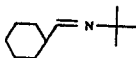
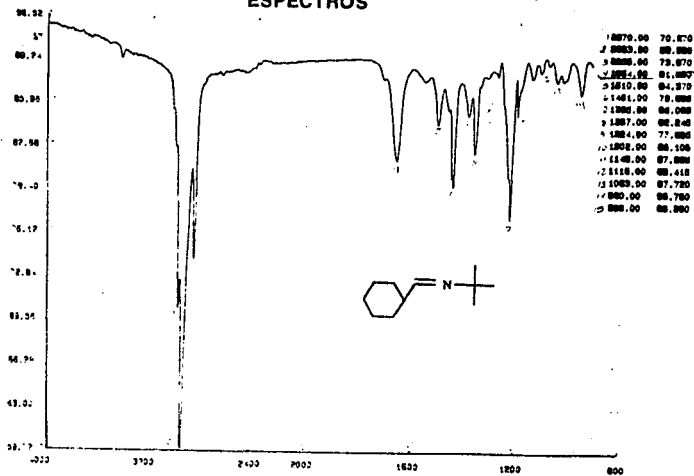
El uso de N-tert-butil-(1ciclohexil 1-tert-butil)-N-metilamina (8), no mejoró los rendimientos como se esperaba dada su mayor basicidad comparada con la de la TMP, debido posiblemente al impedimento estérico entre moléculas y al equilibrio entre materia prima (6) y su correspondiente especie litiada (6a), representado en el esquema 9. Dicho equilibrio ocurre cuando se usa tanto LTMP como la base (19). Pese a utilizar excesos de base y tiempos de reacción variables, el equilibrio no se logró desplazar en su totalidad hacia el producto litiado (6a).

Se observó que la LTMP fue una mejor base para este método que la amina (19), ya que el rendimiento de tolualdehído mejoró de un 40% máximo informado en la literatura, hasta un 60 % experimental, (los rendimientos son en crudos de reacción), no obstante, esta mejora no es muy satisfactoria, dado que existen métodos a partir de los cuales los orto-benzaldehídos aquí obtenidos son generados con rendimientos más altos.

Por otra parte se observa que usando N-ciclohexilbenzaldiminas substituidas (reportadas en la literatura), se obtienen mejores rendimientos en los benzaldehídos generados, ello debido a la estabilidad que le proporcionan al organolitiado, el átomo de N en combinación con los átomos de O, F, S y -CH<sub>3</sub>.

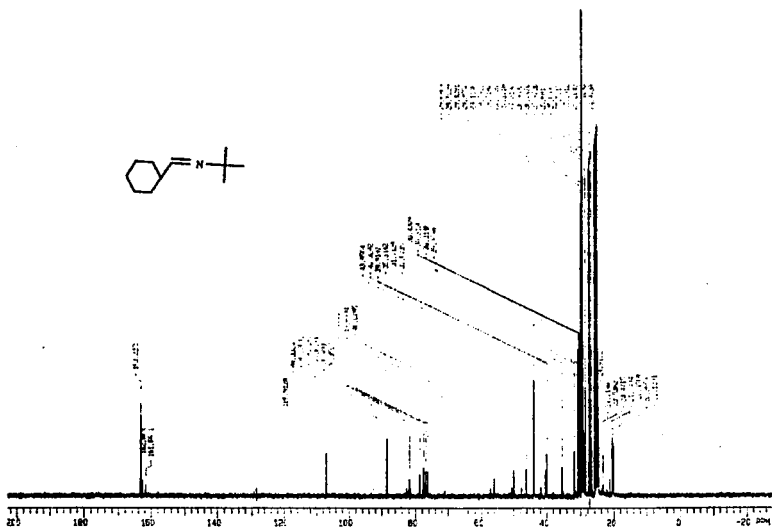
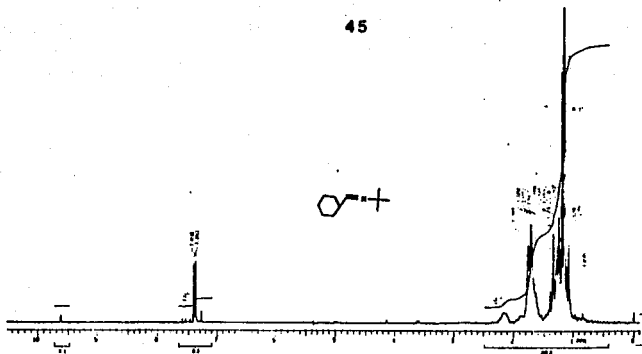


## ESPECTROS

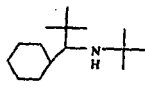
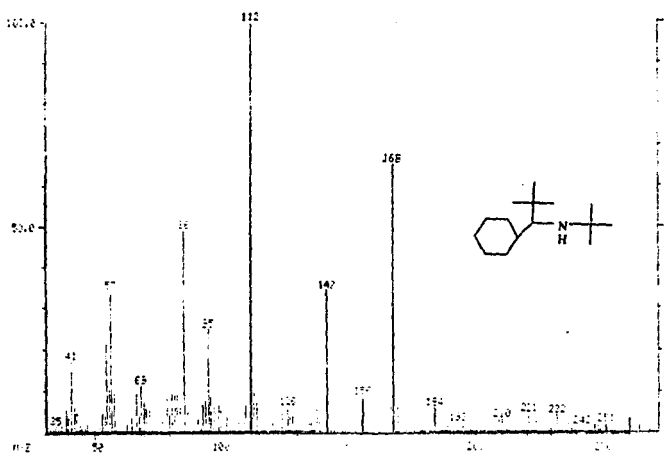
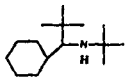
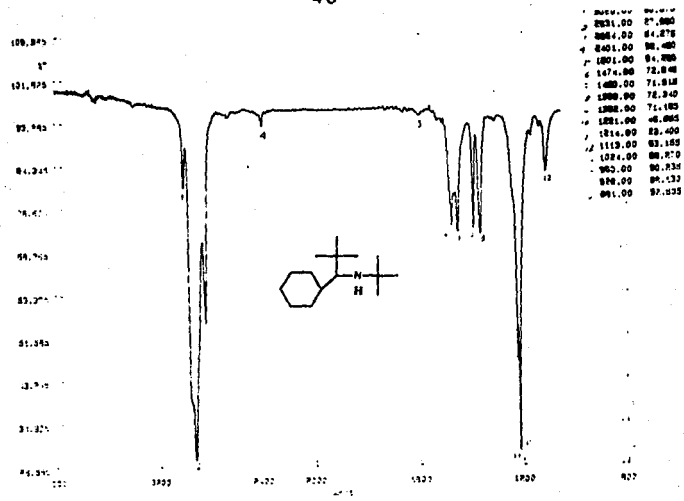


FALLA DE ORIGEN

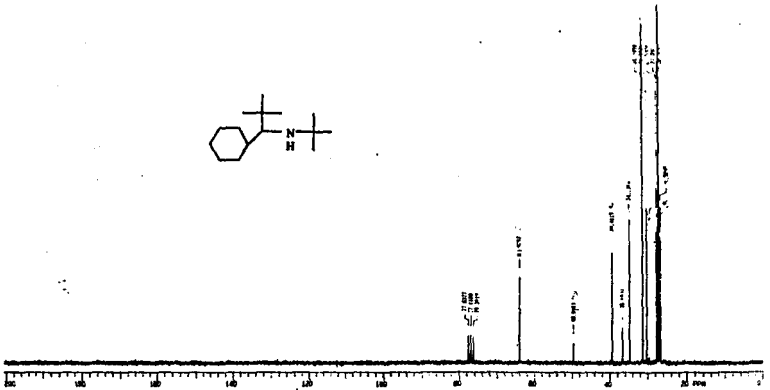
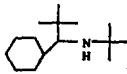
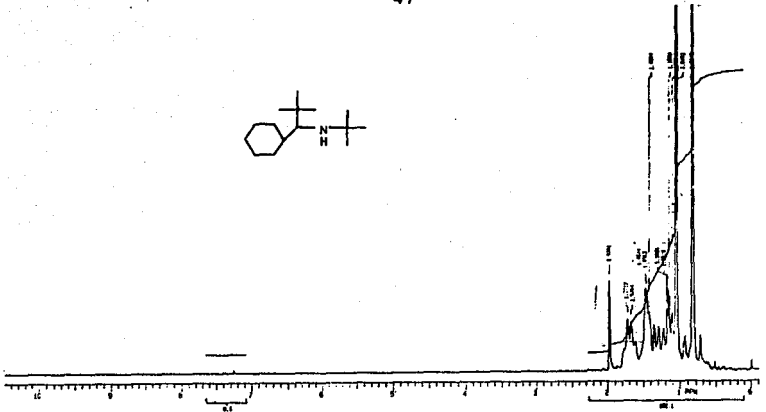
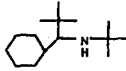
45



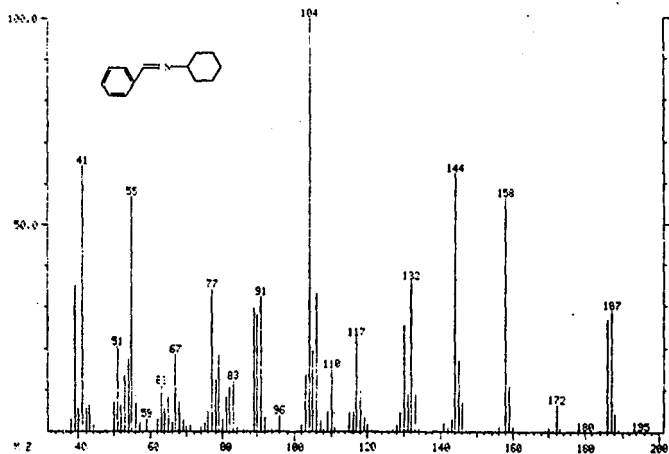
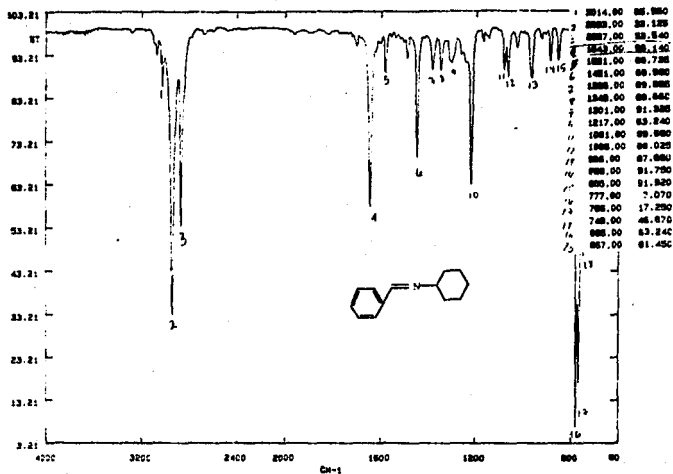
FALLA DE ORIGEN



WALLA CO. GREEN

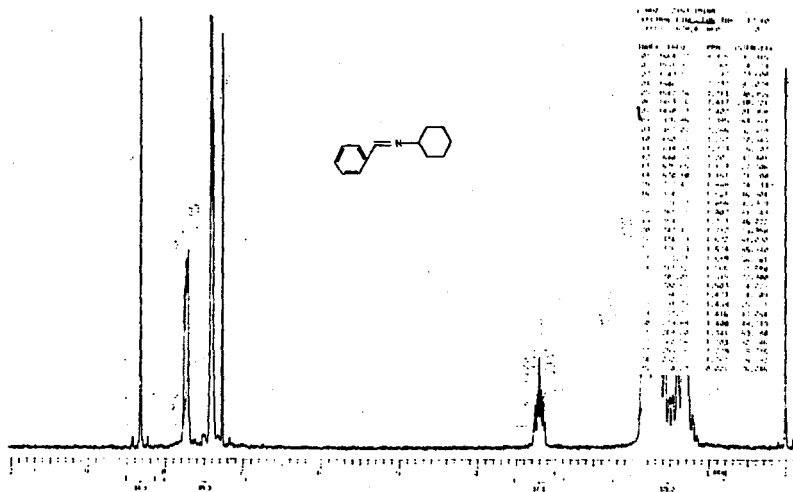


FALLA DE ORIGEN

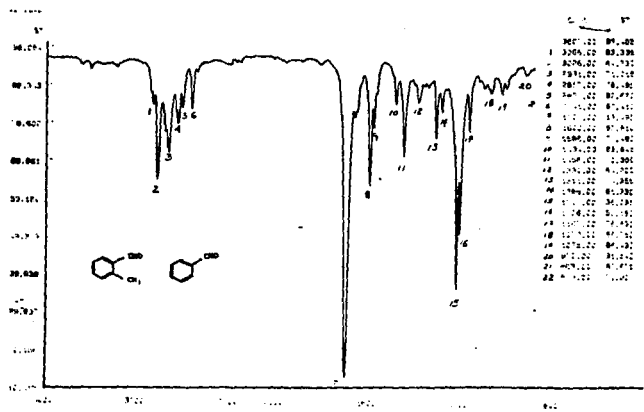
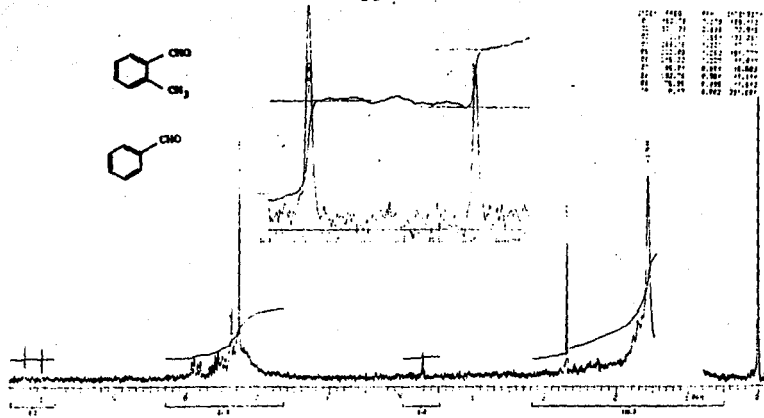


PEAKS OF INTEREST

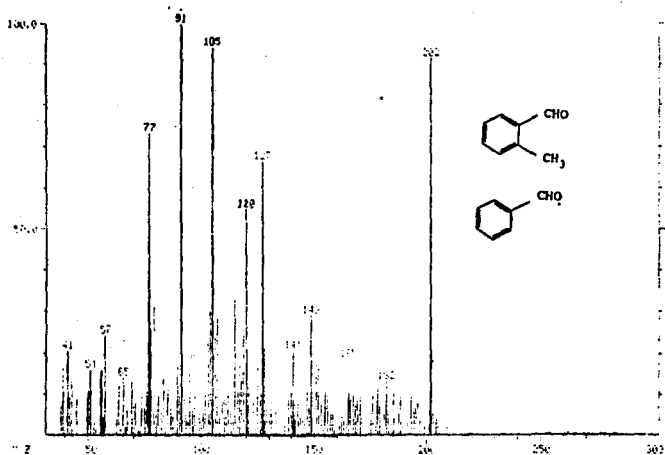
FALLA DE ORIGEN



50

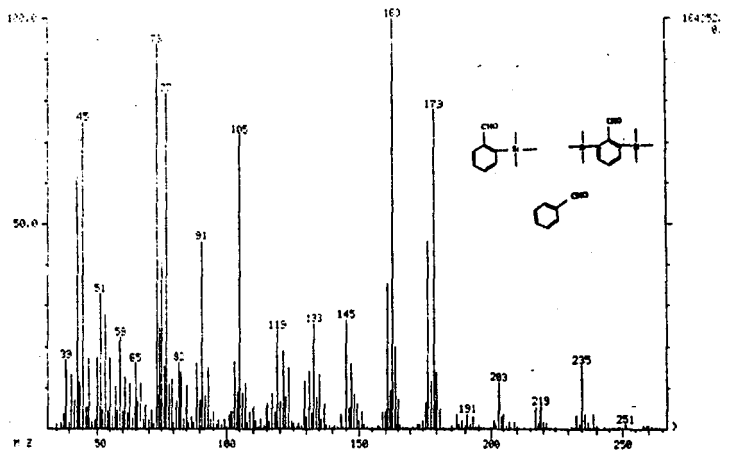
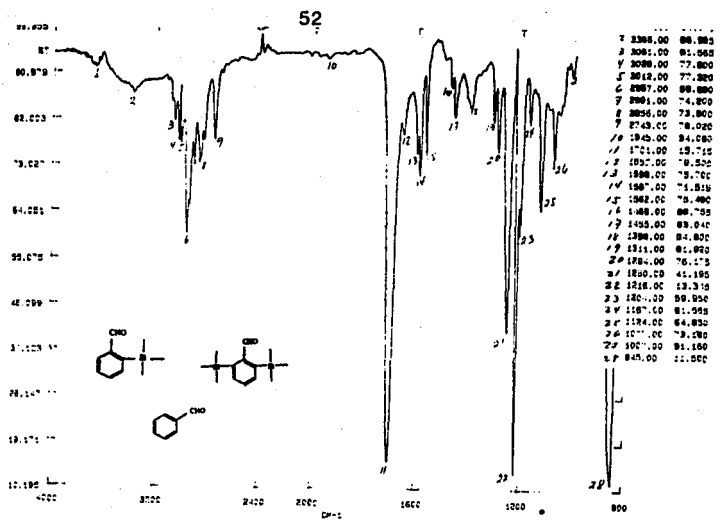


FALLA DE ORIGEN

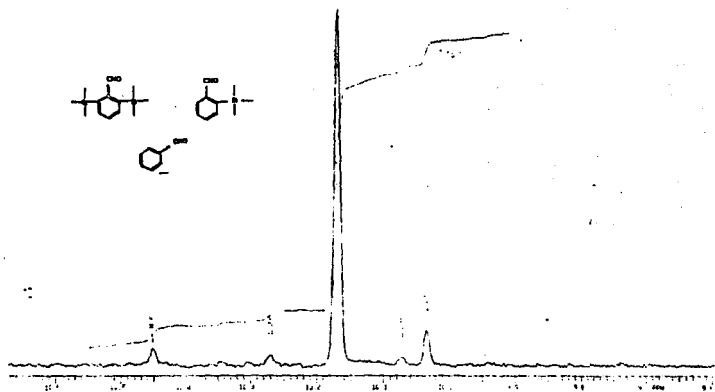
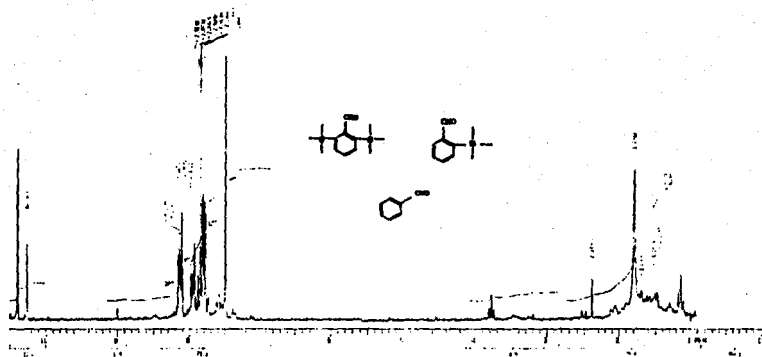


FALLA DE ORIGEN



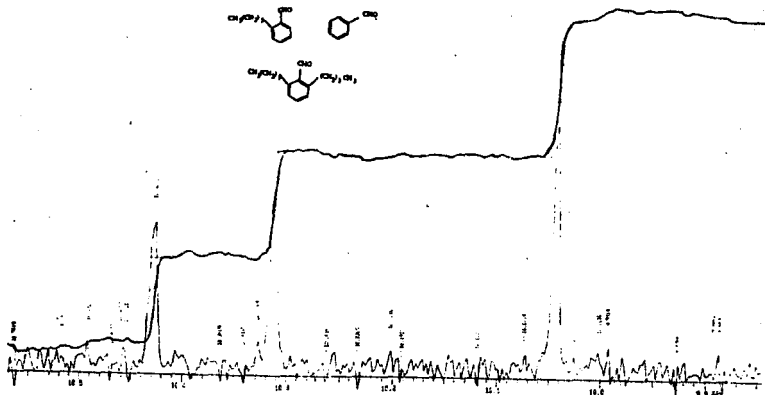
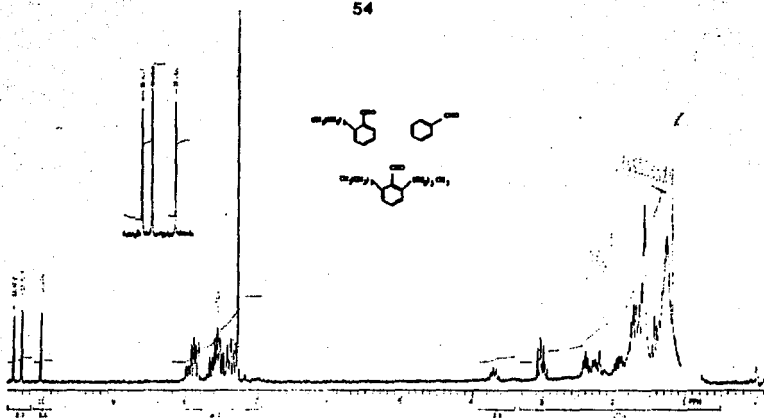


GALLA DE ORIGEN

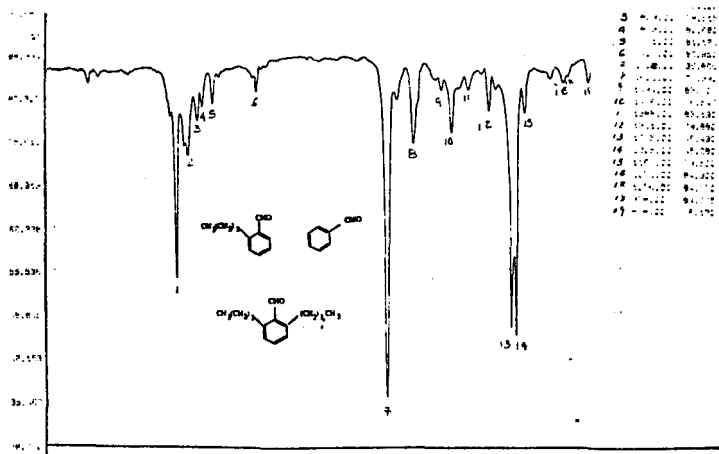
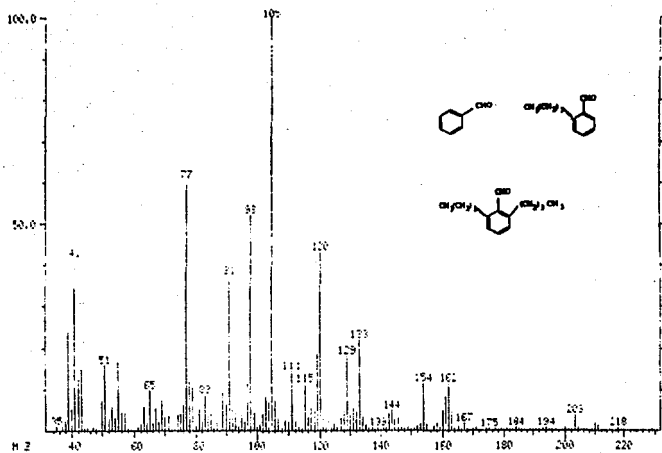


FALLA DE ORIGEN

54

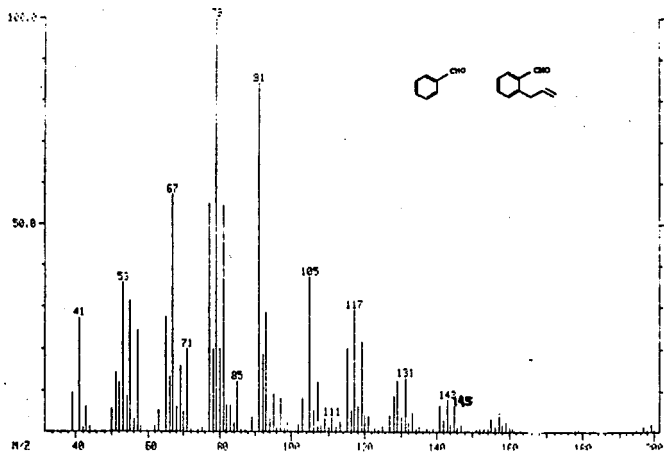
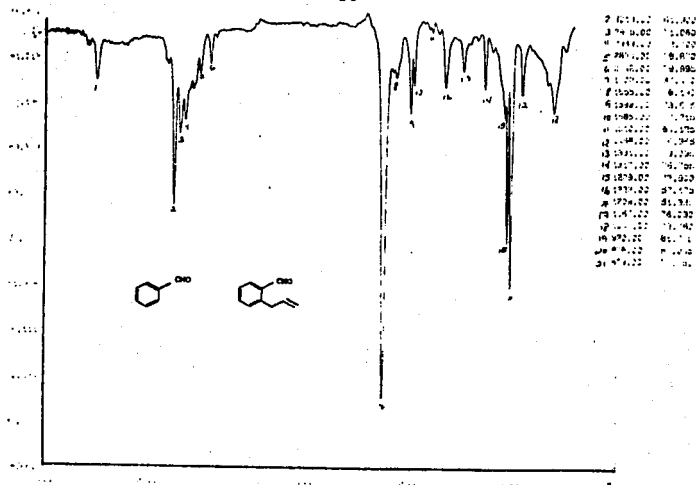


FALLA DE ORIGEN

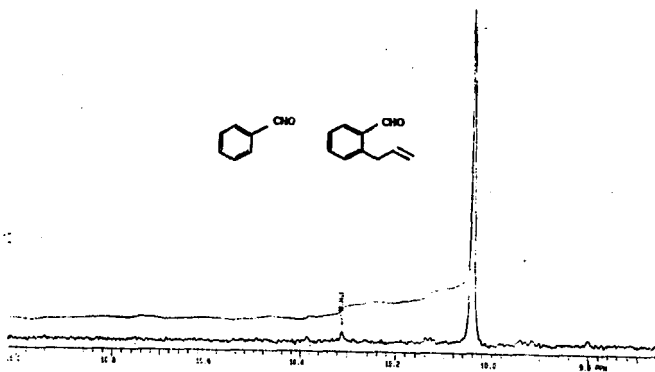
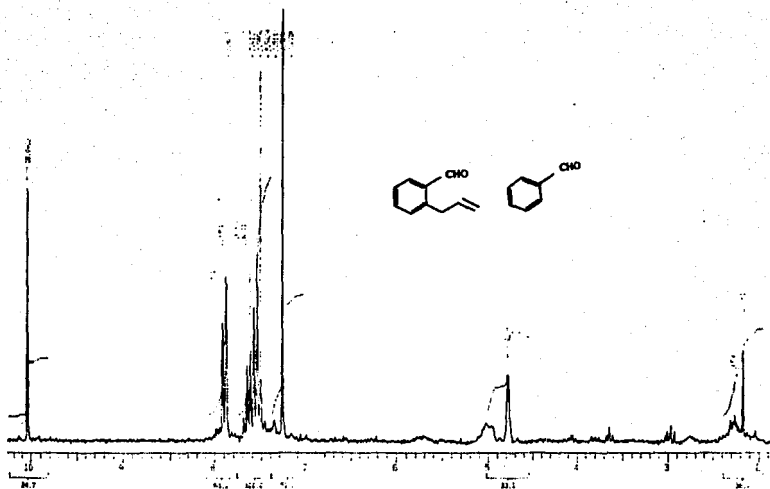


FALLA DE ORIGEN

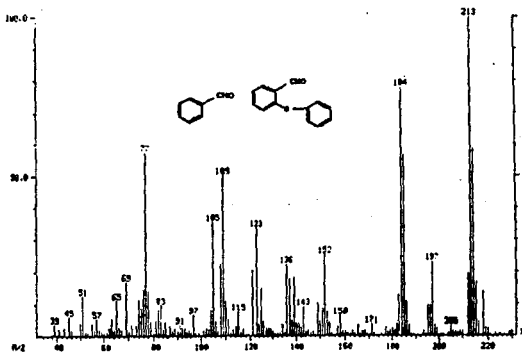
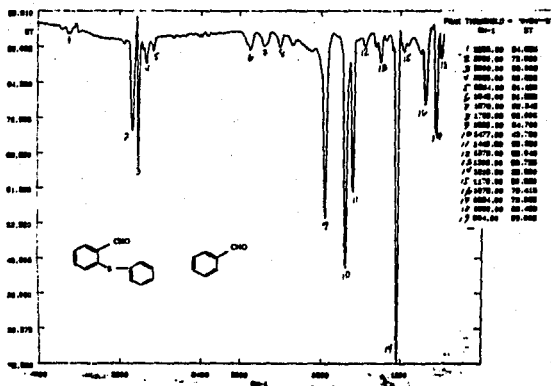
56



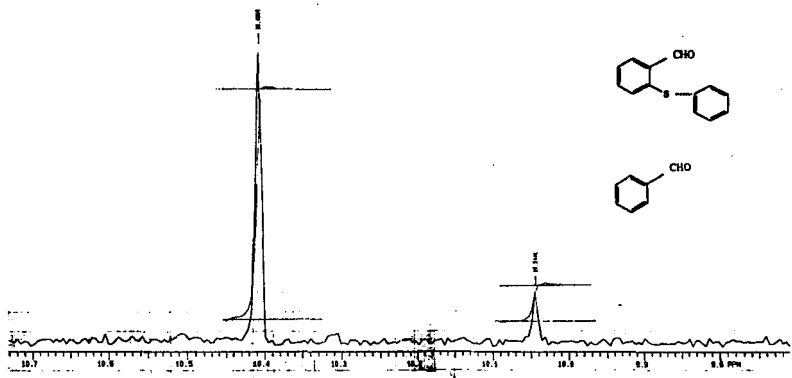
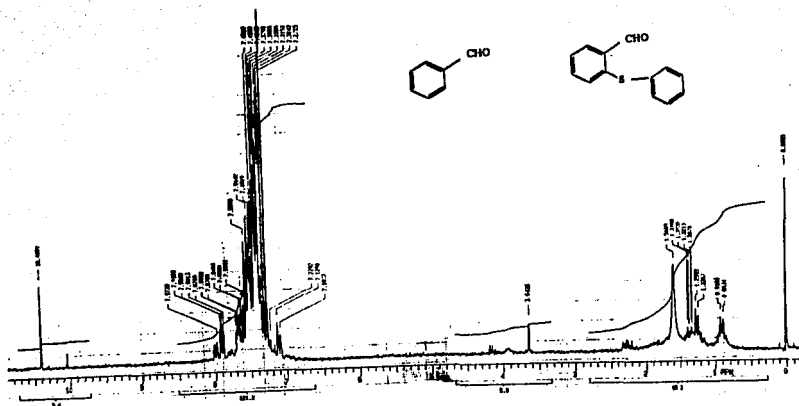
FALLA DE ORIGEN



FALLA DE ORIGEN



FALLA DE ORIGEN



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA  
ALLA DE ORIGEN



## BIBLIOGRAFIA

1. Jones, N. F.; Zinn, F. M.; Hauser, R.Ch. *J. Org. Chem.* 1963, 28, 663.
2. Vaulux, L.R.; Jones, N.F.; Hauser R. Ch. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 1387.
3. Gschwend, W. H.; Hamdan A. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 13, 2008.
4. Ziegler, E. F.; Flower, W. K.; *J. Org. Chem.* 1976, 41, 9, 1564.
5. Harris, D. T.; Roth, P. G. *J. Org. Chem.* 1979, 41, 9, 1564.
6. Watanabe, M.; Sahara, M.; Kubo, M.; Furukawa, S.; Billedeau, R. J. Snieckus, V. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 742.
7. Commins, L. D.; Brown, D. J. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 1078
8. Shinkai, S.; Inuzuka, K; Miyazaki, O.; Manabe, O. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 3442.
9. Liu, M. J.; Young, J. J.; Li, J. Y.; Sha, K. Ch. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 1120.
10. Eaton, E. P.; Daniel, G. R.; Casucci, D.; Cunkle, T. G. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1120.

11. Comins, L. D.; Brwn, D. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3730.
12. Flippin, A. L.; Muchowski, M. J.; Carter, S. D. *J. Org. Chem.* 1993 58, 2463.
13. Flippin, A. L.; Muchowski, M. J. *J. Org. Chem.* 1993 58, 2631
14. Ranade, C.A.; Mali, S. R.; Bhide, R.S.; Mehta, R.S.; *Synthesis* 1976 123.
15. Narashima, S. N.; Mali, S. R. *Synthesis* 1976, 123.
16. Parham, E. W.; Bradsher K. Ch. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 300
17. Beak, P.; Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 306.
18. Plaumann, P. H.; Keay, A. B.; Rodrigo, R. *Tet. Lett.* 1979, 51 4921.
19. Comins, L.D.; Brown, D.J.; Mantlo, B. N. *Tet. Lett.* 1982, 23, 3979.
20. Eaton, E. P.; Higuchi, H.; Millikan, R. *Tet. Lett.* 1987, 28, 1055.
21. Cha, S. J.; Lee Ch. J.; Lee, S. H.; Lee E. S.; Kim, M. J. *Tet. Lett.* 1991, 32, 6903.
22. Wai, S.J.; Williams, M.T.; Bamberger, L.D.; Fisher, E.T. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 6903.

23. Carling, W.R.; Leeson, D.P.; Smith, D.J.; Moyes, R.Ch. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 3397.
24. Mallan, M. J.; Bebb, M. J. *Chem. Rev* 1969, 69, 693.
25. Snieckus, V. *Chem. Rev* 1990, 90, 879.
26. Gullman, H.; Young, V. R. *J. Am Chem Soc.* 1934, 56, 1415.
27. Gullman, H.; Bebb, L. R. *J. Am Chem Soc.* 1939, 61, 109.
28. Gullman, H.; Melstrom, S. D. *J. Am Chem Soc.* 1948, 70, 4177.
29. Fraser, R. R.; Bresse, M.; Mansour, S. T.; *J. Am Chem Soc.* 1983, 105, 7790.
30. Gschwend, H.; Rodriguez, R. H. *Org. React.* 1979, 26, 1.
31. Wakafeld, J. B. *Organolithium Methods*; Academic Press: San Diego, 1990.
32. Rochow G.E.; Hurd, T.D.; Lewis, N.R. *The chemistry of Organometallic Compounds*; Jhon Willey: U.S.A., 1957.
33. March, J. *Advanced Organic Chemistry*; Jhon Willey: U.S.A., 1992.

34. Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen double bond*; Interscience Publishers: Great Britain, 1970.
35. Roberts D. J.; Caserio, C.M. *Basic Principles of Organic Chemistry*; Benjamin Inc.: New York, 1964.
36. Smith E. W. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 283.
37. Pri-Bar, I.; Buchman, O. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 4009.
38. Duff, C. J.; Furness, V. I. *J. Chem. soc.* 1951 1512.
39. Barton, H. D.; Steven, H. A. R.; Ley V. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1982, 2179.
40. Ariyoshi, K.; Aso, Y.; Otsubo, T.; *Chem. Lett*, 1984, 891.
41. Kaneda, K.; Kawanishi, Y.; Teranishi, S. *Chem. Lett*, 1984, 1481.
42. Kikukawa, K.; Totoki, T. Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.* 1984, 283