



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIOS SOBRE LA SINTESIS DE
3,4,5-TRIMETOXIBENZALDEHIDO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A

FERNANDO LEON CEDEÑO

MEXICO, D. F.

1983



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 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.

I N D I C E

I.- INTRODUCCION	1
II.- GENERALIDADES	4
II.1.- Aldehídos aromáticos	6
II.2.1.- Formación del grupo aldehído a partir de un grupo funcional ya existente	7
II.2.1.1.- Síntesis de aldehídos aromáticos por oxidación de metilos aromáticos.....	7
II.2.1.2.- Síntesis de aldehídos aromáticos a partir de compuestos halometilados.....	10
II.2.1.2.1.- Reacción de Sommelet.....	11
II.2.1.2.2.- Reacción de Krohnke.....	12
II.2.1.2.1.- Reacción de Kornblum y análogas.....	14
II.2.1.3.- Síntesis de aldehídos aromáticos por la oxidación de alcoholes bencílicos.....	15
II.2.1.3.1.- Oxidación con dióxido de manganeso.....	16
II.2.1.4.- Síntesis por hidrólisis de dihalometil- aromáticos.....	20
II.2.1.5.- Síntesis a partir de haloaromáticos.....	21
II.2.1.6.- Síntesis a partir de ácidos carboxílicos y sus derivados.....	24
II.2.1.6.1.- Reducción de Rosemund.....	24
II.2.1.6.2.- Hidrólisis de los compuestos de Reissert..	25
II.2.1.6.3.- Método de Sonn y Muller.....	28
II.2.1.6.4.- Método de Mc Fayden y Stevens.....	29
II.2.1.6.5.- Métodos por reducción con hidruros metálicos.....	31
II.2.1.6.5.1.- Reducciones de ácidos carboxílicos y sus derivados al grupo aldehído.....	34
a) Triterbutoxi-hidruro de litio y aluminio.....	35

(ii)

b) Hidruro de diisobutil aluminio.....	36
II.2.1.6.5.2.- Reducciones de ácidos carboxílicos y sus derivados al grupo alcohol.....	38
A) Reducciones con NaBH_4	38
Reducciones con LiBH_4	41
Reducciones con $\text{NaBH}_4 + \text{CdCl}_2$	43
Reducción de fosfonatos de acilo con NaBH_4	45
B) Reducciones con LiAlH_4	47
II.2.1.6.6.- Reducción catalítica de ácidos carboxílicos con ácido fórmico bajo presión.....	50
II.2.2.- Reacciones de formilación.....	52
II.2.2.1.- Reacción de Gatterman-Koch.....	52
II.2.2.2.- Formilación utilizando éteres de dicloro metil alquilo.....	54
II.2.2.3.- Reacción de Gatterman.....	55
II.2.2.4.- Formilación de Vilsmeier-Haack.....	57
II.2.2.5.- Reacción de Duff.....	59
II.2.2.6.- Reacción de Reimer-Tiemann.....	61
II.2.2.7.- Formilación selectiva de fenoles en la posición orto.....	63
II.2.2.8.- Formilación con acetona-cianohidrina.....	65
II.3.- Síntesis del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.....	67
a) A partir de vainillina.....	67
b) A partir de ácido gálico a través del cloruro de ácido correspondiente.....	68
c) A partir de ácido gálico a través del alcohol bencílico correspondiente y pos- terior oxidación del último.....	69

d) Por reducción del nitrilo al aldehído correspondiente.....	70
e) A partir del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico..	71
f) A partir de la 3,4,5-trimetoxi anilina.....	74
III.- DISCUSION Y RESULTADOS.....	75
III.1.- Esquema sintético propuesto.....	75
III.2.- Explicaciones al esquema sintético y resultados obtenidos.....	76
IV.- PARTE EXPERIMENTAL.....	90
IV.- Metilación del ácido gálico para formar el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (VI).....	90
IV.2.- Preparación del 3,4,5-trimetoxibenzoato de etilo (IV) a partir del compuesto (VI).....	91
IV.3.- Obtención del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (VIII) a partir del compuesto (IV).....	93
IV.3.1.- Por reducción de LiAlH_4	93
IV.3.2.- Por reducción con DIBAL-H.....	93
IV.3.3.- Reducción con Borohidruros.....	95
IV.4.- Obtención del cloruro de 3,4,5-benzofilo (VII) a partir del ácido (VI) con SOCl_2	96
IV.5.- Obtención del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (VIII) a partir del cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzofilo (VII) con NaBH_4	97
IV.6.- Obtención del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (X) a partir del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (VIII) por oxidación:	
IV.6.1.- Utilizando Br_2	97
IV.6.2.- Utilizando MnO_2	98
IV.6.3.- Utilizando NaClO	99

IV.7.- Obtención del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (X) a partir del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico (VII) y a través del dimetil-fosfona- to de 3,4,5-trimetoxibenzoflo (IX).....	100
IV.8.- Obtención del 3,5-dibromo-4-hidroxi-benzoato de metilo (II).....	101
V.- CONCLUSIONES.....	103
VI.- BIBLIOGRAFIA.....	195

I.- INTRODUCCION

Debido al momento de crisis económica por el que México atraviesa, en el cual la falta de divisas para poder adquirir en el extranjero los insumos necesarios para el mantenimiento de la planta industrial va a determinar en parte el desarrollo económico del País, es necesario que se impulse el crecimiento en la producción de estos insumos con los recursos propios del mismo. En el caso específico de las materias primas que necesita la industria Nacional, es de vital importancia llevar a cabo un estudio cuidadoso y ver cuales de estas se pueden producir --- aquí, evitando con ello el depender del extranjero para que la industria funcione.

Para esto México necesita desarrollar una infraestructura tal que le permita producir dichos insumos. La Universidad Nacional Autónoma de México, ha estado desarrollando programas de apoyo para favorecer el crecimiento de dicha infraestructura.- Como parte de estos programas, en la Facultad de Química se ha impulsado la interacción entre la Industria y la comunidad académica, con lo cual se pretende desarrollar los procesos por los cuales se produzcan las materias primas que necesita la primera para su funcionamiento, en base a las substancias químicas disponibles en el País.

Por esto, el Químico, como todo profesionista vin-

culado con la sociedad y conciente de su papel ante ésta, es la persona que lo debe llevar a cabo y lo está logrando lentamente. Recordemos que en su ejercicio profesional, el Químico se dedica a la investigación y al desarrollo de los procesos en que se verifican cambios en la estructura de la materia¹. La investigación científica aludida se ha dividido en Básica y Aplicada, las cuales se diferencian únicamente en los objetivos que persiguen. Una característica de la investigación Básica es que ésta se desarrolla preferentemente en las instituciones de Educación Superior. Pero como ahora la situación del País lo requiere, es deseable llevar a cabo un cambio en éste sentido, dando ahora prioridad a la investigación aplicada, o sea la que tiene por objetivo el aprovechamiento integral de las materias primas que el País posee para producir así los insumos que la Industria requiere, y como resultado de esto, reducir la dependencia tecnológica actual. Sin embargo, es necesaria una interrelación entre la investigación Básica y la Aplicada para conseguir dicho fin.

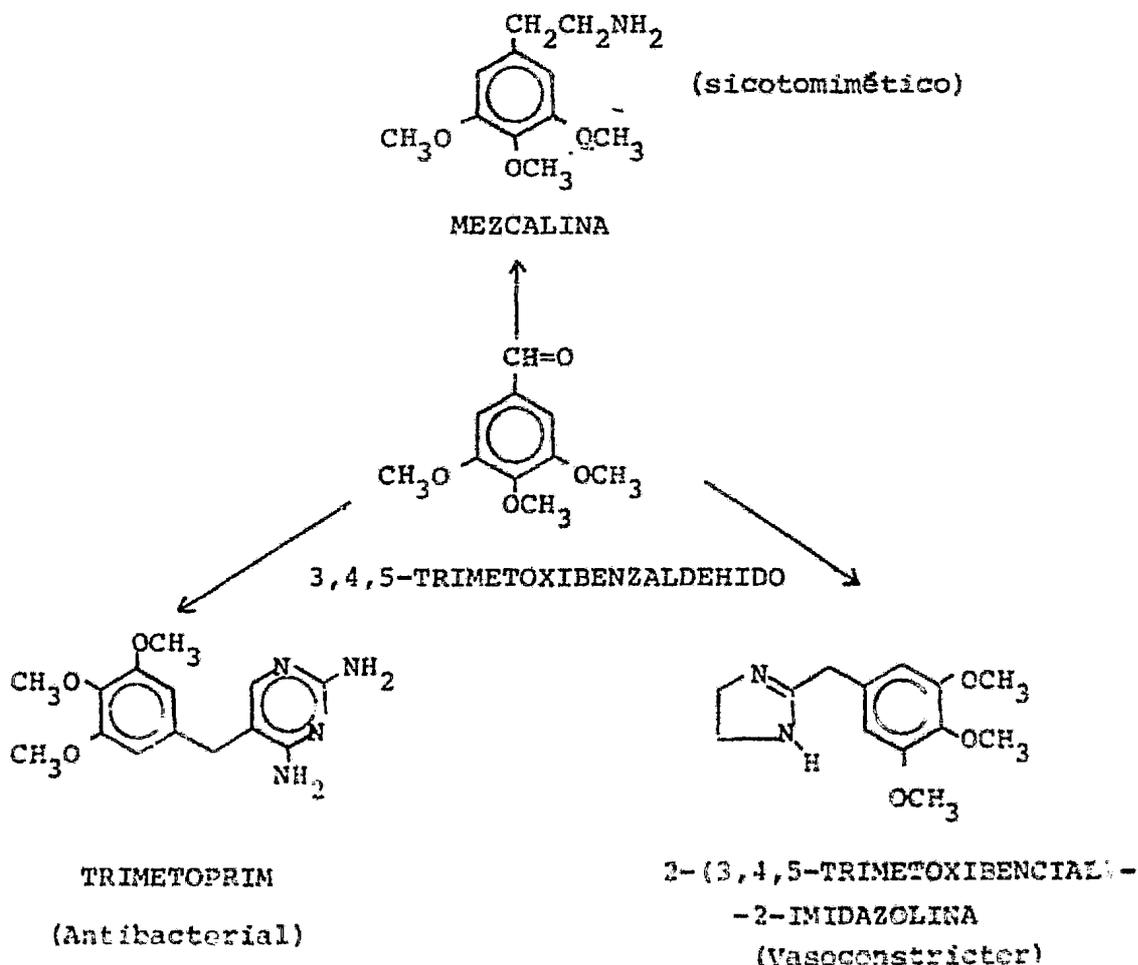
Con todo esto en mente, de esta tesis, es el de obtener el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, a partir de materias primas mexicanas. Esto se llevó a cabo en la sección de Química Experimental Aplicada de la División de Estudios Profesionales y en el Departamento de Química Orgánica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, en donde se intenta desarrollar la investigación aplicada para producir las materias primas ya mencionadas.-

El hecho de haber escogido el 3,4,5-trimetoxiben--

zaldehído, radica en que ésta substancia es un intermediario con importancia comercial para producir ciertos productos farmacéuticos, como se puede ver en la figura I.1.

Como es de suponerse, este aldehído no se produce en el País, por lo que en esta tesis se estudian las diferentes vías sintéticas por las que se puede obtener, tanto -- las ya informadas para este aldehído en especial, como otras en las que se adaptan reacciones generales para la obtención de aldehídos al caso particular del 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.

ESQUEMA I.1



II.- GENERALIDADES.-

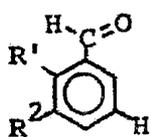
II.1.- ALDEHIDOS AROMATICOS. ²

La química de los aldehídos aromáticos, tiene mucha similitud con la de los aldehídos alifáticos, pero hay aspectos adicionales muy importantes. Dentro de éstos, están los numerosos métodos de introducción del grupo formilo en el anillo aromático.

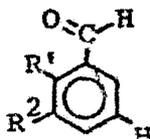
Otro aspecto es el tipo de reacción, ya que los aldehídos aromáticos, a diferencia de los alifáticos, no se pueden enolizar, pero sí se forma un carbanión adyacente al anillo aromático, éste se estabiliza por resonancia con dicho anillo. Este factor es importante en la condensación benzoinica y en reacciones similares. Sin embargo, la mayor parte de la química de los aldehídos aromáticos, como la de los aldehídos alifáticos, resulta del ataque nucleofílico en el átomo de carbono del grupo carbonilo. La adición de nucleófilos a los carbonilos aromáticos, está menos favorecida que en el caso de los carbonilos alifáticos, ya que hay una gran pérdida en la energía de resonancia al convertir un carbono trigonal, donde un orbital π se traslapa entre el grupo carbonilo C=O y el anillo aromático, a una especie tetrahédrica. Sin embargo, en la deshidratación de dicho intermediario resultante para formar un doble enlace, el proceso global puede ser exotérmico y bajo las condiciones apropiadas, la reacción puede llevarse a cabo en su

totalidad. La síntesis de derivados tales como oximas, hidrazonas, semicarbazonas, bases de Schiff, etc., y las condensaciones con grupos metilenos activos tales como las reacciones de Perkin y Claisen-Schmidt, son ejemplos de estos procesos de adición=eliminación.

Las propiedades espectroscópicas de los aldehídos aromáticos, difieren solo en aspectos menores de los aldehídos alifáticos. En el espectro vibracional, el alargamiento del carbonilo cambia de $\sim 1740-1725 \text{ cm}^{-1}$ para los aldehídos alifáticos, a $1708-1680 \text{ cm}^{-1}$ para los aldehídos aromáticos, siendo de mayor longitud de onda cuando están presentes sustituyentes en la posición orto (como $-\text{OH}$, NH_2-). En el espectro infrarrojo de los aldehídos sustituidos en las posiciones orto y meta, es posible detectar, en algunos casos y bajo ciertas condiciones, posibles conformaciones (1) y (2). Por razones estéricas, el orto-bromobenzaldehído existe completamente en la conformación (1) ($\text{R}^1=\text{Br}$, $\text{R}^2=\text{H}$) a temperatura ambiente.



(1)



(2)

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno de los aldehídos aromáticos, los desplazamientos químicos del protón aldehídico, se ven afectados por dos factores contrastantes:

- a) El efecto de desprotección del anillo aromático, y.
- b) El efecto conjunto de protección de un incremento en la densidad electrónica del átomo de carbono carbonílico.

El efecto de desprotección predomina, así que los protones aldehídicos aromáticos aparecen a campo más bajo que los alifáticos ($\delta=9.65-11.5$). Los sustituyentes que atraen electrones en el anillo aromático, aumentan esta desprotección. Para aldehídos orto-sustituídos, el protón aldehídico aparece a campo más bajo, debido posiblemente a que el grupo formilo puede ser forzado a salir del plano y el efecto de desprotección por conjugación es disminuido. En los aldehídos aromáticos 2,6-disustituídos, este efecto está particularmente marcado.

II.2.- SINTESIS DE ALDEHIDOS AROMATICOS.

La síntesis de los aldehídos son más diversas y extensas que las de otros grupos funcionales, con excepción de las cetonas y de las aminas. Esto se debe a varias razones:

- a) Al encontrarse el grupo aldehído en estado de oxidación intermedio entre los grupos funcionales oxigenados RCO_2H y RCH_2OH , puede prepararse por métodos que involucren oxidaciones o reducciones.
- b) Debido a la gran cantidad de reacciones que pueden efectuarse sobre el grupo aldehído, éste se utiliza como intermedio en síntesis más complejas, además de que es un verdadero reto el obtenerlo como tal, por su reactividad y labilidad.

Es posible agrupar la síntesis de los aldehídos aromáticos según el tipo de reacción involucrada:

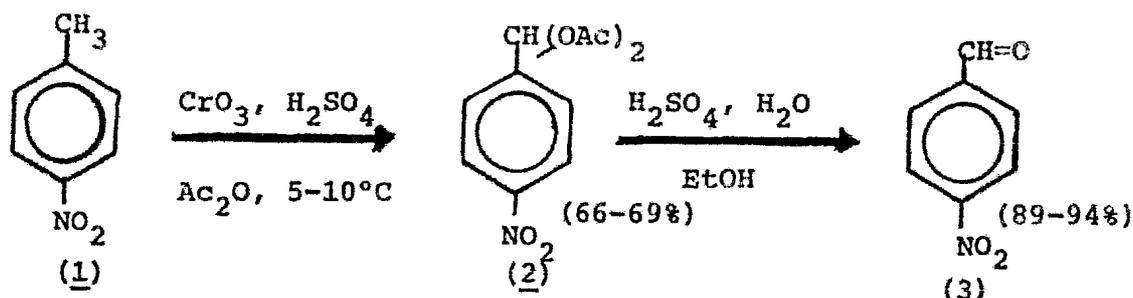
II.2.1.- Formando el grupo aldehído a partir de un grupo funcional ya existente en la molécula de partida.

II.2.2.- Por la introducción directa del grupo formilo en el anillo aromático.

II.2.1.1.- Síntesis de aldehídos aromáticos por oxidación de metilos aromáticos.

La síntesis de aldehídos aromáticos a partir de los compuestos aromáticos con sustituyentes metilo, se acompaña normalmente por la oxidación con compuestos de cromo o manganeso. El trióxido de cromo en anhídrido acético, es un excelente reactivo para la oxidación de nitro o ciano toluenos a los aldehídos correspondientes. La posterior oxidación al ácido se previene por la formación del diacetato como un intermediario², el cual es estable a las condiciones de la reacción. La hidrólisis en etanol acuoso da el aldehído en buen rendimiento (esquema II.1)^{3,4}

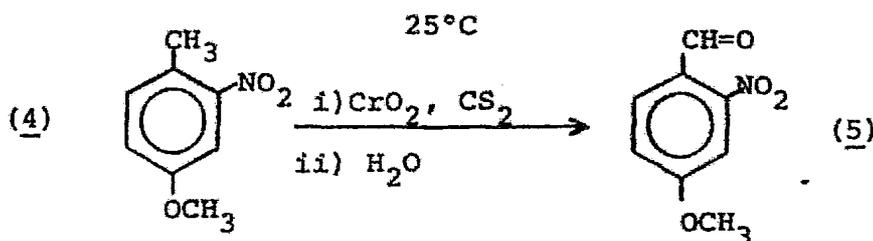
ESQUEMA II.1



Una transformación similar, la cual se efectúa utilizando cloruro de cromilo como agente oxidante, se conoce como la reacción de Etard⁵ (esquema II.2). La reacción se lleva

a cabo usando disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono o cloroformo como disolvente y dos moles de cloruro de cromilo por cada mol de materia prima. Inicialmente se separa un precipitado, el cual contiene dos átomos de cromo por molécula de hidrocarburo, del cual se obtiene el aldehído por tratamiento con agua. La reacción de Etard se aplica a la síntesis de aldehídos aromáticos conteniendo sustituyentes nitro, halógeno, alcoholóxidos y alquilos diferentes al grupo metilo.

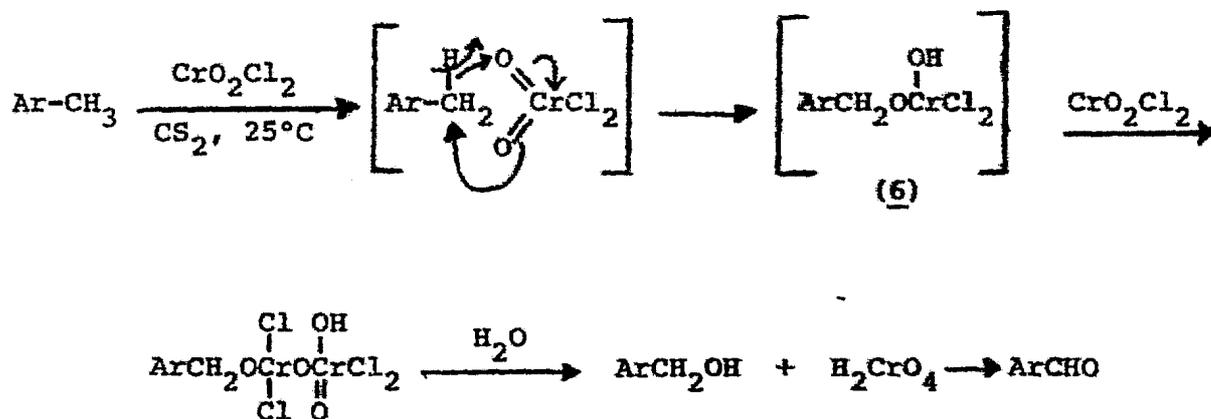
ESQUEMA II.2



El mecanismo detallado de la reacción, ha sido objeto de mucha controversia⁶, pero la mayor parte de los datos se pueden acomodar según el esquema II.3. La etapa determinante de la velocidad de la reacción, es la ruptura del enlace carbono-hidrógeno, lo cual ha sido demostrado por estudios con deuterio⁷. Esta ruptura ocurre a través de un estado de transición cíclico; ésta etapa lenta produce un intermediario (6), el cual reacciona inmediatamente con otra molécula de cloruro de cromilo, dando el aducto 1:2. Este complejo precipita y puede ser separado y examinado espectroscópicamente. La etapa de hidrólisis -- da el alcohol, el cual es oxidado inmediatamente al aldehído en-

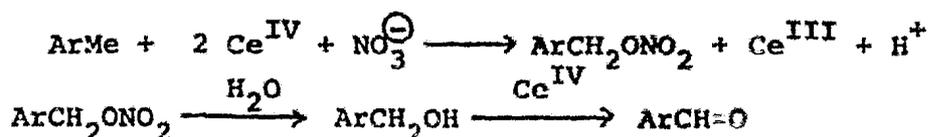
la mayoría de los casos; en presencia de dióxido de azufre como agente reductor, el alcohol ha sido separado ocasionalmente⁸.

ESQUEMA II.3



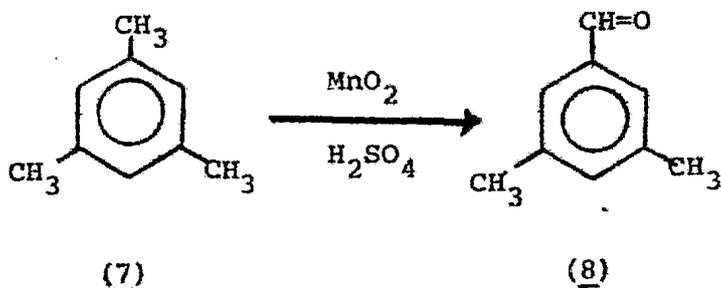
Recientemente ha sido utilizado el nitrato cérico amoniacal como agente oxidante para llevar a cabo la transformación $\text{ArCH}_3 \rightarrow \text{ArCHO}$ bajo condiciones suaves (HNO_3 3.5 N, de 40 a 80°C ., y de 1 a 2 h), para dar altos rendimientos (de 90 a 100%)⁹. Aunque los detalles exactos no son claros, el mecanismo es semejante al mostrado en el esquema II.4, el cual involucra la formación inicial de un ester de nitrato, la hidrólisis de éste al alcohol y la oxidación por una segunda molecula de nitrato cérico amoniacal¹⁰; la oxidación de alcoholes bencílicos a aldehidos, -- usando éste reactivo, está bien documentada. En ciertos casos -- los intermediarios de esteres de nitratos han sido aislados.

ESQUEMA II.4



Existen en la literatura pocos ejemplos sobre el uso del dióxido de manganeso como agente oxidante en reacciones similares a las anteriores¹¹, una de las cuales se ilustra en el esquema II.5

ESQUEMA II.5



Hay métodos indirectos para convertir grupos metilo aromáticos a aldehídos, los cuales involucran la halogenación para dar compuestos tanto halometilados como di-halometilados. Estos compuestos se discuten en las secciones II.2.1.2 y - II.2.1.4.

II.2.1.2.- Síntesis de aldehídos aromáticos a partir de compuestos halometilados.-

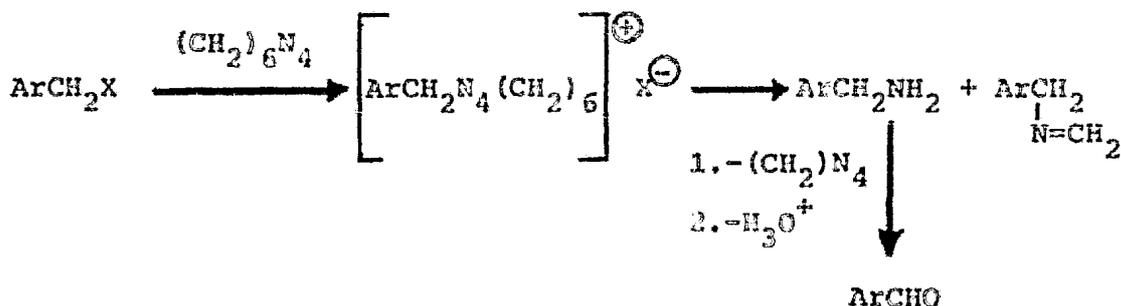
Este grupo de métodos sintéticos representa una - clase importante de reacciones, ya que los compuestos aromáticos halometilados son materiales de partida que se pueden obtener - fácilmente y que son formados tanto por la halogenación de metilos aromáticos (v.g. utilizando N-halosuccinimidias) o por la halo metilación directa (v.g. utilizando formaldehído-ácido clorhídrico). Los métodos antiguos para convertir $\text{CH}_2\text{X} \rightarrow \text{CHO}$, tales como los procesos de Sommelet¹² y Krohnke¹³, son indirectos, pero-

dan buenos rendimientos globales. La ventaja práctica de estos métodos indirectos, es que no hay necesidad de purificar los materiales halometilados de partida que son lacrimógenos, inestables y frecuentemente carcinogénicos, ya que la primera etapa produce una sal cristalina (hexaminio o piridinio, respectivamente), la cual es fácil de purificar. Sin embargo, recientemente se han usado reactivos oxidantes específicos (v.g. Me_2SO , $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$, K_2CrO_4), para efectuar la transformación indicada.

II.2.1.2.1.- Reacción de Sommelet¹².

La reacción de Sommelet es el proceso por el cual los aldehídos se forman a partir de haluros de bencilo por la acción de la hexametilentetramina (hexamina). La reacción procede a través de la sal de hexaminio, la cual puede ser aislada si se requiere. Las sales son hidrolizadas a bencil aminas, las cuales bajo las condiciones de reacción (exceso de hexamina), son oxidadas a las iminas; después de la hidrólisis ácida de la imina, los aldehídos se producen en buenos rendimientos (esquema II.6).

ESQUEMA II.6



La etapa de oxidación ha sido examinada con deta-

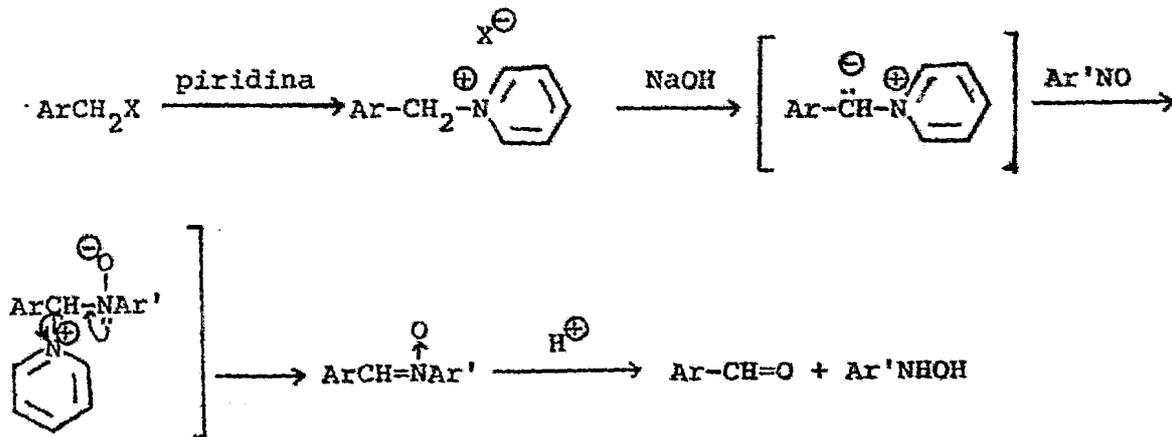
lle y se ha demostrado que la hexamina presenta funciones como el metileno derivado de amoniaco ($\text{CH}_2=\text{NH}$), y que es éste el que oxida a la bencil amina para formar la imina y la metil -- amina.

La reacción de Sommelet es aplicable a la síntesis de una amplia variedad de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos, usualmente en rendimientos del 50 al 80%. Las limitaciones son que al menos una posición orto debe estar vacante; la presencia de dos sustituyentes que atraigan electrones fuertemente impide la reacción; normalmente los aldehídos fenólicos, no pueden ser sintetizados a menos que sustituyentes atractores de electrones estén presentes, v.g. el nitro hidroxibenzoaldehído puede prepararse por éste método. Los aldehídos fenólicos también pueden prepararse a través de la reacción de Duff (ver sección II.2.2.5.).

II.2.1.2.2.- Reacción de Krohnke¹³.

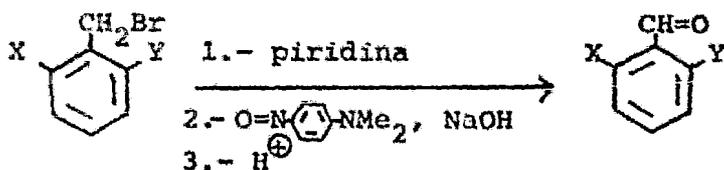
La reacción de Krohnke involucra la formación de una sal de amonio cuaternaria del derivado halometílico con la piridina, seguida por la condensación con la nitroso dimetil -- anilina catalizada con base, lo cual da lugar a una nitrona; -- subsecuentemente la hidrólisis ácida da el aldehído (esquema -- II.7).

ESQUEMA II.7



Aunque ésta parezca ser una ruta larga, en la práctica es muy conveniente, ya que requiere de condiciones suaves, dá buenos rendimientos (50-80%) y tiene una aplicación muy amplia, no solo en la síntesis de aldehídos aromáticos, sino también en los aldehídos insaturados y los α -cetoácidos. Es aconsejable para la síntesis de aldehídos 2,6-disustituídos (esquema II.8)¹⁴, aldehídos aromáticos con grupos nitro (esquema II.8)¹⁵ y aldehídos muy lábiles.

ESQUEMA II.8



SUSTITUYENTES

RENDIMIENTO (%)

X = Cl, Y = NO₂

75

X = Br, Y = NO₂

79

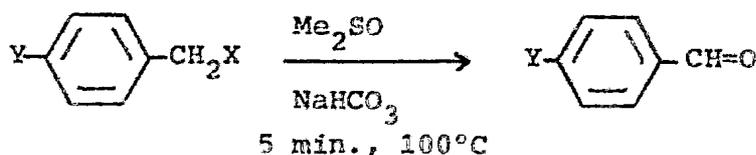
X = Y = NO₂

58

II.2.1.2.3.- Reacción de Kornblum y análogas.-

La reacción de haluros de bencilo y para toluensulfonatos de bencilo, con compuestos polares que contienen átomos de oxígeno nucleofílicos, da lugar a la formación de sales intermeditarias inestables, las cuales en presencia de una base suave, se rompen y forman aldehídos. La oxidación de Kornblum¹⁶, utilizando dimetilsulfóxido, da excelentes resultados con bromuros bencílicos y p-toluensulfonatos (esquema II.9).

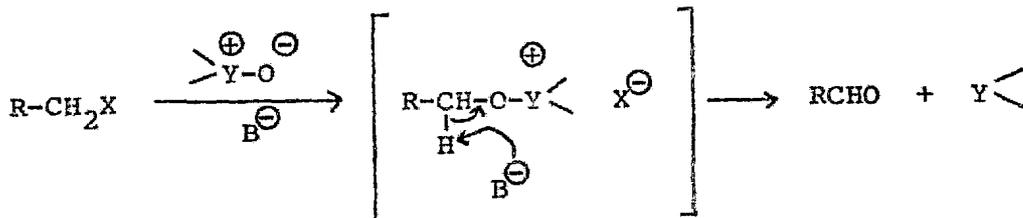
ESQUEMA II.9



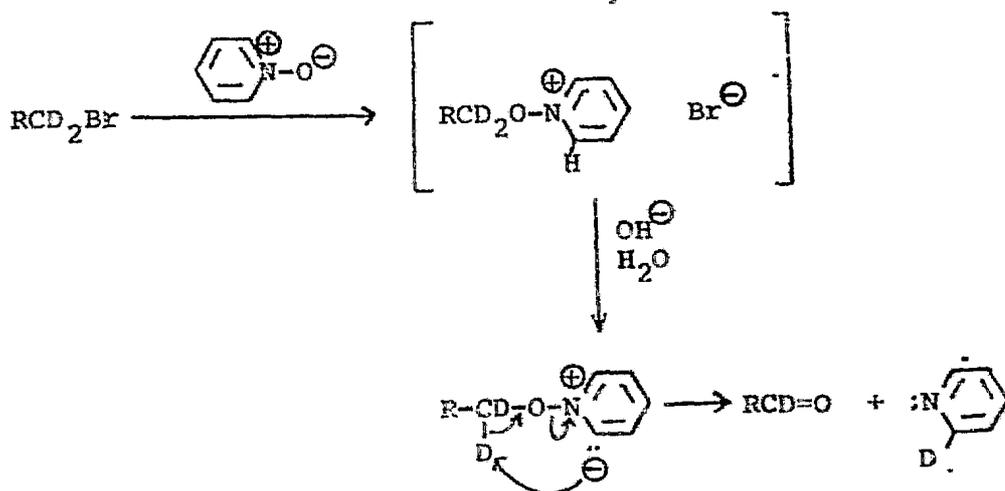
X = Br,	Y = Br	76%
X = Br,	Y = Me	65%
X = Br,	Y = NO ₂	76%
X = OTs,	Y = Br ²	65%
X = OTs,	Y = Me	74%
X = OTs,	Y = NO ₂	84%

La piridina o los N-óxidos de la trietilamina¹⁷, también han sido usados como oxidantes, Los mecanismos de todos estos procesos, son muy similares (esquema II.10), sin embargo, en el caso de las oxidaciones con el N-óxido de la piridina, se ha demostrado que la etapa de la eliminación ocurre a través del proceso cíclico que se describe en el esquema II.11, por estudios de marcaje con deuterio. Por lo tanto es probable que la oxidación de Kornblum también involucre una etapa de eliminación cíclica.

ESQUEMA II.10



ESQUEMA II.11



II.2.1.3.- Síntesis de aldehídos aromáticos por la oxidación de alcoholes bencílicos.

Los aldehídos aromáticos también son preparados fácilmente por la oxidación de alcoholes bencílicos (ArCH_2OH), pero puesto que estos usualmente se obtienen de los haluros correspondientes (ArCH_2Cl) o ésteres (ArCO_2R), el método tiene un limitado valor sintético. Un vasto número de agentes oxidantes llevan a cabo la transformación, siendo los más eficaces el ---

Dióxido de Manganeso (MnO_2)²³, el reactivo de Collins¹⁸ (un complejo piridina-trióxido de cromo), la dicloro-diciano benzoquinona (DDQ)¹⁹, y varios reactivos inorgánicos adsorbidos en soportes insolubles. Estos incluyen carbonato de plata en celita²⁰, ácido crómico en resinas de intercambio iónico²¹ o en grafito y permanganato de potasio en malla molecular²². Es to en contraste con el permanganato de potasio acuoso, que produce el ácido carboxílico. En todos los casos, se informan altos rendimientos (más del 80%) y los productos obtenidos tuvieron muy poco ácido como subproducto.

II.2.1.3.1.- Oxidación con MnO_2 ²³.-

El dióxido de manganeso ha sido empleado extensamente en reacciones de oxidación de varios tipos. Ha sido usado para oxidar alcoholes alifáticos y bencfáticos, fenoles, tioles, disulfuros y diversos materiales nitrogenados.²³

Se reconocen dos tipos de dióxido de manganeso²⁴: el dióxido de manganeso ordinario, comercial y el dióxido de manganeso activo. La diferencia entre uno y otro es el contenido de agua, ya que el comercial llega a tener alrededor de 5% de agua de hidratación y el último no.

Existen diferentes métodos para obtener el dióxido de manganeso activo. Harfenist, et. al.²⁴ informan la síntesis de dos tipos de dióxido de manganeso: el preparado calentando una sal manganosa, tal como carbonato o el oxalato, alrededor

de 220 y 280°C en aire (llamado "MnO₂A"), el cual oxidará alcoholes bencílicos a aldehídos, con un buen rendimiento en general. Cuando el dióxido de manganeso preparado por el método anterior se lava con ácido nítrico diluido, después con ácido concentrado y por último vuelto a secar, se obtiene el llamado "MnO₂B", el cual es mas activo, por lo que da mejores -- rendimientos de aldehídos aromáticos (ver tabla 1).

TABLA 1

OXIDACION DE ALCOHOL BENCILICO A BENZALDEHIDO

TIPO DE MnO ₂	DISOLVENTE	TIEMPO (h)	% DE ALDEHIDO
A	Eter	94	54
B	Eter	137	74
B	Eter	24	60

La tabla 2 da los rendimientos de varios aldehídos de arilo. La oxidación de alcoholes que poseen sustituyentes tan diferentes electronicamente como el hidroxilo y el nitro, se lleva a cabo en buenos rendimientos.

TABLA 2

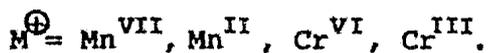
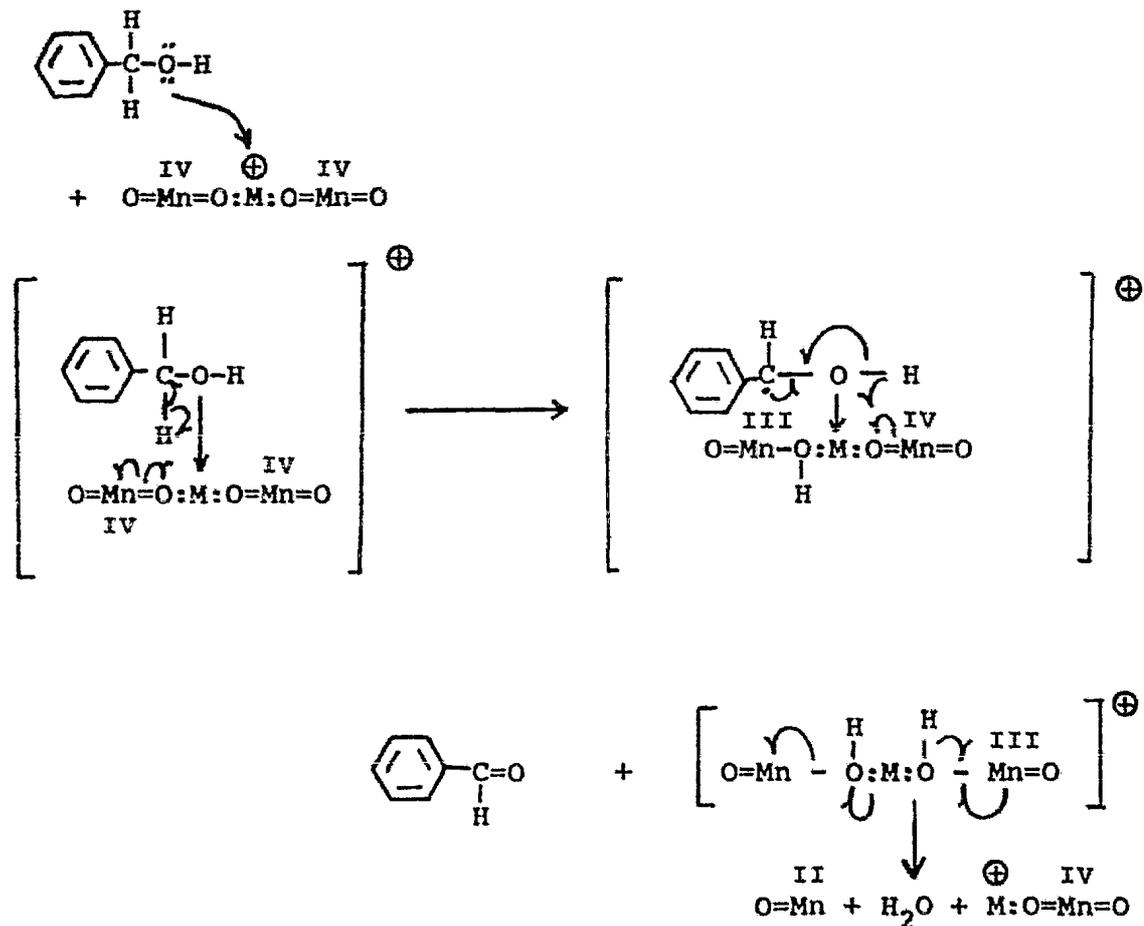
OXIDACION DE ALGUNOS ALCOHOLES BENCILICOS

ALCOHOL	TIPO DE MnO ₂	ALDEHIDO OBTENIDO	TIEMPO	% DE AL-DEHIDO.
o-OH-bencílico	A	o-OH-benzaldehído	47	59
o-OH-bencílico	B	o-OH-benzaldehído	93	88
p-NO ₂ -bencílico	A	p-NO ₂ -benzaldehído	89	74
p-NO ₂ -bencílico	B	p-NO ₂ -benzaldehído	93	85

electrones del alcohol, y que estos sitios activos son necesarios para que la oxidación ocurra. Esto está a favor de la variación del poder oxidante del MnO_2 preparado por métodos de precipitación, bajo condiciones diferentes o por procesos de ignición.

En base a esto, Gritter, et. al.²³ sugieren otro mecanismo de reacción (esquema II.13).

ESQUEMA II.13

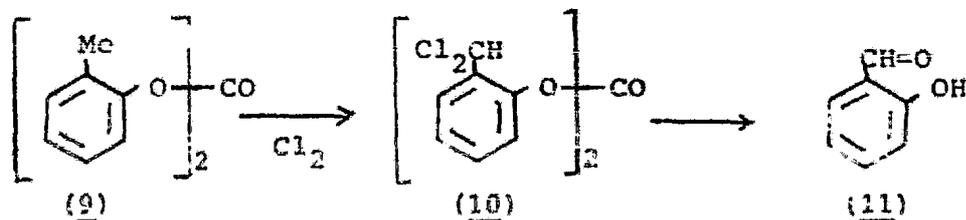


II.2.1.4.- Síntesis por hidrólisis de dihalometilaresomáticos.-

Esta ruta sintética es principalmente de importancia industrial para la manufactura de benzaldehído, aunque éste método ha sido reemplazado por el método de oxidación directa en fase vapor del tolueno. El tolueno es clorado fácilmente en la cadena lateral a temperaturas altas utilizando luz U.V. para iniciar el proceso por radicales libres, terminando la reacción después que dos moles de cloro han sido consumidas. Los subproductos son cloruro de bencilo (PhCH_2Cl) y tricloruro de bencilo (PhCCl_3). El producto principal, cloruro de benzal (PhCHCl_2), es hidrolizado fácilmente a benzaldehído, usando -- tanto álcali acuoso como ácido sulfúrico.

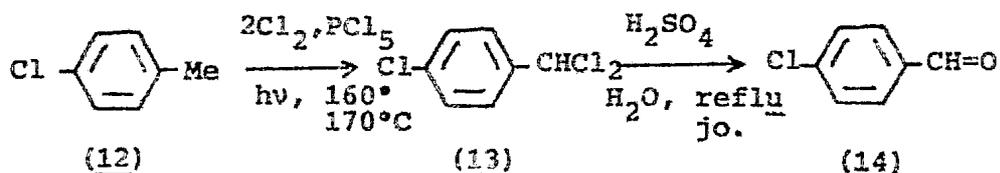
La manufactura de orto-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído) por el proceso de Raschig, en el cual el carbonato o el fosfato de o-cresol son clorados a temperaturas altas y la hidrólisis del tetracloruro resultante da buenos rendimientos del aldehído (esquema II.14); sin embargo, el aldehído manufacturado por esta ruta tiene un ligero olor desagradable y no es conveniente para usarlo en perfumería sin una purificación posterior.

ESQUEMA II.14



La bromación utilizando dos moles de bromo o N-bromo succinimida (NBS), es con frecuencia mas conveniente que otros métodos similares que han sido usados a escala de laboratorio (esquema II.15). Para núcleos aromáticos reactivos tales como compuestos aromáticos policíclicos o heterocíclicos, los cuales sufren sustitución nuclear con halógeno molecular, el uso de NBS es el método elegido. La hidrólisis de los dihalometil aromáticos con nitrato de plata acuoso, carbonato de calcio u oxalato de potasio, da altos rendimientos de aldehidos.

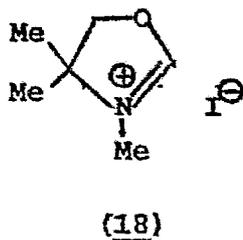
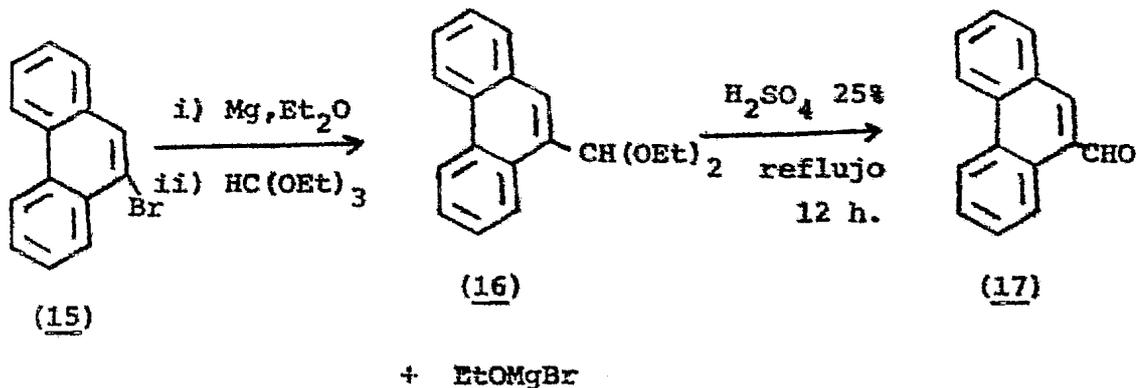
ESQUEMA II.15



II.2.1.5.- Síntesis a partir de haloaromáticos.-

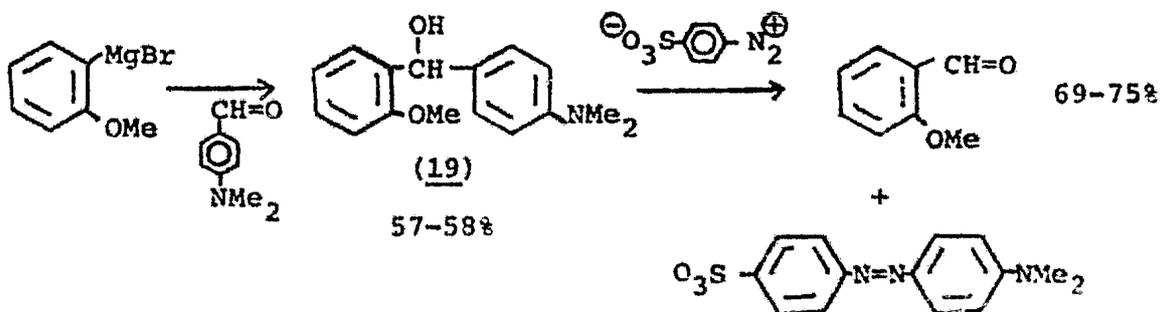
Aunque hay varios caminos para llevar a cabo la transformación $\text{Ar-Br} \rightarrow \text{ArCHO}$, la mayoría involucra la formación inicial de un organometálico tal como un aril-litio o un haluro de fenil magnesio, seguido por la reacción con un agente formilante tal como el formiato de etilo, ortoformiato de etilo (esquema II.16), N,N-dimetilformamida, yoduro de N-metil-oxazolonio (18)²⁹ o etoximetilenanilina³⁰. En un estudio comparativo, el último reactivo dió el mejor rendimiento de aldehidos.

ESQUEMA II.16

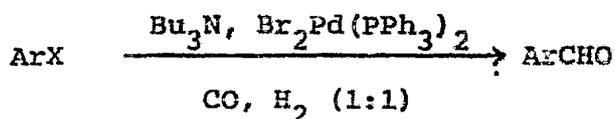


Un método interesante, el cual es más largo y dió rendimientos moderados, involucra la transferencia de un grupo formilo de un aldehído a otro (esquema II.17), a través de un alcohol intermediario (19), el último es roto regio selectivamente por una sal de diazonio, dando el aldehído.³¹

ESQUEMA II.17



Un método mas reciente³², específico para aldehídos aromáticos, involucra la reacción de un haluro de arilo con monóxido de carbono e hidrógeno, bajo presión y en presencia de dihalo-(trifenil-fosfina) de paladio (II) como catalizador y además con base:



El proceso tiene una amplia aplicación, y solamente falla con o-dibromo benceno, el cual da benzaldehído bajo las condiciones usadas (ver tabla 3).

TABLA 3

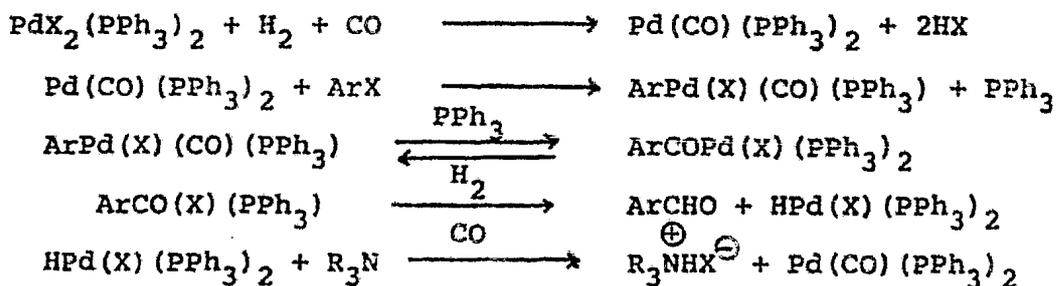
FORMILACION DE HALUROS DE ARILO CATALIZADA CON PALADIO

HALURO DE ARILO	PRESION INICIAL atm.	TEMP. °C	TIEMPO (h)	RENDIMIENTO %
C ₆ H ₅ Br	91.83	125	24	94
4-MeOC ₆ H ₄ Br	98.63	150	10	84
1,4-Br ₂ C ₆ H ₄	93.53	140	24	83
1,2-Br ₂ C ₆ H ₄	80.95	140	41	66*

* El producto fue benzaldehído, no o-ftaldehído.

Un mecanismo probable se muestra en el esquema II.18:

ESQUEMA II.18



II.2.1.6.- Síntesis a partir de ácidos carboxílicos y sus derivados.-

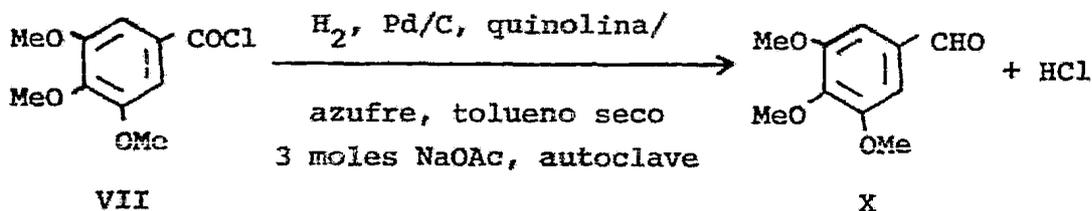
Existe un artículo publicado en 1954³³, en el que se discuten siete métodos para la conversión de ácidos o sus derivados en aldehídos; sin embargo, tales métodos han sido reemplazados por reducciones, utilizando hidruros metálicos complejos, los cuales son selectivos y experimentalmente fáciles de llevar a cabo. En función de esto, los primeros métodos serán discutidos brevemente.

II.2.1.6.1.- Reducción de Rosenmund.-

En la reducción de Rosenmund³⁴, la cual se aplica tanto para aldehídos aromáticos como para alifáticos, el hidrógeno se pasa a través de una mezcla calentada a 150°C del cloruro de ácido (en un disolvente) y el catalizador. La evolución de la reacción se determina por la cantidad de ácido clorhídrico que se forma. El catalizador, usualmente paladio en sulfato de bario, es envenenado con un aditivo apropiado, v.g. quinolina-azufre, para reducir su actividad y así prevenir la sobre-reducción. Los rendimientos de los aldehídos están generalmente dentro del intervalo de 50-80%. Las desventajas de este procedimiento son que el uso de una corriente continua de hidrógeno, no solo implica que éste se desperdicie, sino que además es peligroso debido a las altas temperaturas de reacción. Generalmente se requieren altas proporciones de catalizador a sustrato. Un proce-

dimiento mas eficiente, desarrollado por científicos de la compañía Hoffmann-La Roche³⁵, es usar un sistema cerrado a baja presión, en presencia de acetato de sodio para neutralizar el HCl; éste método da excelentes resultado para aldehídos aromáticos (esquema II.19). También se han utilizado aminas aromáticas para captar el HCl y en algunos casos éstas tambien actúan como el envenenador del catalizador, v.g. la 2,6-dimetilpiridina, permitiendo suficiente actividad al catalizador para llevar a cabo las reducciones en un tiempo de 1 a 2 horas. Cuando el deuterio se usa en lugar de hidrógeno, se forman los correspondientes deuterioaldehídos (RCDO)³⁵.

ESQUEMA II.19



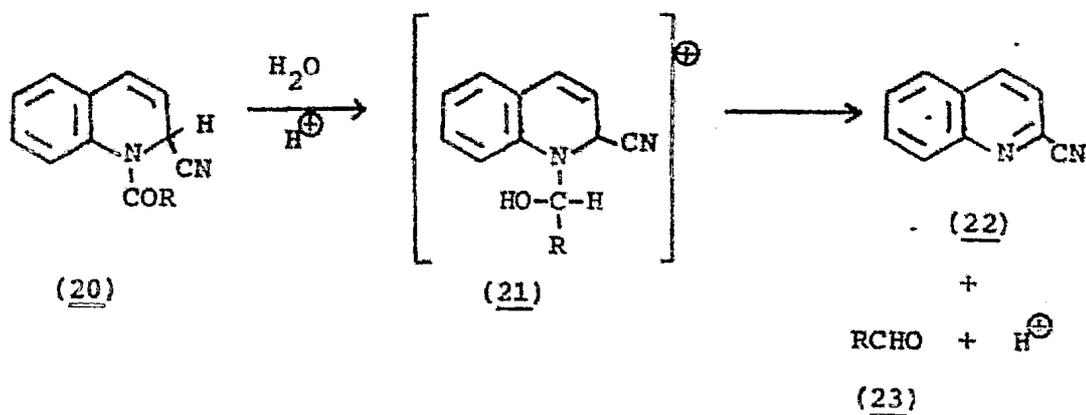
II.2.1.6.2.- Hidrólisis de los compuestos de Reissert.-³³

Una mezcla de quinolina y cloruro de benzofilo en cianuro de potasio acuoso, da 1-benzoil-2-ciano-1,2-dihidro quinolina (1-benzoil-1,2-dihidro quinaldonitrilo (20) R=C₆H₅) en un buen rendimiento. Este producto de adición conocido generalmente como un compuesto de Reissert, puede ser hidrolizado con ácidos minerales fuertes para dar rendimientos casi cuantitati-

vos de benzaldehído y ácido quinolin -2-carboxílico, obteniéndose el último del intermediario 2-cianoquinolina (22).

Mc Ewen et. al. ha propuesto que la ruptura catalizada por ácido de los compuestos de Reissert (20), procede -- por el ataque de un protón en el oxígeno de la amida y la migración de un protón de la posición 2 del anillo de la quinolina - al átomo de carbono de la amida, entonces el complejo intermedio resultante (21), se descompone dando origen al nitrilo (22), (el cual es hidrolizado al ácido correspondiente), al aldehído (23) y un protón. (ver esquema II.20)

ESQUEMA II. 20



El compuesto de Reissert del cloruro de p-clorobenzofilo y la isoquinolina da el p-clorobenzaldehído por hidrólisis ácida.

En la tabla 4 se encuentran aldehídos que han sido preparados a partir de cloruros de ácido a través de los compuestos de Reissert.

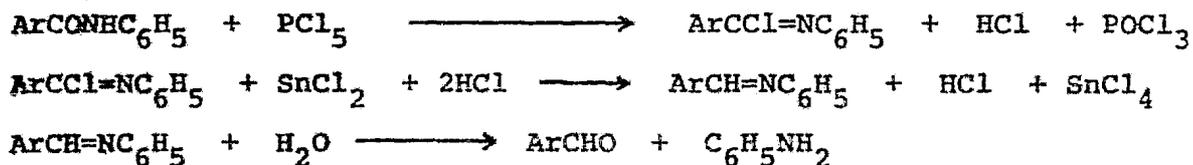
TABLA 4

ACIDO	CLORURO DE ACIDO	ALDEHIDO	% REND. COMP. DE REISSERT	% DE ALDEHIDO	%GLOBAL
Benzoico	Cloruro de benzoilo	Benzaldehido	96	98	94
p-toluico	Cloruro de p-toluilo	p-tolualdehido	---	---	96
p-metoxibenzoico	Cloruro de p-metoxibenzoilo	p-metoxibenzaldehido	88	98	86
3,4-dimetoxibenzoico	Cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo	3,4-dimetoxibenzaldehido	36	56	21
3,4,5-trimetoxibenzoico	Cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo	3,4,5-trimetoxibenzaldehido	95	95	90 ¹⁰

II.2.1.6.3.- Método de Sonn y Muller.-³³

Este método involucra tres etapas. Una anilida ácida o toluidida se convierte a un cloruro de imido, se reduce con cloruro estanoso, el anil así formado (base de Schiff) se hidroliza al aldehído y a la anilina. Las reacciones se representan en el esquema II.21

ESQUEMA II.21



Este método es aplicable a la preparación de aldehídos aromáticos que no contengan sustituyentes susceptibles de ser afectados por el pentacloruro de fósforo o el cloruro estanoso. En la tabla 5 se dan ejemplos de aldehídos obtenidos por este método.

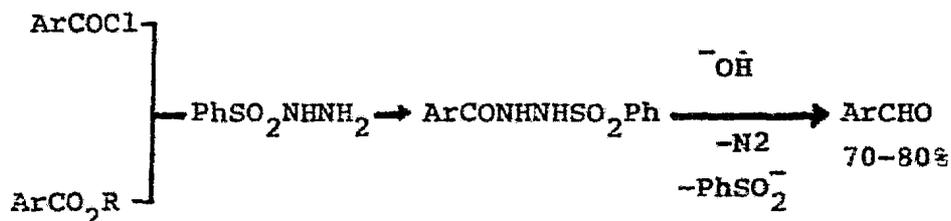
TABLA 5

ANILIDA O TOLUIDIDA	ALDEHIDO	RENDIMIENTO DE ALDEHIDO %
Benzanilida	Benzaldehído	casi cuantitativo
o-toluicoanilida	o-tolualdehído	c.a. 80
3,5-trimetoxi-benzanilida.	3,5-dimetoxibenzaldehído	86
3,4,5-trimetoxi-benzanilida	3,4,5-trimetoxibenzaldehído	65-75

II.2.1.6.4.- Método de Mc Fayden-Stevens.³³

Este método involucra la síntesis de 1-acil-2- aril sulfonil hidrazinas, a partir tanto de cloruros de ácido- como de esteres. La hidrólisis alcalina de estos derivados de hidrazina da los aldehídos correspondientes (ecuación II.22).

ECUACION II.22



Este método es aplicable a la síntesis de aldehídos aromáticos que posean diversos sustituyentes (-OH, -OMe, -F, -Cl, -Br). (ver tabla 6). El mecanismo de esta reacción ha sido re-investigado (esquema II.23). La primera etapa en la descomposición inducida por base de las aril sulfonil hidrazinas es la eliminación de un protón, dando la sal estable (24). Entonces, la térmolisis da el aldehído con la eliminación del anión aril-sulfinato y nitrógeno, así como una transferencia intramolecular de hidrógeno. Dicha transferencia se demostró por el uso de derivados deuterados.

En base a un estudio cinético, utilizando aroil-sulfonil hidrazinas sustituidas en el anillo aromático, se postuló el mecanismo del esquema II.23. La reacción es acelerada por

grupos donadores de electrones y retardada por grupos atractores de electrones, lo cual implica que no hay una transferencia de hidruro al grupo carbonilo.

La rápida eliminación del anión aril sulfinato de la sal (24), da lugar al aril amino nitreno (25), el cual, después de la migración del protón (o el aroflo), da la imida (26); la eliminación de nitrógeno, con transferencia intramolecular de hidrógeno, produce el aldehído. La velocidad de reacción cambia muy poco con diferentes disolventes y esto es consistente con el nitreno como intermediario (25).

ESQUEMA II.23

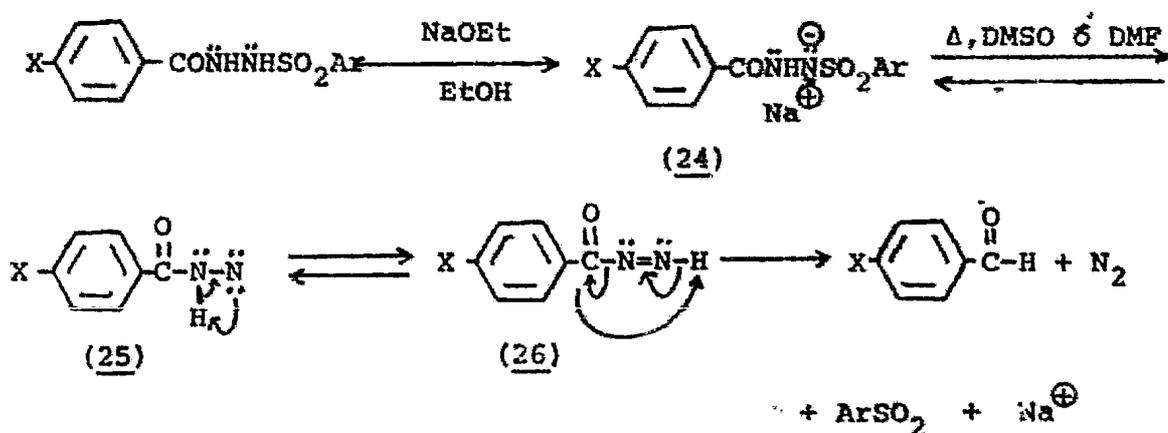


TABLA 6

ALDEHIDOS PREPARADOS POR LA DESCOMPOSICION DE 1-ACIL-
2-ARIL SULFONIL HIDRAZINAS.

HIDRAZINA	ALDEHIDO	% REND.
1-benzoil-2-fenilsulfonil	benzaldehído .	70
1(o-hidroxibenzoil)-2-fenil-sulfonil	o-hidroxibenzaldehído	55
1(p-metoxibenzoil)-2-fenil-sulfonil	p-metoxibenzaldehído	77
1(3,5-dimetoxibenzoil)-2-fenil sulfonil	3,5,-dimetoxibenzaldehído	68
1(3,4,5-trimetoxibenzoil)-fenil sulfonil	3,4,5-trimetoxibenzaldehído	84

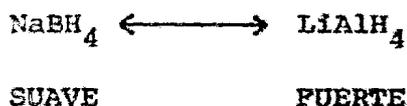
II.2.1.6.5.- Métodos por reducción con hidruros metálicos.³⁷

Con el descubrimiento del borohidruro de sodio en 1942 y del hidruro de litio y aluminio en 1945, se llevó a cabo un cambio revolucionario en los procedimientos que se usaban para la reducción de grupos funcionales en moléculas orgánicas. - Hoy en día, un químico orgánico dedicado a la síntesis, encarado con el problema de reducir un grupo funcional orgánico tal como el carbonilo, el ester y el nitrilo, no usaría técnicas convencionales, tales como la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley (para aldehídos y cetonas), la reacción de Bouveault-Blanc (para es

teres) o la hidrogenación catalítica (para cloruros de ácido y nitrilos).

Los dos hidruros complejos antes mencionados le proporcionan una ruta simple y conveniente para la reducción de tales grupos funcionales y son usados en el laboratorio para efectuar la síntesis que involucre tales transformaciones. Sin embargo, se debe mencionar que a pesar de su gran utilidad estos dos reactivos tienen ciertas limitaciones.

Descrito inicialmente por Brown³⁸, el hidruro de litio y aluminio, es un poderoso y excelente agente reductor, capaz de reducir prácticamente todos los grupos funcionales orgánicos. En consecuencia, es bastante difícil aplicar éste reactivo a la reducción selectiva de una molécula polifuncional. Por otro lado el borohidruro de sodio, es un agente reductor suave. Este último reduce solo aldehídos, cetonas y cloruros de ácido, por lo que en consecuencia es útil para las reducciones selectivas que involucren grupos relativamente reactivos:



Como se ve, estos reactivos representan dos extremos de un amplio intervalo teórico de agentes reductores. Esta situación hizo deseable el desarrollo de medios que permitiesen controlar el poder reductor de tales reactivos. Si tal

control se pudiera llevar a cabo, disminuyendo el poder reductor del hidruro de litio y aluminio o aumentando el del borohidruro de sodio, el Químico Orgánico tendría completo el mencionado intervalo de reactivos para efectuar reducciones selectivas.

La investigación en Química Orgánica tiene como uno de sus objetivos la síntesis de estructuras con complejidad creciente, por lo tanto se requiere desarrollar reactivos que posean un alto grado de selectividad.

En función de lo anterior, se llevó a cabo la síntesis de nuevos reactivos intermedios en el ya mencionado intervalo de reductores, muchos de los cuales resultaron altamente selectivos, considerando cuatro formas de controlar el poder reductor de los dos hidruros complejos, que constituyen los extremos del intervalo:

- i) Influencia de los disolventes en el poder reductor del hidruro complejo.
- ii) Variaciones del catión en el hidruro complejo que pudieran modificar el poder reductor.
- iii) Introducción de sustituyentes en el catión del complejo que pudieran ejercer un marcado efecto estérico y una influencia electrónica sobre la reactividad del ión complejo sustituido.
- iv) El desarrollo de agentes reductores ácidos, tales como el borano y el alano, los cuales podrían exhibir reactividades relativas completamente diferentes a través de los grupos funcionales.

En la tabla 7 se muestran algunos de los agentes reductores que llenaron el intervalo, los cuales son de utilidad para la síntesis de aldehídos³⁹, bien por reducción directa al mismo o bien pasando por el alcohol y llevando a cabo la oxidación de éste como ya se mencionó en la sección II.2.1.3.

TABLA 7

SUSTRATO	AGENTE REDUCTOR				
	LiAlH ₄	NaBH ₄	DIBAL-H	DEANH	MEANH
RCHO	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH
RCO ₂ H	R ₂ CHOH	RCO ₂ Na	RCHO	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH
RCO ₂ R	RCH ₂ OH	N.R.	RCHO	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH
RCOCl	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH
(RCO) ₂ O	RCH ₂ OH	RCO ₂ CH ₂ R	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH	RCH ₂ OH
RCN	RCH ₂ NH ₂	N.R.	RCHO	RCH ₂ NH ₂	RCH ₂ NH ₂

NOTAS: MEANH.- Hidruro de bis-(2-metoxi-etoxi) aluminio y litio.

DIBAH.- Hidruro de diisobutil aluminio.

DEANH.- Hidruro de dietil aluminio y sodio.

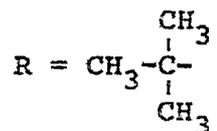
II.2.1.6.5.1.- Reducciones de ácidos carboxílicos y sus derivados al grupo aldehído.

La reducción directa al grupo aldehído, se logra con pocos hidruros metálicos. Estos son los siguientes:

a) Triterbutoxi-hidruro de litio y aluminio.-⁴⁰

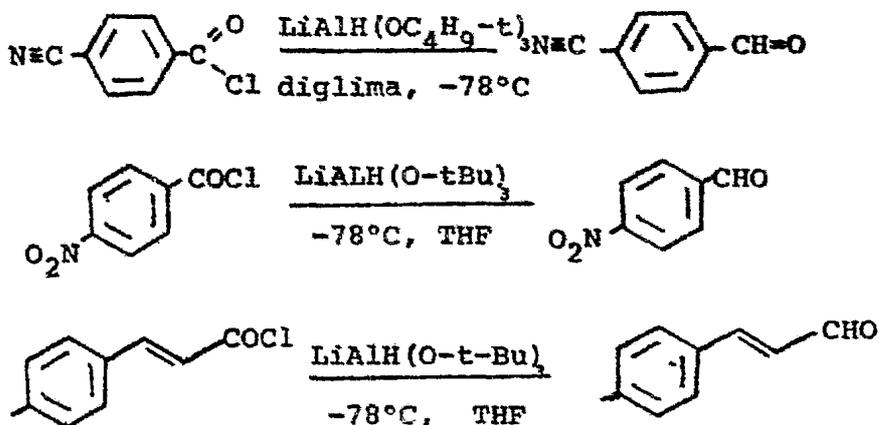
Este hidruro se forma a partir del hidruro de litio y aluminio y del alcohol terbutílico, como se ve en el siguiente es quema:

ESQUEMA II.23



Este compuesto es un agente reductor mucho mas suave que el hidruro de litio y aluminio. Una de las aplica ciones más útiles de éste compuesto es la obtención de alde hídos a partir de ácidos carboxílicos, llevando a cabo la re ducción parcial de los cloruros de ácido o dimetilamidas. En presencia de un equivalente de agente reductor, los clo ruros de ácido dan el aldehído correspondiente en altos ren dimientos, en presencia de un numeroso intervalo de grupos funcionales, como se ejemplifica en el siguiente esquema:

ESQUEMA II.24



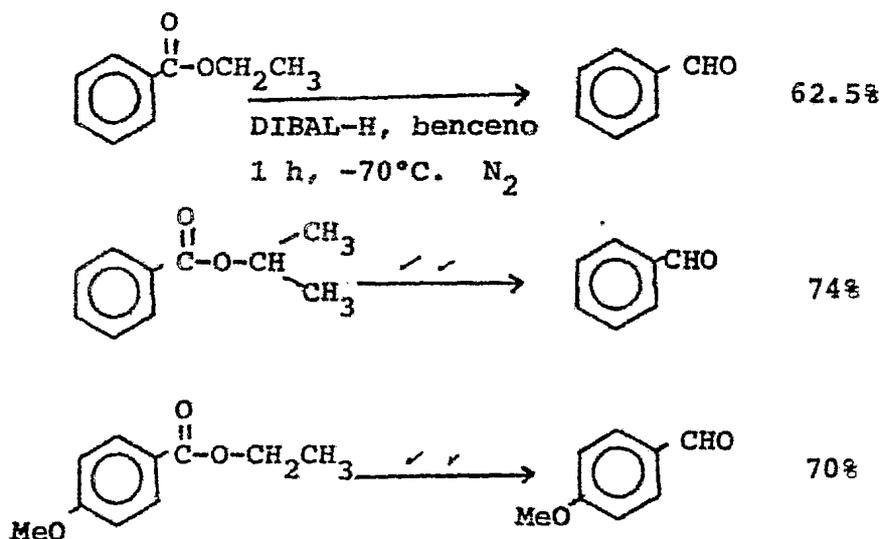
b) Hidruro de di-isobutil aluminico (DIBAL-H).-⁴¹

Este hidruro se puede conseguir con relativa facilidad, ya que se encuentra comercialmente, bien sea como liquido o en solución, tanto en tolueno como en hexano. El reactivo, -- que también puede ser usado en dimetoxietano, es más selectivo que el hidruro de litio y aluminio.

El DIBAL-H es el reactivo preferido para la reducción de lactonas, esterés, amidas y nitrilos a los correspondientes aldehídos.

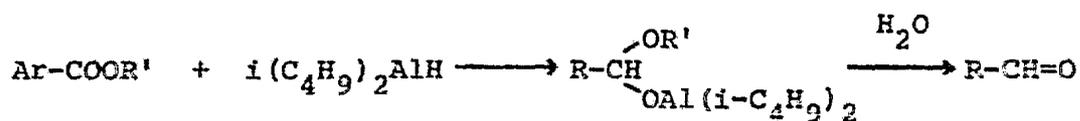
Para el caso de los aldehídos aromáticos, se encuentran informadas las siguientes reducciones:

ESQUEMA II.25

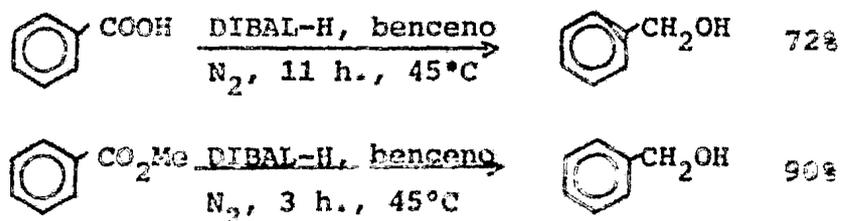


La reacción procede como se indica en el siguiente esquema:

ESQUEMA II.26



La temperatura parece ser un factor importante en las reducciones con el DIBAL-H, ya que a temperaturas relativamente altas, el producto es el alcohol respectivo:⁴²



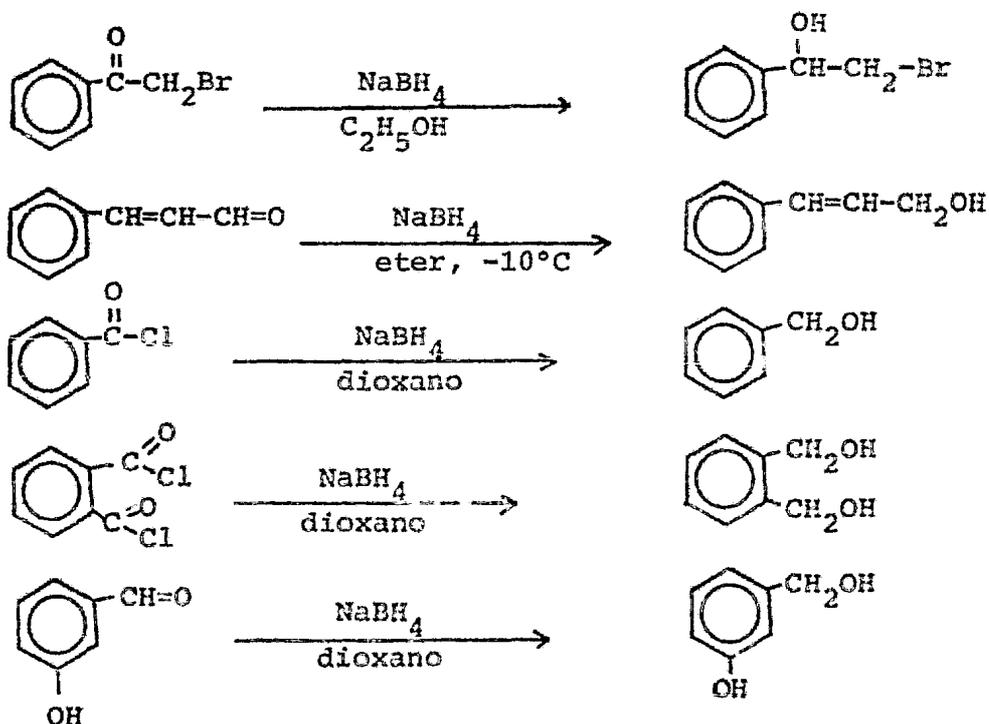
II.2.1.6.5.2.- Reducciones de ácidos carboxílicos y sus derivados al grupo alcohol.-

En este caso, tendríamos la formación del alcohol el cual podríamos oxidar al aldehído como ya se mencionó (sección II.2.1.3.).

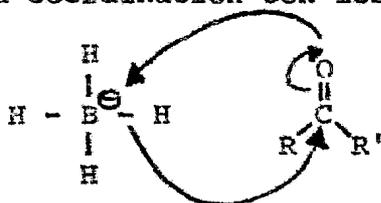
A) Reducciones con borohidruro de sodio.-⁴³

El borohidruro es un agente reductor muy suave y puede ser usado para reducir aldehídos, cetonas y cloruros de ácido en presencia de una amplia variedad de grupos funcionales, como se observa en el siguiente esquema:

ESQUEMA II.28

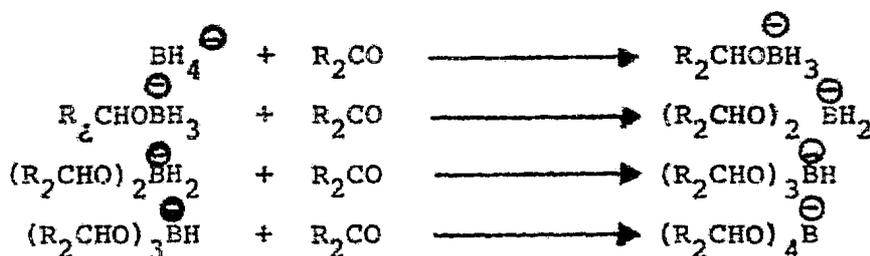


El mecanismo por el cual ocurren las reducciones con el borohidruro de sodio y compuestos similares, es el que se ejemplifica a continuación para la reducción de una cetona. (Esquema II.29). Este involucra la transferencia de un ión hidruro-acompañada por la coordinación con los átomos metaloides:



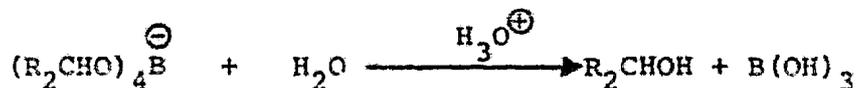
Puesto que, en general, cada uno de los átomos de hidrógeno puede ser transferido, en el caso del borohidruro de sodio, por una molécula de éste último, se reducirán cuatro de la cetona:

ESQUEMA II.29



Por último, se lleva a cabo la hidrólisis del borano sustituido, para dar lugar al alcohol secundario correspondiente:

ESQUEMA II.30



El borohidruro de sodio presenta ventajas sobre -

el hidruro de litio y aluminio, en el sentido de que puede ser usado en una amplia gama de disolventes:

- i) Agua. - El borohidruro de sodio es muy soluble en agua, -- reaccionando muy lentamente con ella para formar -- hidrógeno. Estas soluciones acuosas se pueden estabilizar por la adición de álcali y además reducen fácilmente tanto a aldehídos como a cetonas en un sistema de dos fases, aún donde las solubilidades de los compuestos en la fase acuosa es muy limitada. La velocidad de la reducción se incrementa en presencia de catalizadores de transferencia de fase.
- ii) Alcoholes. - El borohidruro de sodio es muy soluble en metanol y etanol. Reacciona rápidamente con metanol, pero lentamente con etanol, y en consecuencia para la mayoría de los propósitos, el etanol es el disolvente preferido, el cual posee las ventajas de formar soluciones homogéneas, así como la poca pérdida del agente reductor a través de una reacción colateral con el disolvente.
- iii) Eteres. - El borohidruro de sodio tiene una baja solubilidad en eter dietílico y tetrahidrofurano (THF), por lo que no es usado en estos disolvente. En diglima, el borohidruro de sodio es un excepcional agente reductor suave, el cual reduce aldehídos, pero no cetonas,

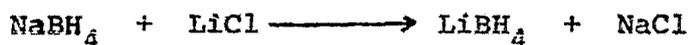
por lo cual en este disolvente es posible reducir selectivamente un aldehído en presencia de una cetona.

iv) Dimetil sulfóxido sulfona de tetrametileno.- El borohidruro de sodio ha sido usado en mezclas de dimetil sulfóxido-sulfona de tetrametileno para reducir haluros de acilo en presencia de ácidos, esteres, lactonas y grupos nitro.

Cambiando el catión, también se producen cambios en el poder reductor del borohidruro.

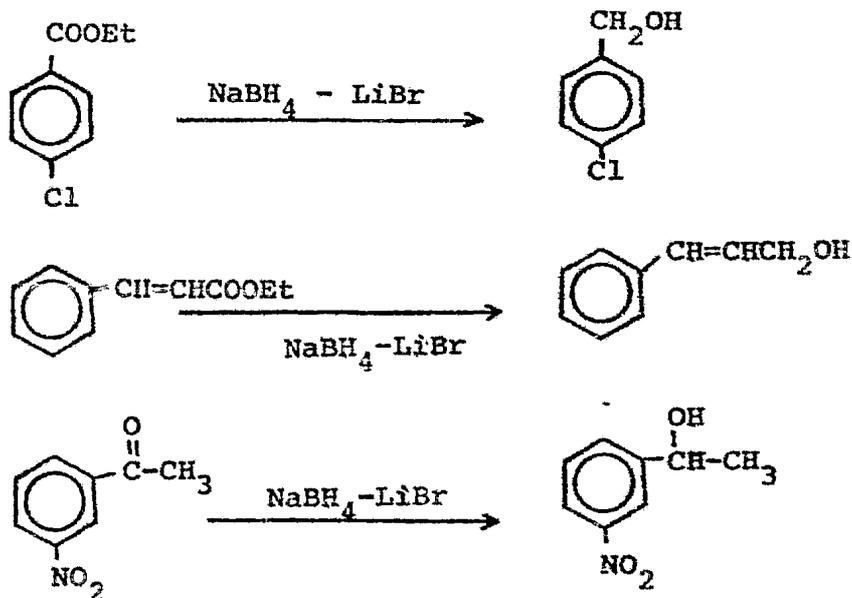
La adición de una cantidad equivalente de cloruro de litio o bromuro de litio a una solución molar de NaBH_4 en diglima, da como resultado la formación de un precipitado de haluro de sodio y la formación "in situ" del borohidruro de litio⁴⁵:

ESQUEMA II.31



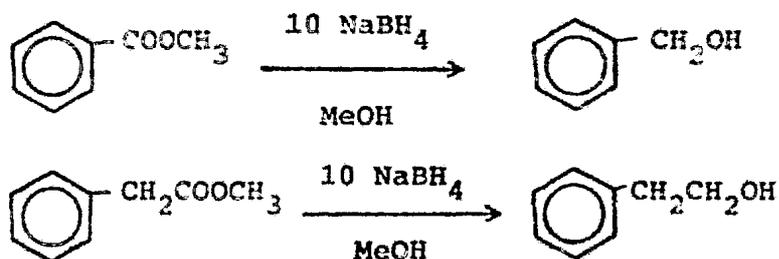
El borohidruro de litio, bajo las mismas condiciones, es un reductor mas fuerte que el borohidruro de sodio. Si bien, de una manera general, el borohidruro de sodio no reduce esteres, el borohidruro de litio es ideal para reducirlos en presencia de grupos funcionales que son facilmente reducidos por el hidruro de litio y aluminio:⁴⁶

ESQUEMA II.32



Sin embargo, se ha informado que el borohidruro de sodio, puede reducir esteres, aunque bajo condiciones muy - especiales. Estas implican un gran exceso de borohidruro de - sodio, utilizando metanol como disolvente:⁴⁷

ESQUEMA II.33



Como ya se mencionó, la actividad del borohidruro se ve modificada por la adición de iones metálicos. El ejemplo que se mostró fue el del litio, pero también la actividad del borohidruro se ve aumentada por el magnesio y el aluminio.

Existen otros metales que se pueden usar igualmente para aumentar la capacidad reductora del borohidruro. Si se mezcla una solución de cloruro de cadmio (II) y borohidruro de sodio en dimetilformamida, se reducirá el cloruro de benzofilo a benzaldehído en un rendimiento de 60 a 70% y a una temperatura de -10°C . Con esta misma mezcla se pueden reducir un gran número de cloruros de ácido al aldehído correspondiente de una manera rápida y en buen rendimiento, aún en presencia de otros sustituyentes susceptibles de reducción, tales como nitrilo, nitro, éster y alqueno como se ve en la tabla 8.⁴⁸

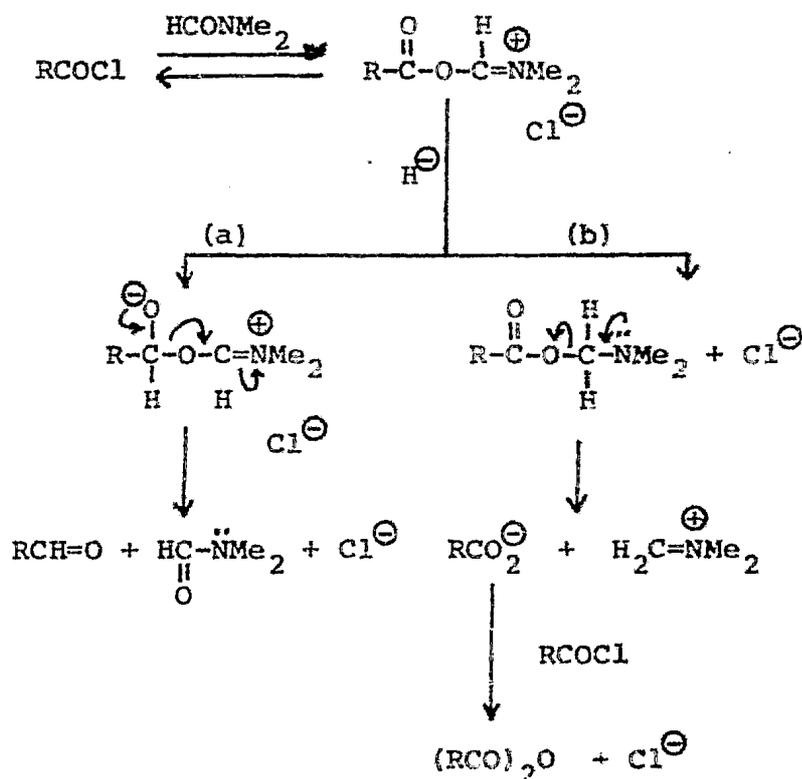
TABLA 8

CLORURO DE ACIDO	ALDEHIDO	% RENDIMIENTO
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	Benzaldehído	76
4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$	4-metilbenzaldehído	89
4- NO_2 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$	4-nitrobenzaldehído	71
4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$	4-clorobenzaldehído	74
2-Br- $\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$	2-bromobenzaldehído	62
3,4,5-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$	3,4,5-trimetoxibenzaldehído	46

Los productos menores obtenidos en esta reducción

on el alcohol y el anhídrido de ácido. En el esquema II.34 se muestra un posible mecanismo de la reducción. La naturaleza de la especie hidruro no se especifica, ya que no se ha comprobado que se forme el borohidruro de cadmio.

ESQUEMA II.34

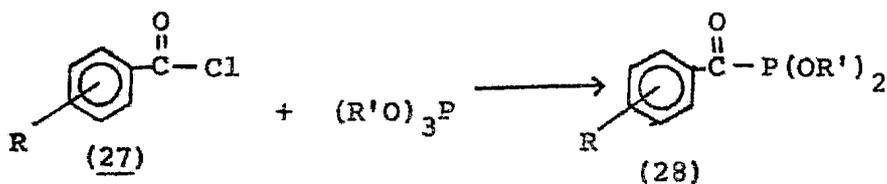


En este mecanismo, el intermediario acilo-dimetilformamida, puede reaccionar con el hidruro, tanto en el grupo carbonilo, dando el aldehído y la dimetilformamida (a) - o bien, en el átomo de carbono del ión imonio, dando lugar a un ión carboxilato (b). El alcohol producido es debido a una sobre-reducción del cloruro de ácido y el segundo subproducto, el anhídrido,

es obtenido por el ácido generado en la reacción y por el cloruro de acilo que está presente en la misma (b).

Otros derivados de ácido que se pueden reducir al aldehído correspondiente, son los ésteres de los ácidos aroilfosfónicos, los cuales se pueden obtener a partir de los cloruros de ácido correspondiente y de un éster de fósforo, como se observa en el esquema II.35.

ESQUEMA II.35



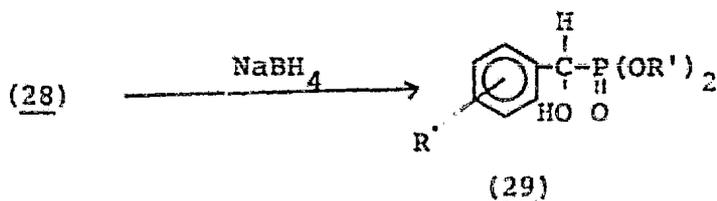
R = H, p-OCH₃, Cl, p(CH₃)₃C

R' = CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, C₄H₉

La reacción procede fácilmente, bajo condiciones anhidras. Está informado que se puede llevar a cabo la reducción de estos aroil fosfonatos disustituídos con borohidruro de sodio.

El éster α-cetofosfónico (28) así producido, en presencia de borohidruro de sodio, en agua o metanol, se reduce al éster α-hidroxifosfónico (29) (esquema II.36)

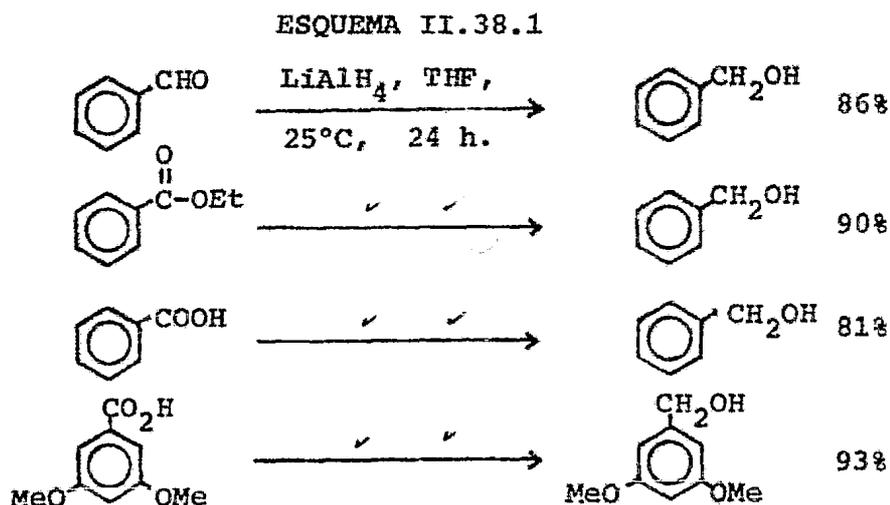
ESQUEMA II.36



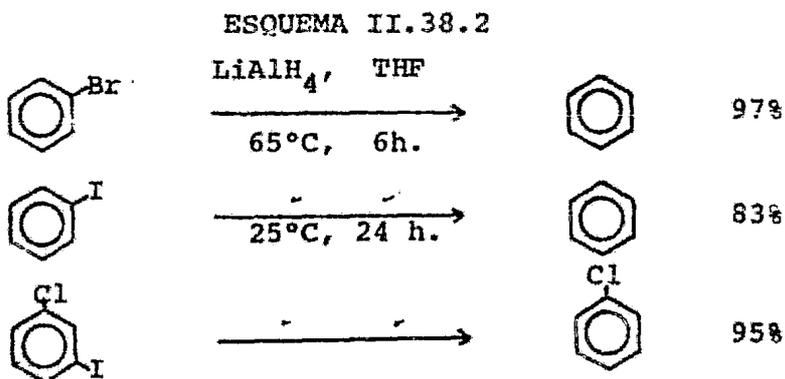
b) Reducciones con hidruro de litio y aluminio.³⁰

El hidruro de litio y aluminio es un agente reductor poderoso, capaz de reducir casi todos los grupos funcionales orgánicos, al mas bajo estado reducido. Es soluble en disolventes etéreos (eter etílico, tetrahidrofurano, monoglíma, diglíma y triglíma).

Los aldehídos, las cetonas, los esterés, los ácidos carboxílicos son reducidos todos al alcohol correspondiente. (esquema II.38.1)

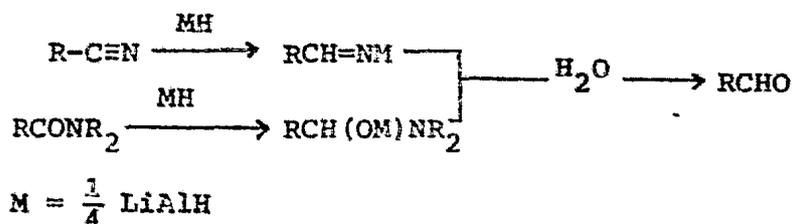


El gran poder reductor del hidruro de litio y aluminio se muestra con la reducción relativamente rápida de los haluros aromáticos:⁵¹ (esquema II.38.2)



Se ha informado que la reducción con hidruro de litio y aluminio de nitrilos y amidas, puede dirigirse para producir aldehídos. En un principio los nitrilos y las amidas terciarias, fueron usados como materiales de partida, los cuales - con un cuarto de mol del hidruro de litio y aluminio, dan los aldehídos correspondientes:³³

ESQUEMA II.39



Se han obtenido diversos aldehídos por este método, como se muestra en la tabla 10.³³

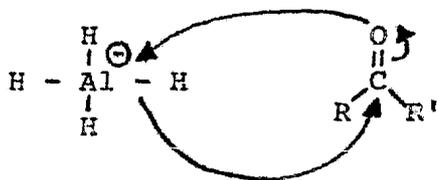
TABLA 10

MATERIA PRIMA	PRODUCTO	% RENDIMIENTO
N-metil anilida del ácido benzoico	benzaldehído	68
N-metil anilida del ácido o-metoxibenzoico	o-metoxibenzaldehído	30
N-metil anilida del ácido salicílico	salicilaldehído	54

De manera semejante a las amidas y a los nitrilos, algunos ácidos, orto-esteres (dando directamente los acetales), lactonas y lactamas, han sido convertidos a los aldehídos correspondientes.³³

Cuando se emplean como materiales de partida - amidas terciarias, los sustituyentes en el átomo de nitrógeno pueden tener una influencia decisiva en la reducción. Mientras que, v.g. la N,N-dimetil cinamiliden-acetamida no es atacada por el AlLiH_4 , la difenilenamida, N-cinamilidenacetilcarbazol, da - cinamilidenacetaldehído en un 73% de rendimiento. En algunos casos la naturaleza del disolvente, la concentración de los reactivos y de manera particular las bajas temperaturas durante la adición del reactivo de litio, son de importancia para el logro de la reacción. Sin embargo, de manera general, no se necesitan tomar precauciones particulares.

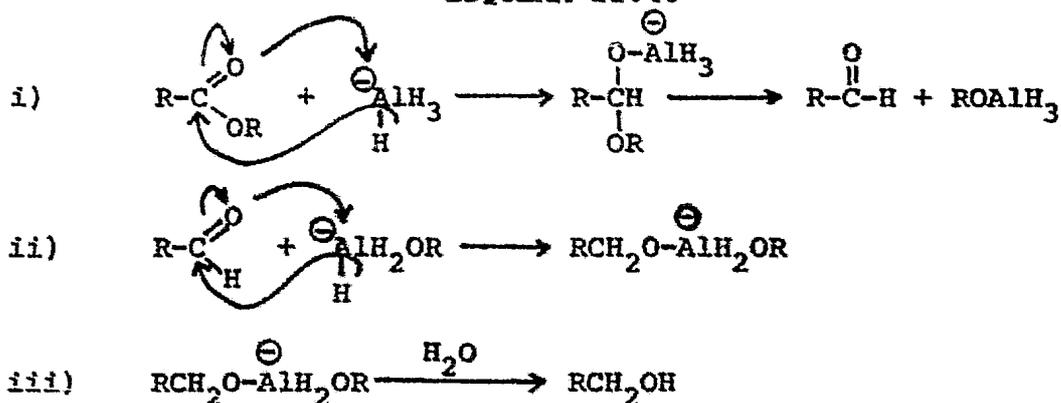
El mecanismo por el cual actúa el hidruro de litio y aluminio, es semejante al ya mencionado para el borohidruro de sodio. Involucra la transferencia de un hidruro, acompañada de la coordinación de los átomos metaloides:



De una manera eventual, los cuatro átomos de hidrógeno pueden ser transferidos.

Las reducciones de los derivados de ácidos carboxílicos, tales como los esteres, a los alcoholes respectivos, involucran etapas de eliminación en adición a la transferencia de hidruro, como se ve en el siguiente esquema:

ESQUEMA II.40



II.2.1.6.6.- Reducción catalítica de ácidos carboxílicos con ácido fórmico, bajo presión.

Se ha informado la reducción de ácidos carboxílicos aromáticos con ácido fórmico para formar los aldehídos respectivos. Se utiliza como catalizador dióxido de titanio. Los grupos cloro o hidroxilo en las posiciones orto o para aumenta el rendimiento de la reacción. Se han obtenido diversos aldehídos por este método como se muestra en la tabla 11.⁵²

TABLA 11

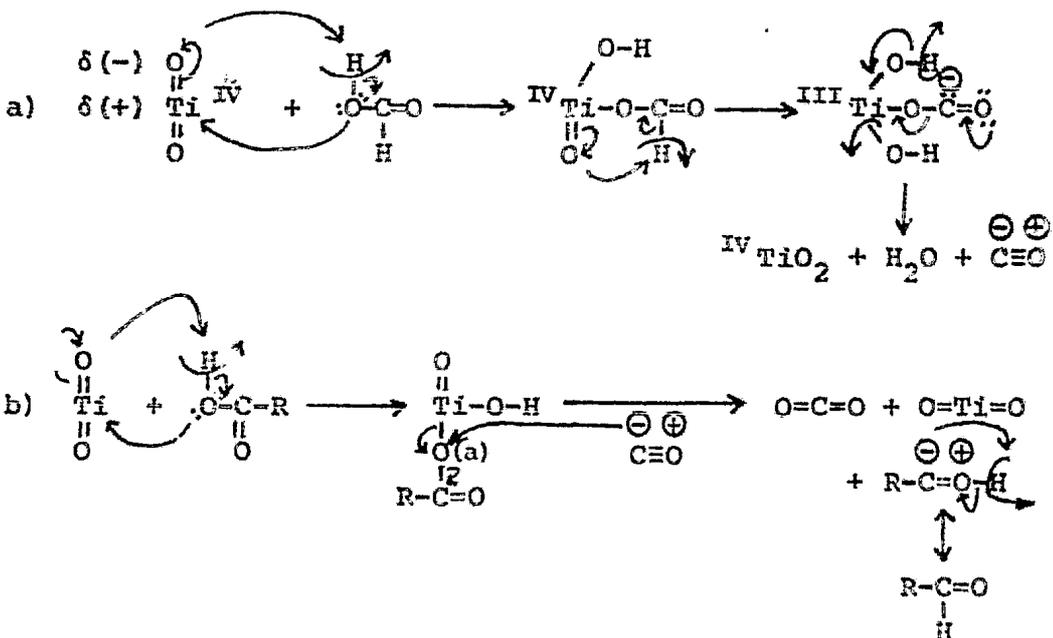
Acido carboxílico	Rendimiento % de aldehído	Acido recuperado	Rendimiento % de aldehído en función del ácido recuperado
Benzoico	37	92	92.8
Salicílico	92	--	92
p-clorobenzoico	41	83	89
p-nitrobenzoico	8*	--	--
p-sulfobenzoico	22	--	--

* Se obtuvo nitrobenzono

Se han sugerido los siguientes mecanismos para las reacciones involucradas (esquema II.41):

- a) La descomposición del ácido fórmico.- La etapa inicial sería la formación de un complejo (31) entre el dióxido de titanio y el ácido fórmico, el cual se descompone en monóxido de carbono y agua.
- b) Formación del aldehído.- El ácido aromático se acompleja de manera semejante a la estructura (32), en el cual se forma un anillo de 6 miembros, debido a un enlace por puente de hidrógeno, en donde el átomo de oxígeno (marcado, (a)), tiende a formar una carga positiva, lo cual favorece el ataque por el monóxido de carbono dipolar, $\overset{-}{\text{C}}\equiv\overset{+}{\text{O}}$. El rearrreglo resultante libera dióxido de titanio y dióxido de carbono, junto con el compuesto $\overset{-}{\text{R}}-\overset{+}{\text{C}}-\overset{\delta+}{\text{O}}-\text{H}$, el cual se rearregla espontáneamente al aldehído isomérico $\text{R}-\text{CH}=\text{O}$.

ESQUEMA II.41



II.2.2.- Reacciones de Formilación.

II.2.2.1.- Reacción de Gatterman-Koch.-⁵³

Esta reacción es un método de insertar monóxido de carbono dentro de un enlace C-H aromático, usando ácido clorhídrico y un catalizador Friedel-Crafts típico, tal como el cloruro de aluminio. Pueden obtenerse altos rendimientos de manera particular si el monóxido de carbono es usado a presiones altas (100-250 atm.), o a presión atmosférica con cloruro o bromuro de aluminio como catalizador y cloruro cuproso como promotor. Se puede aplicar la reacción a arenos o haloaromáticos simples, pero no a fenoles, éteres de fenol, anilinas, naftalenos y a otros hidrocarburos aromáticos policíclicos. (tabla 12).

TABLA 12

SUSTRATO	CONDICIONES	PRODUCTO	% REND.
Benceno	CO, HCl, AlCl ₃	Benzaldehído	85
Tolueno	CO, SbF ₅ , HF	4-metoxi-benzaldehído	90
o-xileno	CO, HCl, AlCl ₃ , CuCl ₂	3,4-dimetilbenzaldehído	58

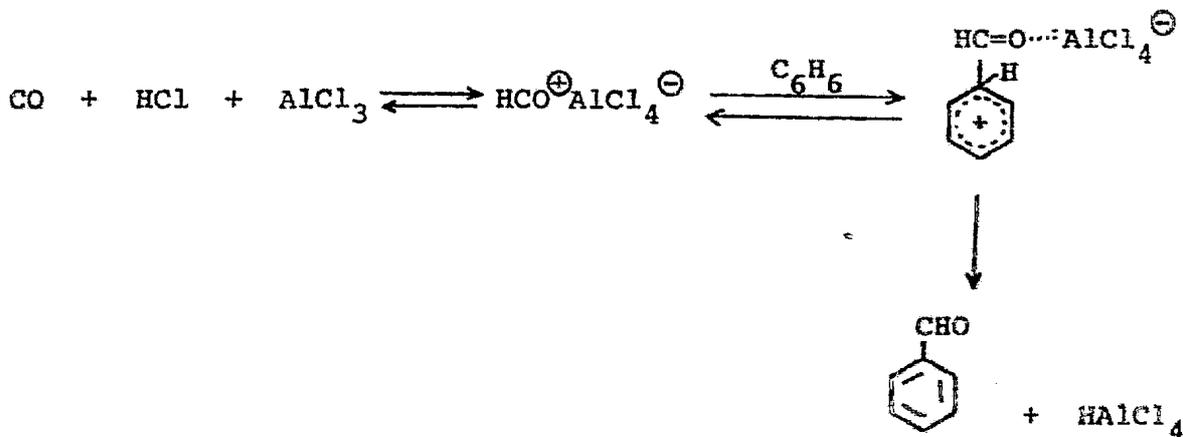
La reacción ha encontrado aplicaciones industriales para la síntesis de aldehídos simples.

Una de las limitaciones de las reacciones a presión alta, es que, bajo las condiciones vigorosas usadas, los arenos se isomerizan o desproporcionan; así, el p-xileno da 2,4-dimetilbenzaldehído. De manera normal, la sustitución en posi-

ción para, se observa casi exclusivamente con monoalquilbencenos simples.

El mecanismo de la reacción es similar a la acilación de Friedel-Crafts, excepto por el hecho que un ión formil-carbeno o su equivalente, es la especie reactiva (esquema-II.42). El agente formilante solo puede ser producido en presencia de cantidades significantes de monóxido de carbono. Esto puede ser previsto llevando a cabo la reacción bajo presión o por el uso de un promotor tal como el cloruro cuproso, el cual, en presencia de cloruro de aluminio, absorbe cantidades apreciables de monóxido de carbono. Los aldehídos aromáticos forman complejos con cualquier ácido de Lewis presente y esto es una importante fuerza que lleva a cabo la reacción.

ESQUEMA II.42



II.2.2.2.- Formilación utilizando éteres de diclorometil alquilo.-

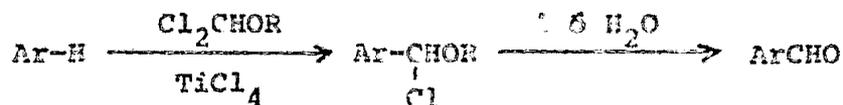
Este es uno de los mejores métodos para la introducción del grupo aldehído en un anillo aromático. El método fué descubierto por Fischer en 1934, pero no fue usado ampliamente -- hasta que su potencial fue demostrado por Rieche y sus colaboradores en 1960.⁵⁴ Una amplia variedad de aldehídos aromáticos pueden sintetizarse por este método, como se puede ver en la siguiente - tabla:

TAF A 13

SUSTRATO	REACTIVO	CATALIZADOR	PRODUCTO	% REND.
Benceno	$\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$	TiCl_4	Benzaldehído	80
1,2,dimetoxi benceno	$\text{Cl}_2\text{CHOC}_4\text{H}_9$	SnCl_4	3,4,dimetoxi benzaldehído	77
Resorcinol	$\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$	SnCl_4	2,4,dihidroxi benzaldehído	68

Los diclorometilalquil éteres, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts (se prefiere frecuentemente TiCl_4) reacciona con los compuestos aromáticos en 10 ó 15 minutos a temperatura ambiente, dando cloruros de α -alcohexibencilo, los cuales por calentamiento o por hidrólisis, dan los aldehídos en muy buenos rendimientos. (esquema II.43).

ESQUEMA II.43



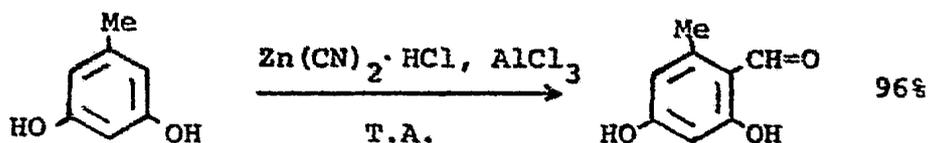
Se asume que el mecanismo de la reacción es una alquilación de Friedel-Crafts normal. Este método tiene mucho más alcance que cualquier otro método de formilación aromático y, en vista de su simplicidad experimental, se ha usado ampliamente desde su desarrollo. La principal desventaja es que la pureza no es tan alta como en la reacción de Gatterman-Koch. Por ejemplo, mientras que en la reacción de Gattermann-Koch la formilación de tolueno da 2- y 4-metilbenzaldehídos (7 y 93%), en el método de la formilación con el diclorometil-metil éter, los rendimientos correspondientes son 36% y 60%. En las formilaciones, los factores estéricos no parecen ser significativos, ya que las diferentes relaciones entre los productos, tienen que ser debidas a la posición del estado de transición, conforme transcurre la reacción. En un estado de transición que semeja a un ión arenio (complejo σ), un metilo en la posición para, es más estabilizante que un orto. Sin embargo, si se involucra un estado de transición prematuro (parecido a los reactantes), el efecto estabilizador disminuye y resulta una alta relación de orto-para.

II.2.2.3.- Reacción de Gattermann.-⁵⁵

Puesto que la reacción de Gattermann-Koch no se puede llevar a cabo con fenoles y éteres de fenol, Gattermann desarrolló un segundo método de formilación, involucrando la reacción del sustrato aromático con HCN y HCl, generalmente en presencia de un ácido de Lewis. Adams modificó las condiciones, usando cianuro de zinc y ácido clorhídrico, para evitar usar HCN

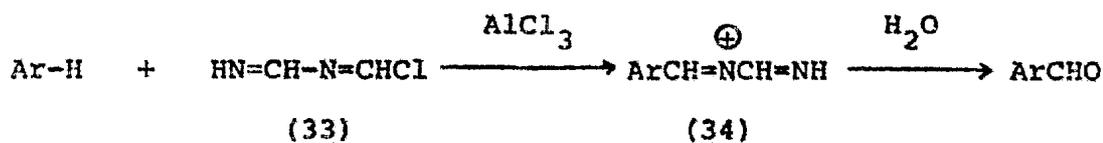
anhidro. Este procedimiento dió buenos rendimientos de aldehído con fenoles y éteres de fenol a temperatura ambiente (esquema II.44) y con aromáticos menos reactivos, tales como tolueno a temperaturas altas.

ESQUEMA II.44



El mecanismo de reacción involucra la formación del intermediario (33) a partir del $Zn(CN)_2$ y del HCl , en presencia de cloruro de aluminio como catalizador. Dicho intermediario, en presencia del sustrato aromático, produce la sal de metilenoformamida (34), la cual, posteriormente se hidroliza para dar el aldehído. (esquema II.45)

ESQUEMA II.45



En ausencia de ácidos de Lewis o a temperaturas bajas, puede ser que se formen otras especies (v.g. $HC\equiv NH^{\oplus} HCl_2^{\ominus}$).

Una modificación reciente de la reacción de Gattermann (esquema II.46), involucra el uso de sym-triazina (35) en lu

gar de un cianuro, dando buenos rendimientos de una amplia variedad de aldehídos aromáticos policíclicos y heterocíclicos. (tabla14)

ESQUEMA II.46

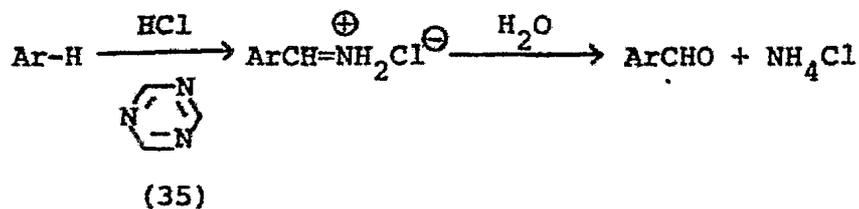


TABLA 14

REACTIVO	CATALIZADOR	SOLVENTE	PRODUCTO	% REND.
Benceno	AlCl ₃	Benceno	Benzaldehído	31
Tolueno	AlCl ₃	Tolueno	4-metilbenzal- dehído.	81
Anisol	AlCl ₃	Anisol	4-metoxibenzal- dehído	67
Resorcinol	----	Eter	2,4-dihidroxi- benzaldehído	77

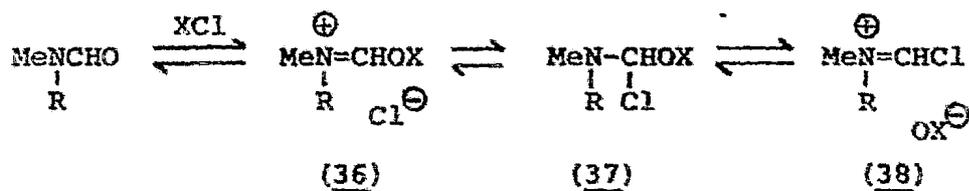
II.2.2.4.- Formilación de Vilsmeier-Haack.-

La reacción entre amidas terciarias, tales como - la N-metil formanilida (MFA) y la N,N-dimetil formamida (DMF), - con oxiclóruo de fósforo (POCl₃), da lugar a un complejo 1:1, - el cual formula una gran variedad de sustratos. Esta reacción - fue descubierta por Vilsmeier.⁵⁶

Después se estableció que otros haluros reactivos, tales como el cloruro de tionilo (SOCl₂) y el fósgeno (COCl₂), - también reaccionan con derivados de la formamida; recientemente-

se ha demostrado que la especie formilante es similar en todos los casos (esquema II.47). Con POCl_3 y DMF ó MFA, el equilibrio favorece la formación de la sal de iminio (36), mientras que con SOCl_2 se favorece la formación del compuesto (37), el cual inclusive puede ser aislado. Cuando el COCl_2 reacciona con DMF, ocurre la eliminación de CO_2 , dando la sal de iminio $\text{RN}(\text{Me})=\text{CHClCl}^-$.⁵⁷

ESQUEMA II.47



R = Me, Ph

X = POCl_2 , OSCl , OCCl

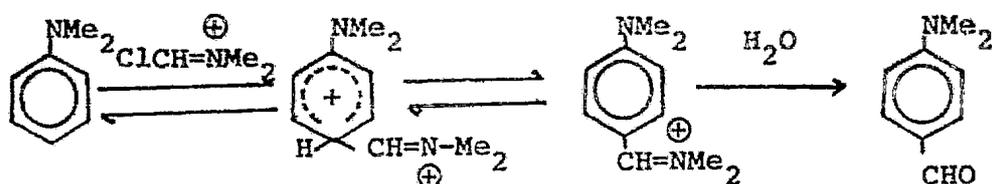
Las sales de cloroiminio (38), reaccionan con compuestos aromáticos ricos en electrones, vía una reacción de sustitución electrofílica de segundo orden, dando una segunda sal de iminio, la cual da el aldehído por hidrólisis -- (esquema II.48). La posición de la sustitución es orto o para, como en otras sustituciones electrofílicas. (tabla 15)⁵⁸

TABLA 15

REACTIVO	CONDICIONES	PRODUCTO	% REND.
$\text{HO-C}_6\text{H}_5$	DMF, POCl_3	4-HO-C ₆ H ₄ CHO	95
1,3(OH) ₂ C ₆ H ₄	Formanilina, POCl_3	2,4-(HO) ₂ C ₆ H ₃ CHO	60
MeOC_6H_5	N-formilpiperidina, POCl_3	4-MeOC ₆ H ₄ CHO	21

Cuando la reacción fue descubierta, la MFA fue el reactivo preferido, y el o-diclorobenceno era usado como co-disolvente. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de las reacciones -- pueden llevarse a cabo con la DMF que es mas barata y mas volátil, aunque los rendimientos son algo bajos. La principal ventaja práctica, es que el exceso de DMF se puede usar como disolvente y puesto que es miscible con agua, el producto puede hidrolizarse, vertiendo la mezcla de reacción en acetato de sodio acuoso, en tanto que con la MFA como reactivo, se requiere una evaporación que consume tiempo o una destilación a vapor -- de la MFA y del o-diclorobenceno.

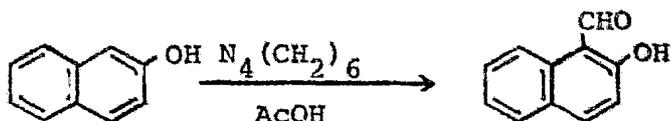
ESQUEMA II.48



II.2.2.5.- Reacción de Duff.-⁵⁹

La reacción de Duff es un método de formilación, usado normalmente para anillos aromáticos ricos en electrones, -- tales como fenoles y aminas, en el cual, el agente formilante -- es la hexameten tetramina, en presencia de glicerol o ácido -- acético. Los rendimientos son moderados, pero el principal valor de ésta reacción es que la sustitución ocurre principalmente en posición orto (esquema II.49).

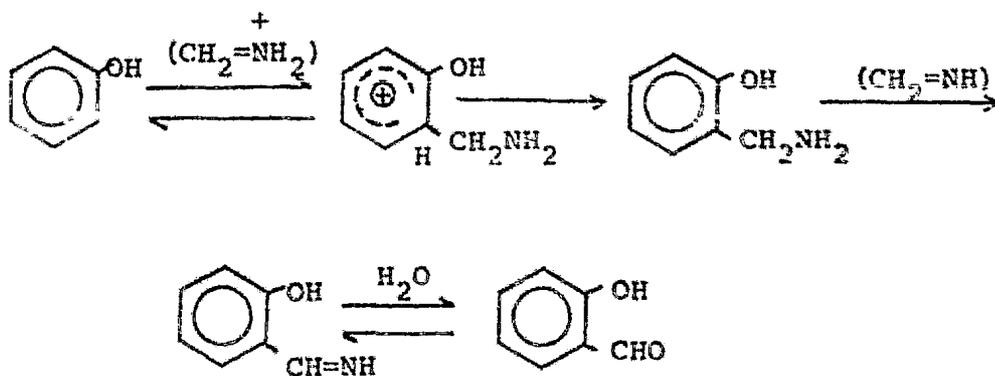
ESQUEMA II.49



Una adaptación moderna⁶⁰, usa como catalizador el ácido trifluoroacético; esto permite que anillos aromáticos simples, tales como el tolueno y el xileno, sean formilados, pero bajo estas condiciones, la reacción se convierte selectiva en para, aún para fenoles.

El mecanismo involucra una rápida aminometilación, seguida por una deshidrogenación (que es la etapa determinante de la reacción) a la imina, similar a la observada en la reacción de Sommelet; la hidrólisis posterior, produce el aldehído. (esquema II.50).

ESQUEMA II.50



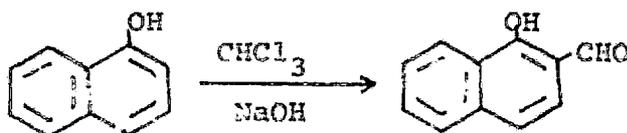
II.2.2.6.- Reacción de Reimer-Tiemann.-⁶¹

La formilación de compuestos aromáticos ricos en electrones y heteroaromáticos, usando cloroformo y álcali, es conocida como la reacción de Reimer-Tiemann. La reacción se lleva a cabo calentando el sustrato con álcali acuoso al 10% y con exceso de cloroformo, a temperaturas superiores a 50°C. El principal valor de esta reacción, es que se obtiene una relación mas alta de isómeros orto que de isómeros para (esquema II.51).

Los rendimientos no son grandes, pero la separación de los productos puede ser efectuada facilmente.

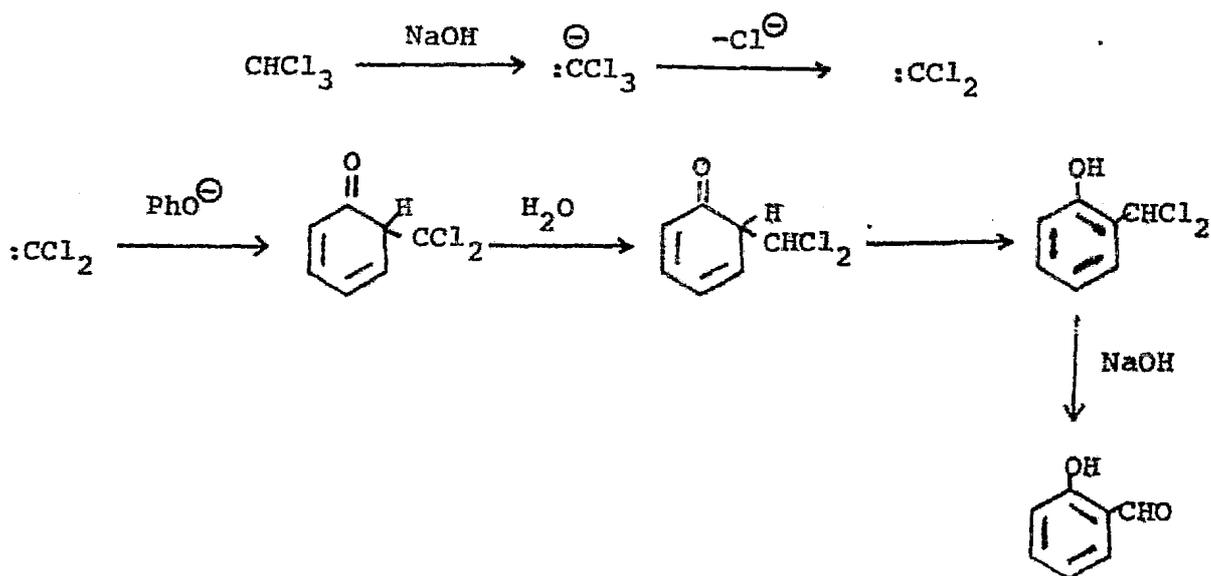
La reacción ha sido usada en la manufactura de *o*-hidroxibenzaldehídos a partir de fenoles, en cuyo caso éstos se separan del isómero para por arrastre con vapor.

ESQUEMA II.51



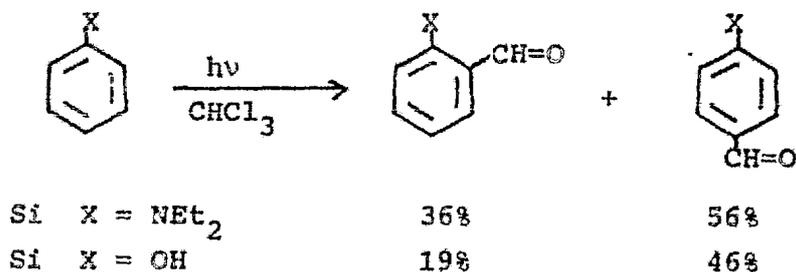
La reacción es de interés en cuanto al mecanismo de reacción, puesto que se demostró en 1959 que la especie reactiva generada por el cloroformo y la base, es el diclorocarbeno ($:\text{CCl}_2$), el cual reacciona con, por ejemplo, iones fenolato, como se muestra en el esquema II.52.

ESQUEMA II.52

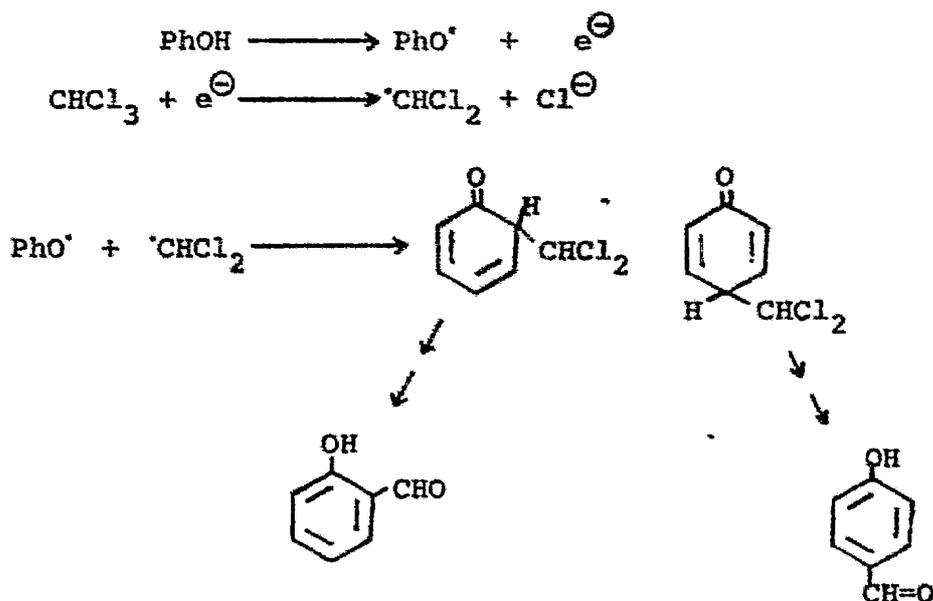


Una reciente modificación, es la reacción de Reimer-Tiemann fotoquímica.⁶² Los fenoles y las anilinas N,N-disustituidas, sometidas a irradiación en cloroformo, se convierten a los aldehídos correspondientes, sustituidos en la posición 2 o en la posición 4 (esquema II.53), por un mecanismo que involucra el ataque por el radical dicloro metilo (esquema II.54). La fotólisis en deuteriocloroformo, da el producto que contiene el -- grupo deuterio-formilo.

ESQUEMA II.53



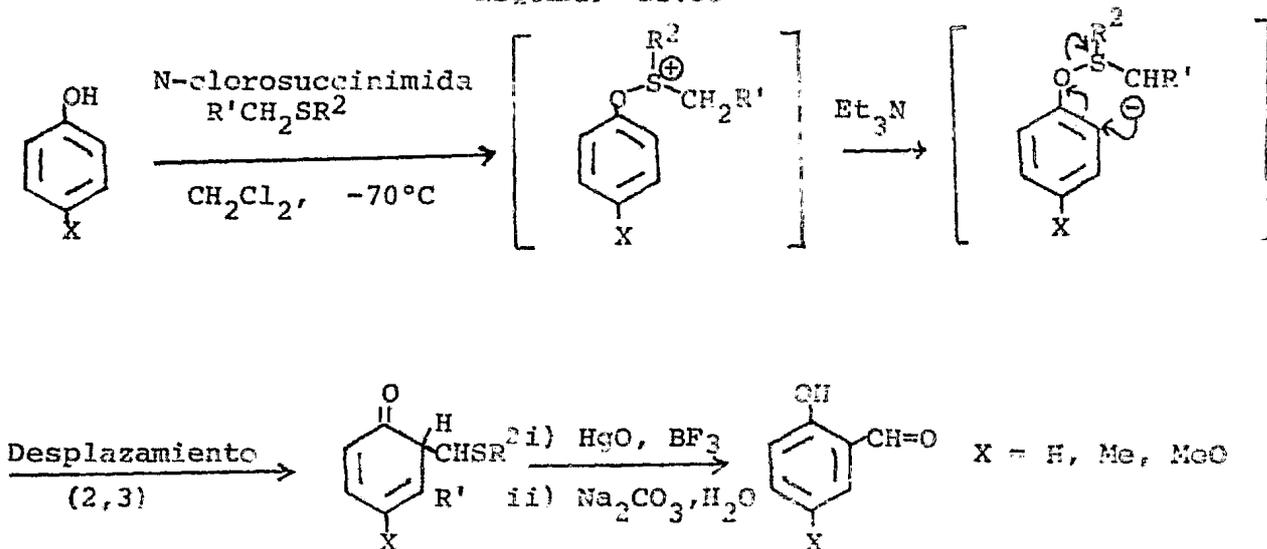
ESQUEMA II.54



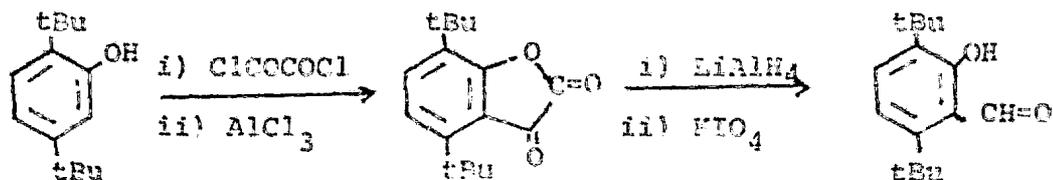
II.2.2.7.- Formilación selectiva de fenoles en la posición orto.-

Gassman y Amick han desarrollado dos métodos para la introducción de un grupo formilo en posición orto a un fenol.⁶³ Ambos métodos son similares al rearrreglo de Sommelet-Hauser⁶⁴, en el que un desplazamiento (2,3)-sigmatrópico, se usa para formar un nuevo enlace C-C (esquema II.55). Aunque los rendimientos -- son moderados (20-45%), la reacción produce exclusivamente la -- sustitución en la posición orto.

ESQUEMA II.55



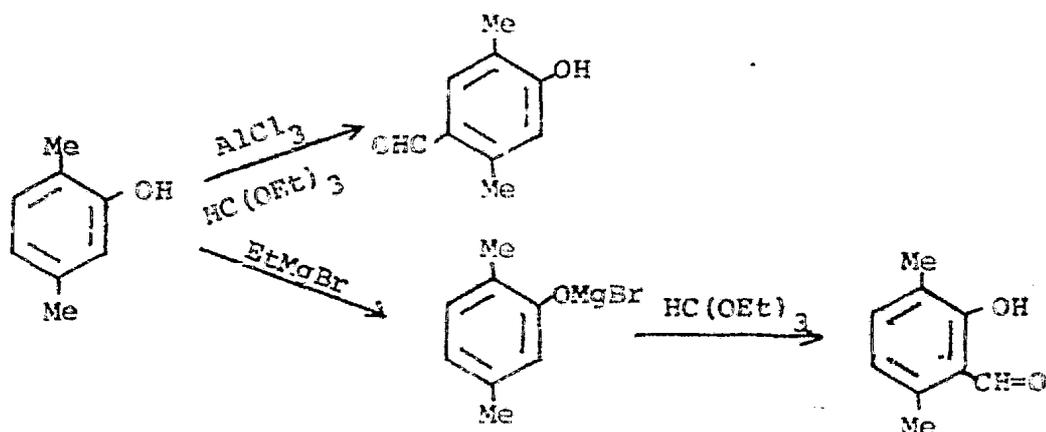
ESQUEMA II.56



El método más antiguo de formilación regioselectiva en la posición orto, la reacción de los haluros de fenoxi-magnesio con ortoformatos, da rendimientos moderados (20-55%), con alguil-

fenoles simples, pero los rendimientos son muy bajos cuando estan presentes sustituyentes como grupos alquilo voluminosos, halógeno, nitro o carboxi. En contraste, la formilación de fenoles libres con cloruro de aluminio-ortoformiato de etilo, produce el isómero para (esquema II.57)⁶⁵

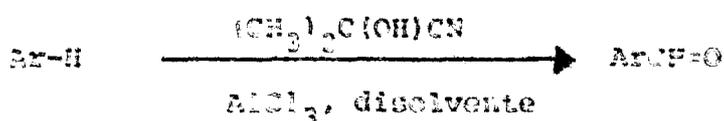
ESQUEMA II.57



II.2.2.8.- Formilación con acetona-cianohidrina.-

Recientemente se informó que la cianohidrina de la acetona, es un reactivo útil y fácil de usar para llevar a cabo formilaciones en compuestos aromáticos, como se observa en el esquema II.58.⁶⁶

ESQUEMA II.58



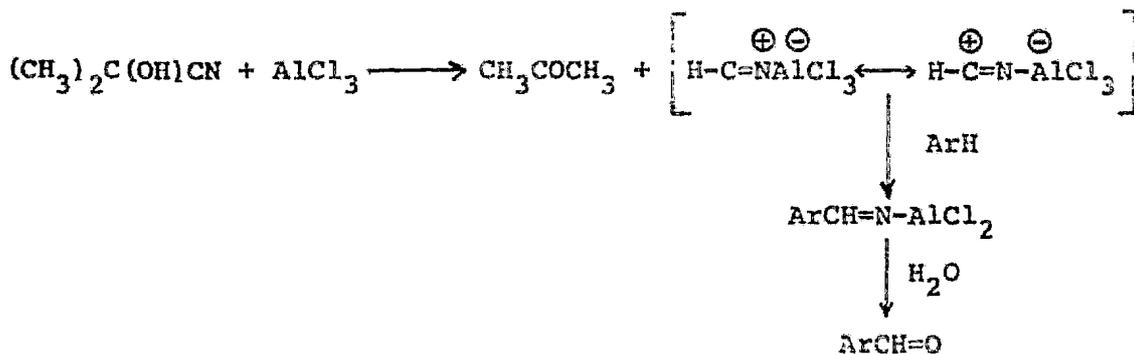
En la tabla 16 se dan algunos aldehídos obtenidos por este método. Los rendimientos son similares a los obtenidos por la reacción de Gatterman. (ver sección II.2.2,3.).

TABLA 16

SUSTRATO	CONDICIONES	PRODUCTO	% REND.
Benceno	$\text{AlCl}_3 - \text{C}_6\text{H}_6$ 80°C, 20 h.	Benzaldehído	50
Tolueno	$\text{AlCl}_3 - \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ 111°C, 5h.	4-metilbenzaldehído 2-metilbenzaldehído	75 25 40 global
Anísol	$\text{AlCl}_3 - \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_3$ 20°C, 24 h.	4-metoxibenzaldehído 2-metoxibenzaldehído	70 30 50 global
o-xileno	$\text{AlCl}_3 - \text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 83°C, 20h.	3,4-dimetilbenzaldehído	83
p-xileno	$\text{AlCl}_3 - \text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 83°C, 20 h.	2,5-dimetilbenzaldehído	81

En el esquema II.59 se propone un posible mecanismo para la reacción. La cianohidrina de la acetona ya ha sido propuesta como un reactivo para reacciones de hidrocianación.

ESQUEMA II.59

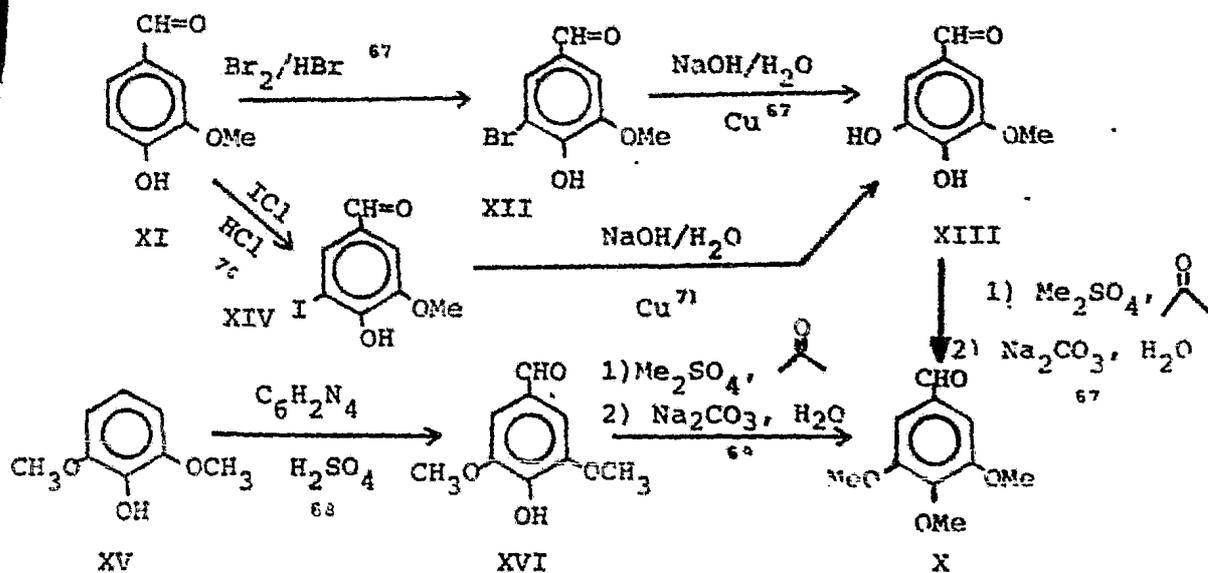


I.3.- Síntesis del 3,4,5- trimetoxi -benzaldehído.-

Los métodos informados en la literatura para la síntesis del 3,4,5-trimetoxi-benzaldehído, se pueden agrupar de acuerdo a la materia prima de la cual se parte o bien de un intermediario común. A continuación se muestran esquemáticamente estas agrupaciones. (esquemas II.60 a II.68).

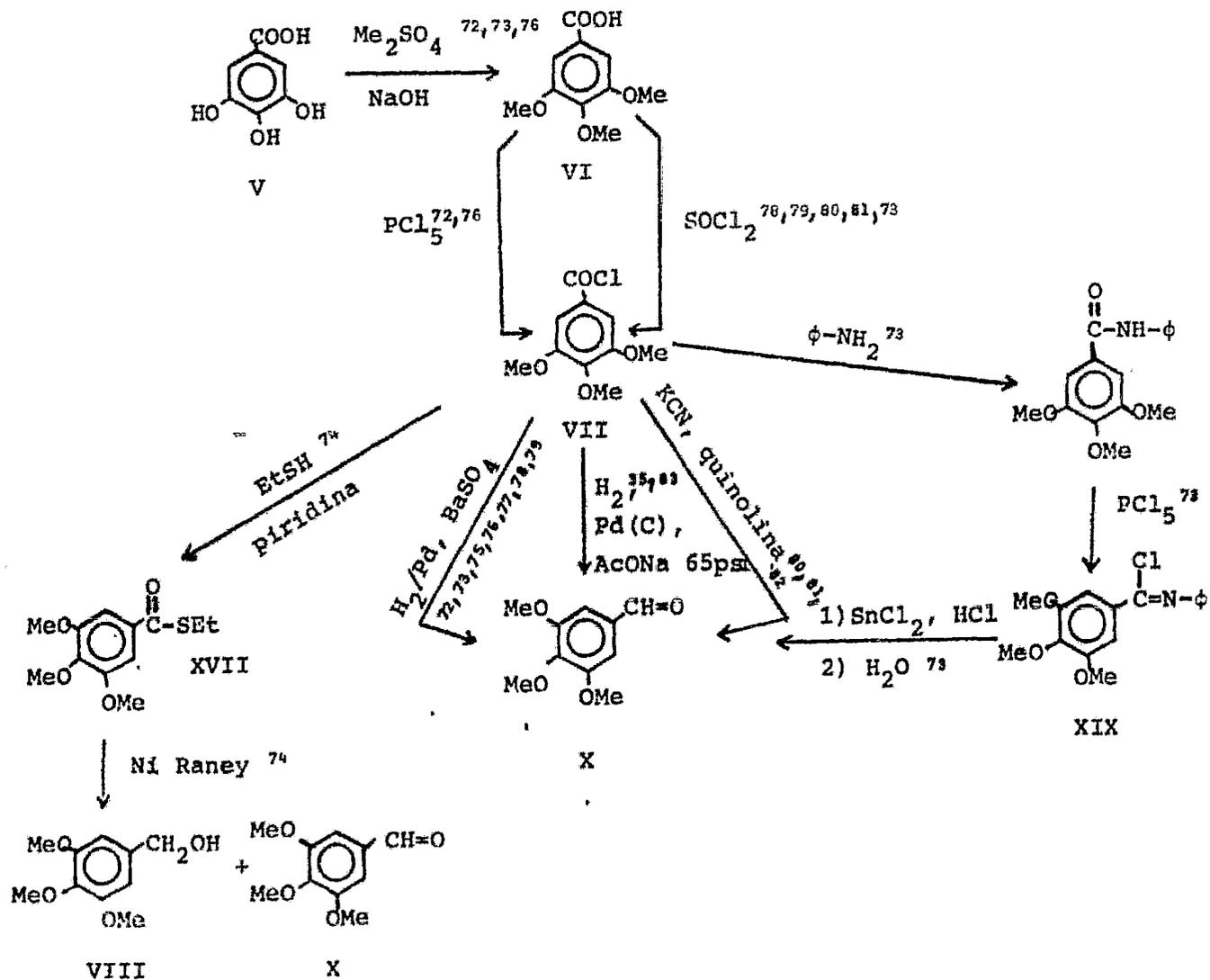
a) A partir de vainillina (4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehído) y del 2,6-dimetoxifenol.-

ESQUEMA II.60



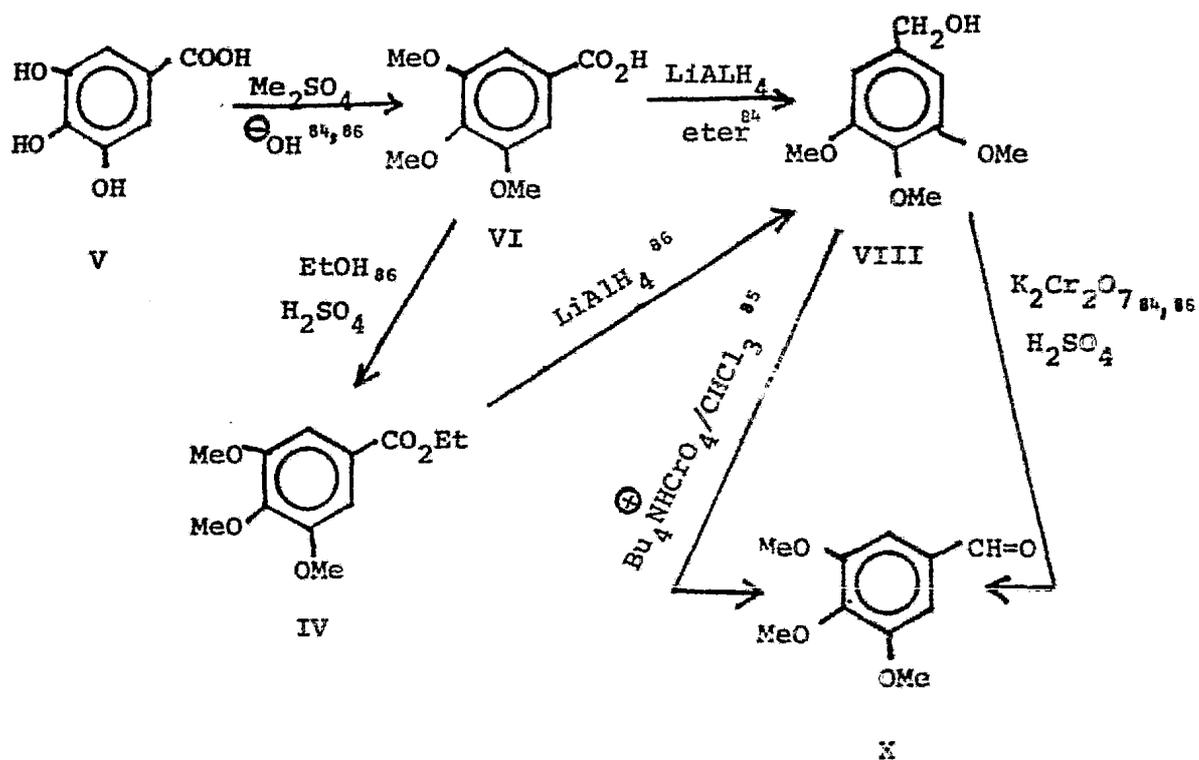
b) A partir de ácido gálico (3,4,5-trihidroxibenzoico) a través del cloruro de ácido correspondiente.-

ESQUEMA II.61



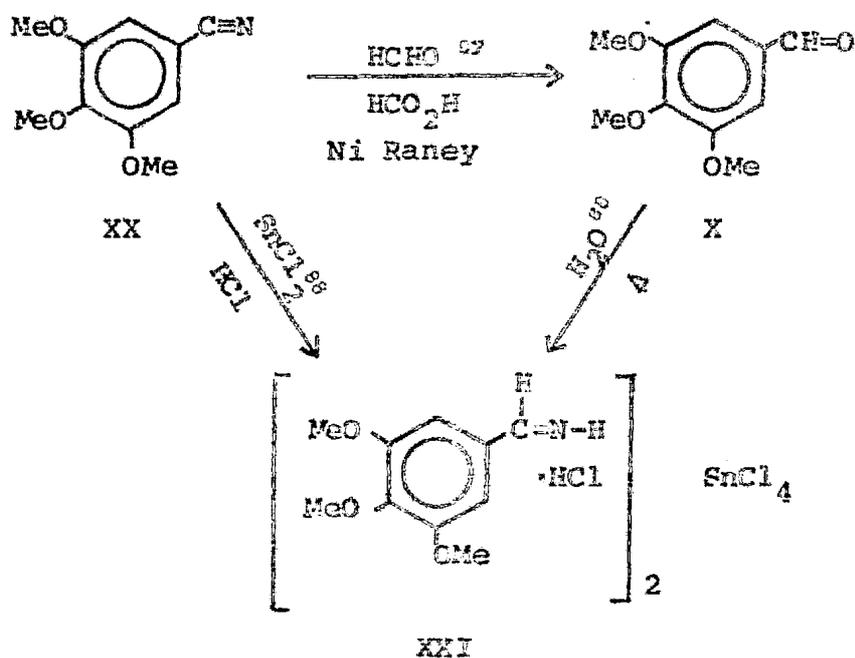
c) A PARTIR DE ACIDO GALICO, A TRAVES DEL ALCOHOL BENCILICO RESPECTIVO Y POSTERIOR OXIDACION DE ESTE ULTIMO.

ESQUEMA II.62



d) POR REDUCCION DEL NITRILLO AL ALDEHIDO CORRESPONDIENTE.

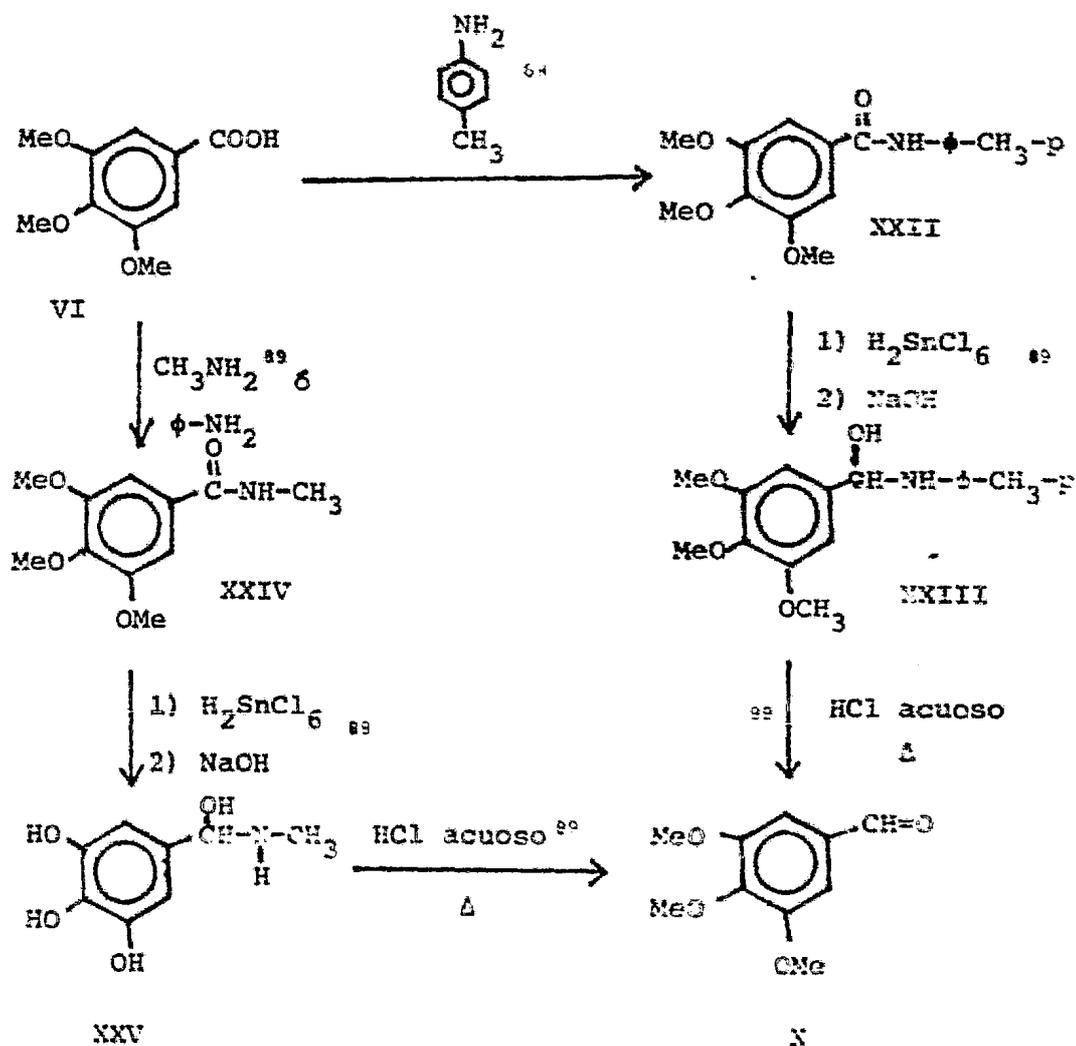
ESQUEMA 11.63



e) A PARTIR DEL ACIDO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOICO.-

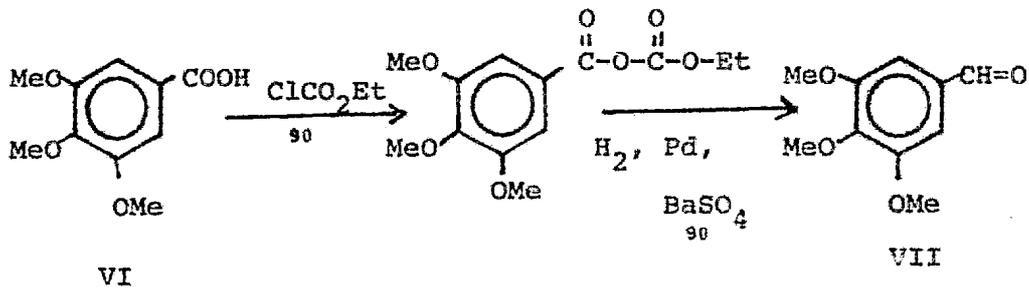
i) A través de las respectivas amidas:

ESQUEMA II.64



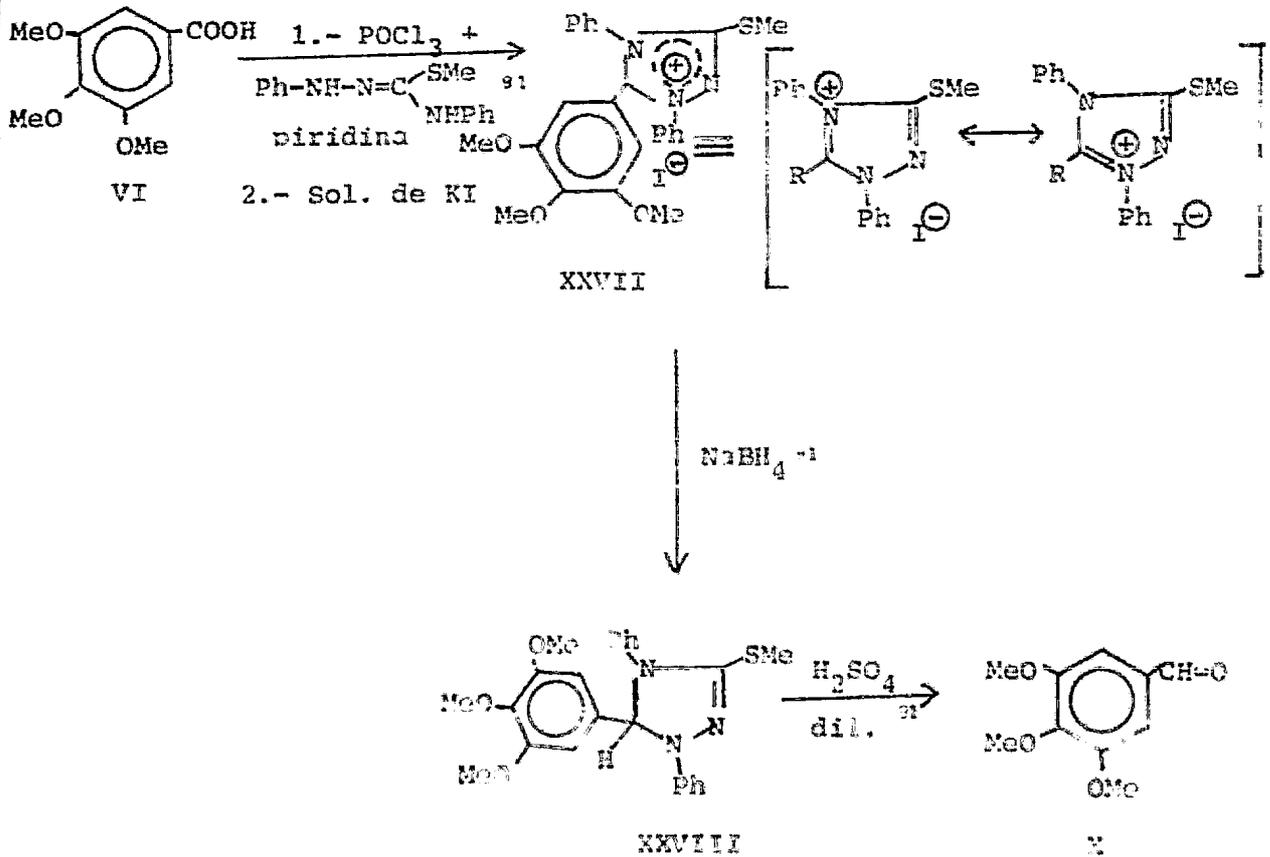
ii) A través del anhídrido mixto:

ESQUEMA II.65

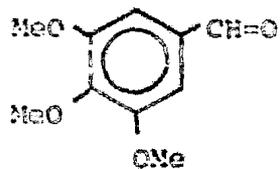
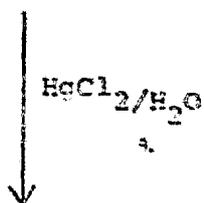
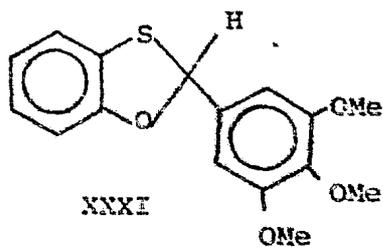
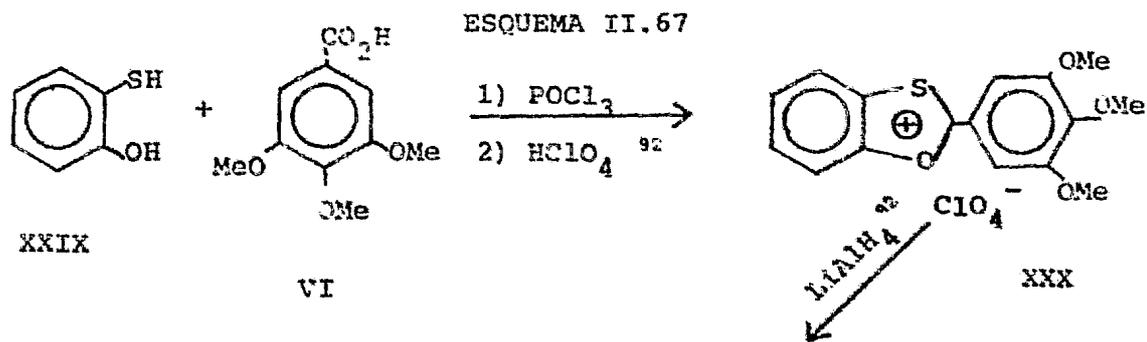


iii) A través de derivados del S-triazol:

ESQUEMA II.66



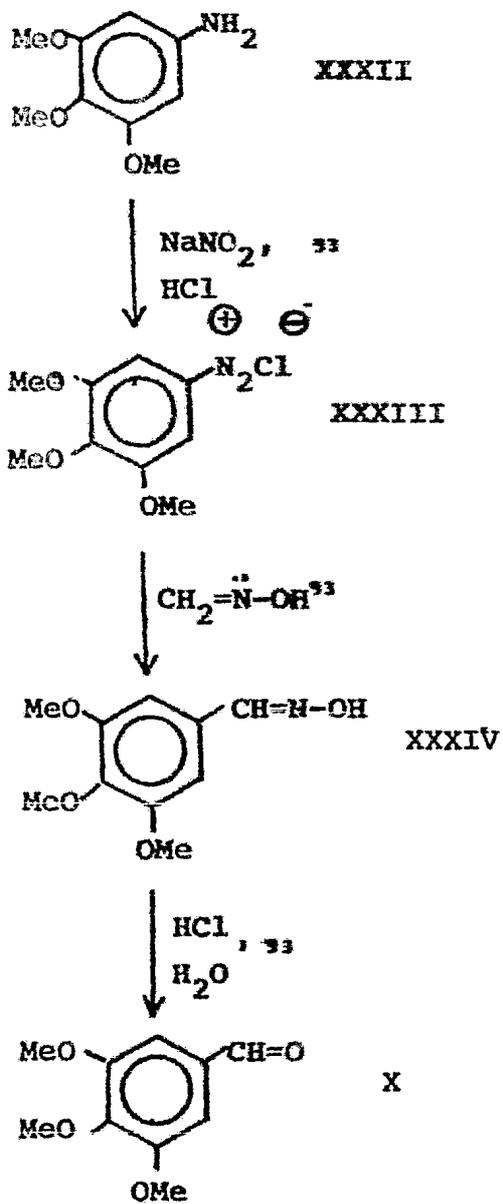
) A través de percloratos de 1,3-benzoxationilo.-



ESQUEMA 42

f) PARTIENDO DE LA 3,4,5-TRIMETOXIANILINA.

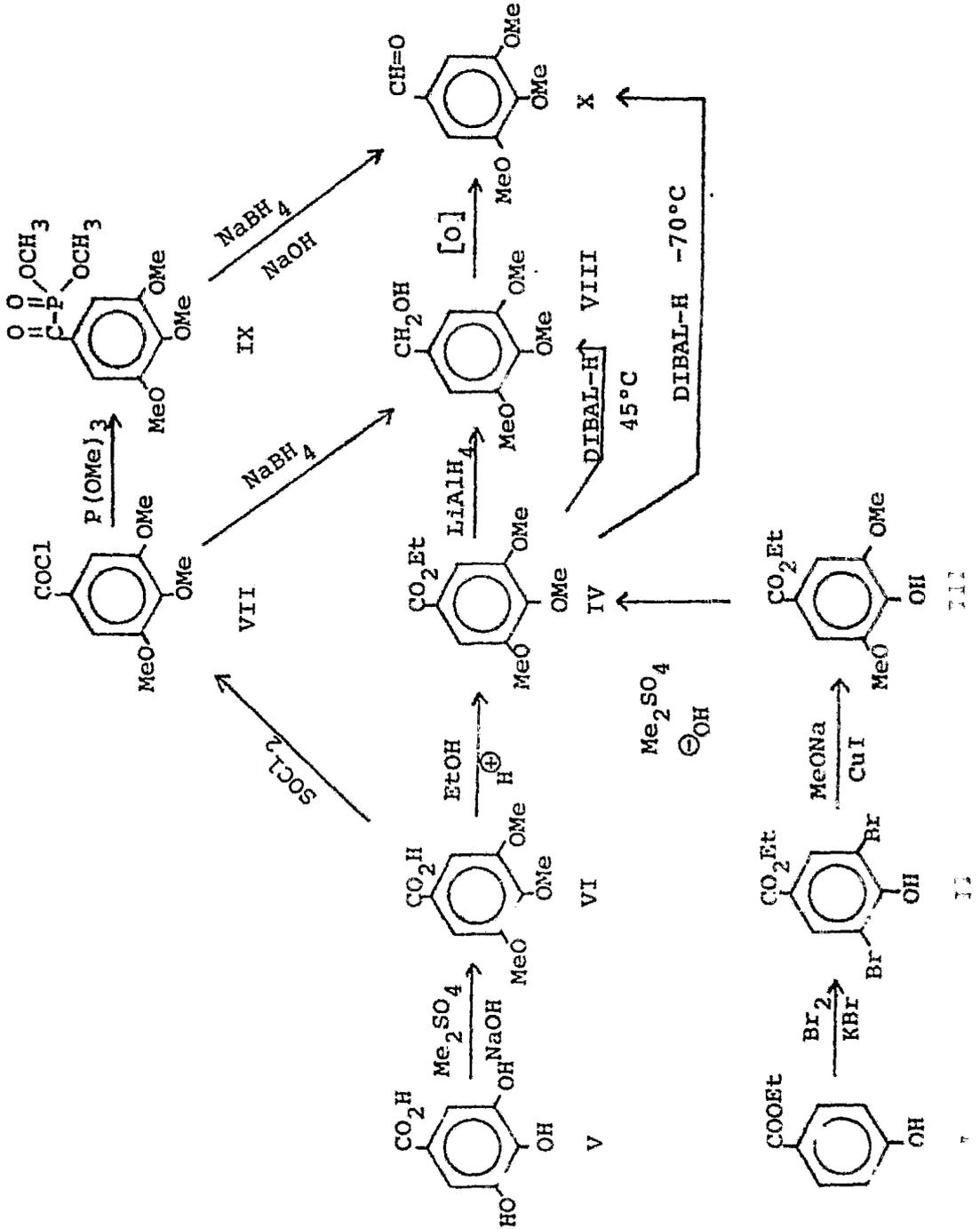
ESQUEMA II.68



III.- DISCUSION Y RESULTADOS

III.1.- ESQUEMA SINTETICO PROPUESTO.

ESQUEMA III.1



III.2.- EXPLICACIONES AL ESQUEMA SINTETICO PROPUESTO Y RESULTADOS OBTENIDOS.

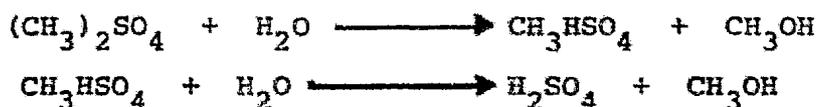
Como se mencionó en la introducción de este trabajo, el objetivo del mismo es el de obtener el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído a partir de materias primas que se produzcan en el País.

De todas las síntesis reportadas en la literatura, se escogió la ruta a partir del ácido gálico (V), debido a que este compuesto se puede producir en el País, por la hidrólisis de los taninos.⁹⁴

Otra posible síntesis sería a partir de la vainillina (XI), pero el grupo aldehído presente en la materia prima, probablemente no soportaría las condiciones extremas de una de las reacciones involucradas en la síntesis, en donde se efectúa la sustitución nucleofílica aromática de un bromo por el grupo OH, a presión y temperatura elevadas, para formar el 3,4-dihidroxí-5-metoxibenzaldehído (XIII), resultando probablemente una transformación de dicho grupo funcional.

La transformación del ácido gálico (V) al ácido-3,4,5-trimetoxibenzoico (VI), se llevó a cabo con NaOH y -----
 MeSO_4 ^{95,96,97} Se informa⁹⁶ que un exceso de agua en la reacción, provoca la hidrólisis del sulfato de dimetilo, formándose metanol, sulfato ácido de metilo y ácido sulfúrico libre como resultado de la hidrólisis, en lugar del ester respectivo (esquema III.2).

ESQUEMA III.2



Tomando en cuenta lo anterior y basándonos en la técnica descrita por Mauthuer³⁵, se disminuyó al mínimo la cantidad de agua, y la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera inerte, obteniéndose el compuesto VI con un rendimiento muy alto (90%). - El punto de fusión de este compuesto fue de 164-167°C. Presentó en el I.R. una banda ancha de 3400 a 2500 cm^{-1} , correspondiente al OH del grupo ácido; en 2850 cm^{-1} , una señal débil que corresponde a $-\text{OCH}_3$; en 1690 cm^{-1} la señal característica del carbonilo del grupo ácido; en 1600 cm^{-1} la señal del anillo aromático y en 1420 y 1330 cm^{-1} las señales correspondientes a $-\text{OCH}_3$.

En R.M.N. protónica, presentó las siguientes señales (δ , ppm): Un singulete a 3.9 ppm, que integra para 9H, correspondientes a los 9H de los metoxilos, un singulete a 7.35 ppm, que integra para 2H, correspondiente a los hidrógenos del anillo aromático, una señal a 10.2 ppm, que desaparece con D_2O y que integra para 1H, que corresponde al hidrógeno del $-\text{OH}$ del ácido.

Con todo esto se comprueba la estructura del compuesto VI.

El 3,4,5-trimetoxibenzoato de etilo (IV), se obtuvo por el método reportado por Abdel-Rahman⁸⁶, que consiste en hacer reaccionar el ácido correspondiente (III) con etanol y ácido sulfúrico como catalizador. El compuesto IV se obtuvo -- con un rendimiento del 80%. Sin embargo, tomando en consideración el ácido recuperado, el rendimiento sube al 92%.

El producto así obtenido tiene un punto de fusión de 50-53°C. En el I.R. desaparece la señal ancha del ácido y se aclaran las señales de los metilos y metilenos de 3050 a 2860 cm^{-1} y la señal del metilo del $-\text{OCH}_3$ a 2850 cm^{-1} . La señal del carbonilo del ester aparece en 1700 cm^{-1} y en 1590 la señal correspondiente al anillo aromático. En 1450 y 1330 cm^{-1} aparecen las señales del metilo del $-\text{OCH}_3$ y en 1365 cm^{-1} la señal -- del metilo del ester.

En R.M.N. protónica presentó las siguientes -- señales: un triplete a 1.3 ppm que integra para 3H, correspondiente a los hidrógenos del metilo del éster, un singulete a -- 3.9 ppm, que integra para 9H correspondiente a los metilos de los metoxilos, un cuarteto a 4.3 ppm que integra para 2H, correspondiente a los hidrógenos del metileno del éster y un singulete a 7.25 ppm que integra para 2H y que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático, todo lo cual corresponde al compuesto deseado (IV).

El alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (VIII), se trató de obtener a partir del éster (IV) en función de los méto-

dos informados en la literatura^{99, 100, 42, 39, 43, 47}. Los métodos específicos para obtener el alcohol (VIII) a partir del ester (IV), utilizan hidruro de litio y aluminio como agente reductor.^{99, 100} Aquí cabe mencionar que el disolvente juega un papel tan importante en las reducciones, que si se hace la reacción en éter, se informa un rendimiento del 73%¹⁰⁰, pero la reacción es muy difícil de trabajar, en cambio, si la reacción se trabaja con tetrahidrofurano (THF), la reacción es más manejable (debido a que es menos volátil que el éter) y se puede mantener a reflujo, lo cual aumenta el rendimiento al 79%⁹⁹. De esta manera, se llevó a cabo la reacción del ester (IV) con LiAlH_4 , usando THF seco como disolvente, determinándose el contenido de alcohol en el producto final por cromatografía de gases, utilizando una muestra del alcohol (VIII) como referencia. El tiempo de retención del ester (IV) es de 4.78 min. y el tiempo de retención del alcohol (VIII) es de 3.67 min., utilizando una columna de 3% de OV-17 a 180°C y un detector de ionización de flama. Así se vio que la reducción fue parcial, ya que se tuvo un 46.9% de alcohol (VIII) y 53.1% de ester (IV), lo que nos da un 49.2% de rendimiento del alcohol (VIII). Suponemos que el tiempo de reacción fue corto, pues el proceso se suspendió a las dos horas de reflujo.

Otra reacción que se planteó para la transformación del ester (IV) al alcohol (VIII), fue la de utilizar el hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H)⁴², dado que según lo-

informado por Stinson³⁹, el DIBAL-H resulta un agente reductor barato y al igual que el hidruro de litio y aluminio, capaz de reducir el ester (IV) al alcohol (VIII), o bien al aldehído (X). El que se obtenga el alcohol o el aldehído, depende de la temperatura de reacción, ya que está informado -- que si la reacción se hace a 45°C, se obtiene el alcohol⁴², -- pero si se hace a -78°C, se obtiene el aldehído⁴¹. En virtud de esto, se llevaron a cabo dos reducciones del ester (IV) -- con DIBAL-H a las temperaturas ya indicadas. .

Para la reacción llevada a cabo a 45°C, después de dos horas de reacción, se encontró por cromatografía de gases que sí se había formado el alcohol (VIII), en un rendimiento del 61%. Sin embargo, en el producto se encontró que había ester (IV) sin reaccionar (mezcla 51.11% de alcohol (VIII) + 48.9% de ester (IV). Tiempo de retención del alcohol (VIII): 3.71 min. Tiempo de retención del ester (IV): 4.85 min. Columna 3% OV-17 a 200°C. Detector de ionización de flama).

La reacción llevada a cabo a -78°C de acuerdo a la técnica propuesta, mostró por cromatografía de gases que no hubo reacción entre el ester (IV) y el DIBAL-H, al encontrarse en el sólido recuperado, 100% del compuesto (IV).

El resultado que se esperaba, era la formación del aldehído (X), pero el hecho de no ocurrir la reacción, lo podríamos atribuir a la presencia de los grupos metoxilos en el ester IV, los cuales, al ser grupos donadores de electrones, por formas -- resonantes, activan al anillo aromático, ejerciendo un efecto --

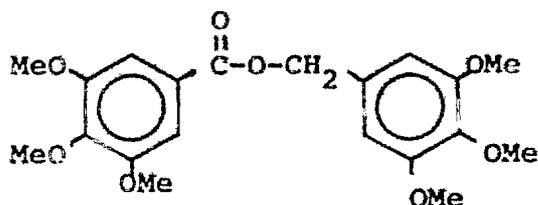
inductivo sobre el carbonilo del ester, lo cual disminuye así la deficiencia electrónica que resulta en una carga parcial positiva sobre el carbono del carbonilo y no se favorece el ataque del DIBAL-H a tan baja temperatura.

Por otro lado, dado que la reacción a 45°C sí dió el alcohol (VIII), con un rendimiento regular (60%), es posible que aumentando el tiempo de reacción se pueda lograr un mejor rendimiento.

Sin embargo, dado que no se logró la reducción total del ester (IV) con los dos agentes reductores anteriores, se decidió probar la reducción de dicho ester con un exceso de NaBH_4 , según lo informado por Brown⁴⁷. Aún cuando el NaBH_4 no es muy barato³⁹, si consideramos que este compuesto puede trabajar con cuatro equivalentes de hidrógeno, esta capacidad reductora hace costearable su uso. De esta manera, se trabajó con el ester (IV) y el NaBH_4 en una relación 1:5 moles respectivamente. Se dejó la reacción a reflujo por 6 horas y el producto así obtenido se analizó por cromatografía de gases, mostrando 100% del ester (IV).

En vista del resultado anterior, se llevó a cabo una de las modificaciones mencionadas en el capítulo anterior, la cual consistió en adicionar LiBr a una solución de NaBH_4 , formándose LiBH_4 , el cual está informado como un agente reductor capaz de reducir ésteres⁴⁰. Después de 14 horas de reacción entre el éster y éste reactivo, se encontraron varios productos.

Por cromatografía preparativa en capa fina, se encontró que se había formado el alcohol (VIII) en un 49.6% de rendimiento y - que todavía había éster sin reaccionar. Además se encontró un nuevo producto, que por espectroscopía en I.R. presentó las siguientes bandas: a 2915 cm^{-1} , una banda que corresponde a grupos metilo, a 2850 cm^{-1} , una banda muy intensa que corresponde a los grupos -OMe, a 1715 cm^{-1} , una banda muy intensa característica del grupo carbonilo y otra en 1600 cm^{-1} , que corresponde al anillo aromático. En R.M.N. protónica, se presentó un singulete a 3.9 ppm, que integra para 18 H, que son los H correspondientes a los metoxilos aromáticos, un singulete a 5.3 ppm, que integra para 2H, que corresponde a un grupo $-\text{CH}_2-$ protegido, un singulete a 6.7 ppm, que integra para 2H, que corresponden al anillo aromático, y un singulete a 7.4 ppm, que integra para 2H de otro anillo aromático. Suponemos que de acuerdo a la reacción efectuada y a la espectroscopía del compuesto desconocido, posiblemente hubo una reacción de transesterificación, debido a lo cual se podría haber formado el éster (XXXV).



XXXV

Dado que no fue posible llegar al alcohol (VIII) a través de la reducción del éster (IV) con rendimientos acep-

tables, se pensó que a través del cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzofilo (VII), se podría lograr fácilmente. Existen dos métodos^{79 101} para obtener específicamente el cloruro de ácido (VII). Uno de ellos¹⁰¹ informa la formación del cloruro de ácido (VII), partiendo del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (VI) y de PCl_5 . El producto se debe recristalizar, y se reporta un punto de fusión de 77-78°C. En el otro método⁷⁹, el ácido (VI), se hace reaccionar con SOCl_2 y después de destilar el cloruro de tionilo que no reaccionó, se obtiene un producto, que, recristalizado, presenta un punto de fusión de 75-77°C. Se reporta otra variante, utilizando el cloruro de tionilo¹⁰¹, en la cual la reacción se hace en presencia de benceno, el cual después de llevarse a cabo la reacción, se destila con el exceso de cloruro de tionilo. El producto recristalizado, tiene un punto de fusión de 76-78°C. Se escogió el método con el cloruro de tionilo y sin disolvente. El HCl y el SO_2 que se forman como subproductos en la reacción se eliminan fácilmente y el exceso de cloruro de tionilo se destila. El cloruro del ácido se destiló a presión reducida (131-133°C a 5 mm de Hg), obteniéndose como un sólido blanco de punto de fusión de 72-75°C, y con un rendimiento del 80%. Solo se determinó el espectro de I.R., el cual mostró las siguientes características: desaparece la banda ancha entre 3300 y 2900 cm^{-1} que correspondía al -OH del ácido (VI) y se hacen más definidas las bandas a 2920 cm^{-1} que corresponde a $-\text{CH}_3$ y la de 2850 que corresponde a $-\text{OCH}_3$. Aparece una banda ancha a 1750

cm^{-1} que corresponde, junto con otra a 1700 cm^{-1} al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{Cl}$. En 1600 presenta la banda correspondiente al anillo aromático. Con estos datos se comprobó que efectivamente se trataba del cloruro de acilo (VII).

Ya formado el cloruro (VII), se procedió a su reducción. Se ha informado⁴⁴ que el borohidruro de sodio es un agente reductor que lleva a cabo la reacción fácilmente. Así, una solución del cloruro (VII) en dioxano, a la cual se adicionó NaBH_4 , formó el alcohol (VIII), el cual es un líquido viscoso con un punto de ebullición de $112-115^\circ\text{C}$ a 0.5 mm de Hg., con un rendimiento del 91% . Este compuesto mostró en I.R. las siguientes señales: a $3600-3150 \text{ cm}^{-1}$ una banda que corresponde al $-\text{OH}$, en 2950 cm^{-1} una banda correspondiente a CH_3 , en 2850 cm^{-1} una señal que corresponde a $-\text{OCH}_3$, (desaparece la banda en 1750 cm^{-1} y que correspondía al carbonilo del ácido); en 1600 cm^{-1} se ve la banda que corresponde al anillo aromático. En R.M.N. protónica, presentó un singulete a 2.3 ppm , que integra para 1H y que desaparece con D_2O , correspondiente al $-\text{OH}$, un singulete a 3.8 ppm , que integra para los 9H de los metoxilos, un singulete a 4.6 ppm , que integra para 2H , que corresponde a $-\text{CH}_2-$, un singulete a 6.6 ppm , que integra para 2H , que corresponden a los hidrógenos del anillo aromático.

Con lo anterior, se comprueba la formación del alcohol (VIII).

Una vez obtenido el alcohol VIII, se procedió a su oxidación, para obtener así el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (X). Para ello existen varios métodos, sin embargo nos basa-

mos en tres técnicas informadas para la oxidación de alcoholes bencílicos.^{86 103 104}

El primer método⁸⁶, informa la oxidación específica del alcohol VIII al aldehído X, utilizando bromo como agente oxidante. Al final de la reacción, se analizó la mezcla de reacción por cromatografía de gases, encontrándose que no se había formado el compuesto X. (el tiempo de retención del aldehído X de marca Aldrich, usado como referencia, fué de 1.8 min., usando una columna de 3% de OV-17 a 180°C y detector de ionización de flama). Se encontró por el contrario un compuesto diferente con un tiempo de retención de 3.15 min.

El segundo método¹⁰³, lleva a cabo la oxidación del alcohol VIII para formar el aldehído X, con dióxido de manganeso activo, el cual se obtuvo por el procedimiento reportado por Mancera²⁵. El tiempo de reacción fue de 1 hora. El producto obtenido con un rendimiento del 87% se analizó por cromatografía de gases, usando las mismas condiciones que para las reacciones anteriores, encontrándose un 100% del aldehído X (tiempo de retención 1.80 min.). El producto obtenido presentó un punto de fusión de 70-72°C. En I.R. presentó las siguientes bandas: a 2950 cm^{-1} una banda que corresponde a CH_3 , en 2820 y 2750 cm^{-1} las bandas que corresponden a C-H del grupo CH=O , en 1690 cm^{-1} la banda del carbonilo del aldehído y en 1590 cm^{-1} la señal del anillo aromático.

En R.M.N. protónica, presentó un singulete a 3.9-ppm, que integra para 9H y que corresponden a los hidrógenos de los metilos de los grupos $-\text{OCH}_3$, un singulete a 7.1 ppm que in-

tegra para los 2H del anillo aromático, un singulete a 9.9 ppm que integra para 1H y que corresponde al protón del grupo aldehído.

Con todos estos datos se comprobó la obtención del aldehído X.

El tercer método¹⁰⁴, involucra la oxidación del alcohol bencílico VIII al aldehído, con hipoclorito de sodio. Este método se presentaba bastante atractivo, ya que como se menciona en la referencia citada, se podía lograr la oxidación con una solución de hipoclorido que tuviera un 24% de cloro. Se llevó a cabo la oxidación, y después de 14 horas se aisló la mezcla de reacción. Por cromatografía de gases no se encontró aldehído, cuyo tiempo de retención es de 1.80 min., sino otro producto desconocido con tiempo de retención de 3.20 min.

No obstante que ya se había obtenido el aldehído, se decidió probar otro método a partir del cloruro de ácido VII utilizando fosfito de trimetilo para formar el fosfonato de arilo respectivo¹⁰⁵. Se ha informado⁴⁸ la formación de esteres de ácidos aroil fosfónicos a partir de cloruros de ácido y el fosfito de trimetilo. Empleando una modificación al método general¹⁰⁶, se formó el dimetil-fosfonato de 3,4,5-trimetoxibenzofilo (IX), el cual no se encuentra informado en la literatura, con un 91% de rendimiento. Este compuesto es un líquido viscoso con un punto de ebullición de 64°C a 140 mm de Hg.

En I.R. presentó las siguientes bandas: en 2890 cm^{-1} una banda que corresponde a CH_3 , en 2850 cm^{-1} la banda del

$-\text{OCH}_3$. Desaparecen las bandas en 1750 y 1800 cm^{-1} del cloruro de ácido. En 1655 cm^{-1} aparece la banda del carbonilo y en 1590 cm^{-1} la banda que corresponde al anillo aromático, en 1265 cm^{-1} la banda que corresponde a $\text{P}=\text{O}$ y en 1035 cm^{-1} una banda que corresponde a $\text{P}-\text{O}-\text{C}$.

En RMN protónica, presentó las siguientes señales (δ); un singulete a 3.75 ppm , que integra para 6H y que corresponde a los metoxilos del ester fosfónico; un singulete a 3.9 ppm que integra para 9H y que corresponde a los metoxilos del anillo aromático; un singulete a 7.6 ppm que integra para los dos protones del anillo aromático. Con lo anterior reportamos que se formó el compuesto IX.

Tal como lo informa Berlin⁴⁹, los fosfonatos son muy inestables, sobre todo si se purifican por destilación al vacío. Por ello, encontramos necesario hacer el fosfonato IX e inmediatamente efectuar la reacción de reducción del mismo con borohidruro de sodio⁵⁰. Como lo reporta Horner⁵⁰, el fosfonato se transformó rápidamente al aldehído, empleando las condiciones óptimas informadas por el autor para otros fosfonatos y que resultaron también muy eficientes para obtener nuestro aldehído X, el que se obtuvo en un rendimiento del 73.4% . Por cromatografía de gases, mostró 92.4% de pureza (tiempo de retención 1.82 min.). El aldehído X obtenido en esta reacción, presentó un punto de fusión de $68-71^\circ\text{C}$. No se envió a espectroscopía.

Se investigó si el ácido gálico se producía en el País y no se encontró alguna fábrica que lo pudiera surtir,

no obstante el hecho de que por hidrólisis de los taninos (los cuales hay en México y se utilizan en el curtido de pieles) se puede obtener. En vista de esto, se retrocedió en la síntesis para partir de un compuesto más sencillo y que se encontrara comercialmente en México. Este fue el p-hidroxibenzoato de etilo (I) y la idea era la de entroncar la síntesis en algún paso con este producto, decidiéndose llegar al 3,4,5-trimetoxibenzoato de etilo (IV). Para ello se planteó la transformación de (I)¹⁰⁷ por bromación en las posiciones 3 y 5 para dar el 3,5-dibromo-4-hidroxibenzoato de etilo (II), el cual, sometido a una sustitución nucleofílica con metóxido de sodio en presencia de yoduro cuproso y calentando a reflujo, daría el 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzoato de etilo (III), según lo informado por Mc Killop¹⁰⁸. Por último, la metilación del OH libre del ester (III), daría el ester (IV). De ahí, ya se podría seguir la síntesis planteada originalmente.

La reacción de transformación del ester (I) en el ester II, se llevó a cabo siguiendo la técnica reportada por Shriner¹⁰⁷. Se obtuvo el ester (II) en un rendimiento del 97%. Este compuesto tuvo un punto de fusión de 123-125°C. En I.R. presentó las siguientes bandas: Una banda de 3600 a 3000 cm^{-1} , que corresponde al OH del fenol (esta banda no está tan definida como la de 3550-3125 cm^{-1} que presentó el ester I con el OH sin interferencia estérica); a 2980 cm^{-1} una banda pequeña del metilo del ester, a 1710 cm^{-1} se presenta la banda del carbonilo del ester (el cual se encuentra 20 cm^{-1} mas desplazado que-

el carbonilo del ester I que presenta la banda de su carbonilo a 1690 cm^{-1}), y una banda en 1600, correspondiente al anillo aromático.

En R.M.N. protónica presentó un singulete a 3.8 ppm que integra para 3H que son los hidrógenos del metilo del grupo ester, un singulete a 4 ppm que integra para 1H y que desaparece con D_2O y que es el protón del grupo hidroxilo; un singulete a 8 ppm que integra para 2H y que corresponde a los protones del anillo aromático. De todo lo anterior, se comprueba la estructura del ester II,

La transformación del ester (II) para formar el 4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzoato de etilo (III) y por último la transformación de éste éster (III) al 3,4,5-trimetoxibenzoato de etilo (IV), no se pudieron llevar a cabo, debido a la falta de tiempo, pero se espera realizarlas en trabajos posteriores.

IV.- PARTE EXPERIMENTAL.*

IV.1.- METILACION DEL ACIDO GALICO (V) CON MeSO_4 y NaOH PARA FORMAR EL ACIDO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOICO (VI).

En un matraz de bola de 5000 ml con tres bocas, provisto de un refrigerante de agua, agitador mecánico y un embudo de adición de presión compensada de 500 ml., se colocaron 251.2 g de ácido gálico (1.34 moles). Se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno con agitación por 15 min. Posteriormente se -- adicionaron 477.3 g (11.93 moles) de NaOH en 600 ml. de agua,--

* Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento Fisher Johns y no están corregidos.

Los espectros de I.R. se determinaron en un aparato Perkin Elmer modelo 599B, en celda o pastilla de KBr. Las frecuencias -- se especifican en cm^{-1} . En cada caso se clasificaron las band-- das en (a) amplia, (d) débil, (i) intensa y (m) media.

Los espectros de R.M.N. se determinaron en un Espectrómetro -- analítico Varian modelo EM-390-90MHz, usando como disolvente-- cloroformo deuterado, a menos que se indique algún otro disol-- vente y se usó TMS como referencia interna. Los desplazamien-- tos químicos están expresados en partes por millón (ppm), uti-- lizando el parámetro delta (δ).

La cromatografía en capa fina que se utilizó para el control-- tanto de las reacciones, como de la pureza de los productos,-- se llevó a cabo usando como adsorbente sílica gel GF 254, ti-- po 60 de Merck y como reveladores luz ultravioleta y/o vapo-- res de yodo.

La cromatografía de gases se efectuó en un cromatógrafo de ga-- ses Perkin Elmer modelo 3920, utilizando una columna de 3' de OV-17 a una temperatura de 180°C. Detector de ionización de flama.

Continuando la agitación mecánica, a una velocidad tal que se mantuviera un reflujo constante. Ya adicionado el NaOH, se calentó la solución y se adicionaron 1024.1 g de Me_2SO_4 (8.11 moles), a una velocidad tal que se mantuviera una ebullición vigorosa. Después de adicionar el Me_2SO_4 , se agregaron 500 ml de una solución al 40% de NaOH y se dejó a ebullición por una hora. Terminado el calentamiento, se vertió la mezcla de reacción sobre 1 Kg de hielo, y se dejó enfriar la solución a 30°C . Posteriormente se adicionó HCl concentrado hasta tener un pH de 1. Precipitó un sólido blanco. La suspensión se filtró al vacío, se lavó el precipitado blanco y se dejó secar. Se obtuvieron 55.3 g del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (VI), que representan un rendimiento del 90%. El ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico tiene un punto de fusión de $164-167^\circ\text{C}$., y sus datos espectroscópicos de I.R. y RMN protónica, son los siguientes:

I.R. (KBr): $\nu_{\text{max}} = 3400-2500$ (a), 2850 (d), 1690 (i), 1600 (m), 1420 y 1330 (m) cm^{-1} .

R.M.P. (CDCl_3) δ (ppm): 3.9 (singulete, 9H), 7.35 (singulete, 2H), 10.2 (singulete, 1H), desaparece con D_2O .

IV.2.- PREPARACION DEL 3,4,5-TRIMETOXIBENZOATO DE ETILO (IV), A PARTIR DEL COMPUESTO (VI) CON EtOH y H_2SO_4 .

En un matraz de bola de 1000 ml. se colocan 115.2 g

(0.543 moles) del ácido VI, se adicionan 520 ml de etanol absoluto (5.418 moles). Se calienta a fin de que se disuelva el ácido VI en el alcohol, con agitación magnética. Ya disuelto el ácido se adicionan 11 ml de H_2SO_4 concentrado y se calienta a ebullición durante 12 horas. Al enfriar se adicionaron 10 g de $NaHCO_3$ para neutralizar el H_2SO_4 . Se filtró la solución neutra para separar las sales y se eliminó el etanol de la mezcla de reacción, evaporandolo a presión reducida (se recuperaron 300 ml de EtOH aproximadamente). El residuo se vertió en 300 g. de hielo. De esta manera precipitó un sólido café. Se adiciona eter a la mezcla, disolviéndose el sólido. La capa acuosa se lava también con éter. Los lavados con eter se tratan con una solución de NaOH al 10%, dejando la capa eterea transparente, llevándola a pH neutro, se seca con Na_2SO_4 y se elimina el eter por evaporación a presión reducida. El residuo, 104.44 g. del ester (IV), tiene un punto de fusión de 50-53°C y se obtuvo en un rendimiento del 80%. La capa acuosa de los lavados con NaOH de la capa etérea, se acidularon, precipitando un sólido blanco. Se filtró la suspensión al vacío; el filtrado se lavó con agua y se obtuvieron 15.03 g. del ácido (VI), con un punto de fusión de 164-167°C. El ácido recuperado aumenta el rendimiento de la esterificación a 92%.

El ester (IV) presentó la siguiente espectroscopía:

I.R. (KBr)

ν_{max} : 3050-2860 (a), 2850 (m), --
1700 (f), 1590 (i), 1450 y-
1330 (m) y 1365 (m) cm^{-1} .

R.M.P. (CDCl_3 + DMSO) δ_{ppm} : 1.3 (triplete, 3H), 3.9 (singulete, 9H), 4.3 (cuarteto, 2H), 7.25 (singulete, 2H).

IV.3.- OBTENCION DEL ALCOHOL 3,4,5-TRIMETOXIBENCILICO (VIII)
A PARTIR DEL ESTER IV.-

IV.3.1.- Por reducci3n con LiAlH_4 .-

En un matraz de bola de 25 ml se colocaron 2.4 g del ester (IV) (0.01 moles) se adicion3 tetrahidrofurano (THF) seco (5 ml) bajo condiciones anhidras. Ya disuelto, se adicionaron 0.5039 g (0.013 moles) de LiAlH_4 en soluci3n con 5 ml de THF, todo bajo atm3sfera de nitr3geno. Se dej3 a reflujo por dos horas. Al finalizar el calentamiento, se adicion3 agua lentamente y posteriormente H_2SO_4 al 10%. Se lav3 la capa acuosa con eter y 3sta capa et3rea se lav3 con soluci3n saturada de NaHCO_3 y despu3s con agua hasta pH neutro. Se sec3 con Na_2SO_4 . Se elimin3 el disolvente por evaporaci3n a presi3n reducida, obteni3ndose 2.1030 g de un producto l3quido viscoso. Se determin3 por cromatograf3a de gases, que en el producto obtenido - hab3a un 46% del alcohol (VIII) por 53.6% del ester (IV).

Tiempo de retenci3n del ester (IV): 4.78 min.

Tiempo de retenci3n del alcohol (VIII): 3.67 min.

IV.3.2.- Por reducci3n con DIBAL-H.-

IV.3.2.1.- A -78°C .-

En un matraz de bola de 25 ml se colocaron 0.52 g.

del ester IV (0.0021 moles), se adicionaron 5 ml de benceno - seco y se colocaron, bajo condiciones anhidras, en un baño de acetona-hielo seco. Posteriormente se adicionaron 4.3 ml de una solución de DIBAL-H en hexano 1 molar (0.002 moles de DIBAL-H). Después de la adición del DIBAL-H se adicionó agua y MeOH. Se separaron las dos fases, lavándose la acuosa con benceno. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se obtuvo un sólido que por cromatografía de gases demostró ser el ester (IV). Se recuperaron 0.50 g del ester. (El análisis por cromatografía de gases se hizo bajo las mismas condiciones que en el inciso IV.3.1.).

IV.3.2.2.- A 45°C.-

En un matraz de bola de 25 ml se colocaron 0.5 g del ester (IV) (0.002 moles), se adicionaron 5 ml de benceno - seco y se colocó en un baño de aceite. Con agitación magnética se adicionó, poco a poco, 4.3 ml de una solución 1M de DIBAL-H en hexano (0.002 moles de DIBAL-H). Al final de la adición, la temperatura llegó a 45°C y con el baño de aceite se mantuvo ésta temperatura por dos horas. Después de enfriar la solución se adicionó poco a poco agua y después metanol. Se lavó la capa acuosa con benceno y posteriormente se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 0.4836 g de un líquido viscoso, el cual por cromatografía de gases presentó 51.9% de alcohol (VIII) y 48.1% del ester (IV). Esto representa un rendimiento del 61% en la obtención del alcohol --

IV.3.3.- REDUCCION CON BOROHIDRUROS.-

IV.3.3.1.- Borohidruro de sodio.-

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 20 g del ester (IV) (0.04 moles) en 25 ml de diglima. Después se adicionó una solución de 1.13 g de NaBH_4 (0.0298 moles) en 10 ml de metanol. Se calentó la solución a ebullición por cuatro horas. Al finalizar el calentamiento, se vertió la mezcla sobre hielo-agua y se llevó a pH de 7 con una solución saturada de KHPO_4 . Por cromatografía en placa fina (acetato de etilo - 60%-Hexano 40%), no se encontró alcohol. Se eliminó el disolvente por evaporación y se comprobó que el ester (IV) no había reaccionado.

IV.3.3.2.- Borohidruro de litio.-

En un matraz de bola de 50 ml, se colocaron 1.33 g de NaBH_4 (0.035 moles), en 25 ml. de diglima. Se dejó agitando - por 30 minutos y después se adicionaron 2.2 g. de bromuro de litio (0.025 moles). Después de la adición del LiBr y dejar agitar la solución por 30 minutos, se adicionó una solución de 9 g. del ester IV (0.037 moles) en 25 ml de diglima. Ya adicionado el ester, se calentó a reflujo con un baño de aceite a 100°C por 14 - horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua-hielo y se llevó a pH neutro con fosfato monobásico de potasio (solución saturada). Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida, obteniéndose 9.5 g de un aceite viscoso como producto de ---

reacción. Por cromatografía preparativa en placa fina, se encontraron 32% del ester (IV), 38.8% de un compuesto desconocido (XXXV) y 29.2% del alcohol (VIII). Esto da un rendimiento del alcohol (VIII) del 49.6%. El compuesto XXXV mostró las siguientes propiedades espectroscópicas:

I.R. (película)	ν_{\max} : 2915 (m), 2850 (d), 1715 (d) 1600 (m) cm^{-1} .
R.M.P. (CDCl_3)	δ_{ppm} : 3.9 (singulete, 18H), - 5.3 (singulete, 2H), 6.7- (singulete, 2H), 7.4 (singulete, 2H).

IV.4. OBTENCIÓN DEL CLORURO DE 3,4,5-TRIMETOXIBENCENO (VII) A PARTIR DEL ÁCIDO (VI) CON CLORURO DE TIONILO.-

En un matraz de bola de 500 ml se colocaron 100 g. (0.471 moles) del ácido (VI) y bajo condiciones anhidras, se adicionaron 280 ml de cloruro de tionilo (0.67 moles). Se calentó a reflujo por cuatro horas con agitación magnética. Después se eliminó el exceso del cloruro de tionilo por destilación, recuperándose 125 ml del mismo. El cloruro de acilo (VII) se destiló a presión reducida (punto de ebullición 131-133°C a 5 mm de Hg). El producto obtenido pesó 99.93 g. que representan un rendimiento del 80%. Su punto de fusión fue de 72-75°C. Su espectroscopía es la siguiente:

I.R. (KBr)	ν_{\max} : 2920 (m), 2850 (m), 1750 y 1700- (a), 1600 (m) cm^{-1} .
------------	---

IV.5.- OBTENCION DEL ALCOHOL 3,4,5-TRIMETOXIBENCILICO (VIII)
A PARTIR DEL CLORURO DE 3,4,5-TRIMETOXIBENZOILO (VII)
CON NaBH_4 .

Se colocaron en un matraz de bola de 100 ml, 12.4 g del cloruro de acilo (VII) (0.045 moles), en 50 ml - de dioxano. Hecha la disolución se adicionaron 4.32 g de NaBH_4 (0.114 moles). Se llevó a cabo una reacción exotérmica. Después se calentó a ebullición por dos horas, se dejó enfriar y se adicionó agua poco a poco. Se eliminó el dioxano por evaporación a presión reducida. Se separaron las dos fases. Se lavó la capa acuosa con diclorometano y por último se eliminó -- nuevamente el disolvente para dar 8.1979 g de un líquido viscoso, que representan un rendimiento del 91%. Por espectroscopía mostró lo siguiente:

I.R. (película) ν_{max} : 3600-3150 (a), 2950 (m), 2850 (m)
1600 (m) cm^{-1} .

R.M.P. (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.3 (singulete, 1H), se intercambia con D_2O , 3.8 ppm (singulete 2H), 6.6 (singulete, 2H).

IV.6.- OBTENCION DEL 3,4,5-TRIMETOXIBENZALDEHIDO (X) A PARTIR -
DEL ALCOHOL (VIII) POR OXIDACION:

IV.6.1.- Utilizando Bromo.-

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 2.35 g del alcohol (VIII) (0.01 moles), se adicionaron 10 ml de metanol

y esta solución se enfrió a 0°C. A esta temperatura, se adicionaron 5 ml de bromo lentamente en un total de 10 min. Después de la adición, se dejó agitando por una hora y a la misma temperatura (0°C). Al finalizar la agitación se dejó que la mezcla alcanzara gradualmente la temperatura ambiente y se dejó agitando por 30 min. Posteriormente se adicionaron 30 ml de una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Se filtró la solución, se adicionó benceno y se separaron las dos fases. Se lavó la capa acuosa con mas benceno, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se obtuvieron 1.8930 g de producto. Por cromatografía de gases se encontró que no había alcohol ni aldehído, sino un compuesto desconocido con un tiempo de retención de 3.15 min. (Las condiciones de la cromatografía de gases son las mismas informadas con anterioridad).

IV.6.2.- Utilizando Dióxido de Manganeso activo.-

a) Preparación del MnO_2 activo.-

En un matraz erlenmeyer de 500 ml, se colocaron 150 ml de una solución acuosa de sulfato de manganeso al 40% y se calentó a 90°C. Bajo agitación magnética se adicionó lentamente una solución acuosa concentrada de permanganato de potasio, hasta tener un ligero exceso, lo cual lo indica una coloración rosa en el líquido sobrenadante. Se continuó el calentamiento y la agitación por 15 minutos. El dióxido de manganeso se colectó por filtración al vacío, se lavó con agua caliente, posteriormente con metanol y por último con eter.

Se dejó secar a una temperatura de 120-130°C a peso constante.

b) Oxidación.-

En un matraz erlenmeyer de 50 ml se colocaron - 1.0 g del alcohol (VIII) (0.005 moles) en 20 ml de diclorometano y posteriormente se adicionaron 5.23 g de dióxido de manganeso activado (0.06 moles). Se dejó agitando por una hora. Se filtró a vacío, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y quedó un sólido blanco, que pesó 0.86 g, que representan un 87% de rendimiento. Por cromatografía de gases se encontró que el sólido contenía 100% del compuesto (X). Su espectroscopia mostró lo siguiente:

I.R. (KBr)	ν_{\max} : 2950 (m), 2820 y 2750 (m), -- 1690 (i), 1590 (m) cm^{-1} .
R.M.P. (CDCl_3)	δ_{ppm} : 3.9 (singulete, 9H), 7.1 (singulete, 2H), 9.9 (singulete, -1 H).

IV.6.3.- HIPOCLORITO DE SODIO.-

En un matraz de bola de 250 ml de 2 bocas, se adaptan un agitador mecánico y un embudo de adición con presión compensada de 250 ml. Se colocan 19.82 g del alcohol (VIII) -- (0.09 moles) en 15 ml de metanol y se adicionan a esta mezcla - 50 ml. de agua. Bajo agitación vigorosa, se adicionan 54.2 ml. de una solución de NaClO al 10.8% (0.08 moles). Después de la adición se dejó agitando la solución por 14 horas. Posteriormente se adicionó benceno a la solución. Se separaron las fases, se lavó la capa acuosa con mas benceno y se eliminó el disolven

te por evaporación a presión reducida y se obtuvieron 4.1 g de producto sólido. Por cromatografía de gases se encontró que no había aldehído o alcohol, sino un compuesto desconocido con un tiempo de retención de 3.2 min.

IV.7.- OBTENCION DEL 3,4,5-TRIMETOXIBENZALDEHIDO X A PARTIR DEL CLORURO DEL ACIDO 3,4,5-TRIMETOXIBENZOICO (VII) A TRAVES DEL DIMETIL-FOSFONATO DE 3,4,5-TRIMETOXIBENZOILO (IX).

IV.7.i.- Formación del fosfonato (IX).-

En un matraz de bola de 50 ml se colocaron 9.9 g del cloruro de acilo (VII) (0.036 moles), bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 25 ml de trimetilfosfito (0.2 moles).- Ya adicionado el trimetil fosfito se calentó a 120°C por una - hora. Después del calentamiento se obtuvo un líquido viscoso,- el cual se destiló a presión reducida (p. eb. 64°C a 40 mm de Hg). De esta forma se obtuvieron 10 g de producto que representan un rendimiento del 91%. Este compuesto mostró por espec--troscopía:

I.R. (película) ν_{\max} : 2890 (m), 2850 (m), 1655 (i), --
1265(a), 1035(a) y 1590 (i) cm^{-1} .

R.M.P. (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.75 (singulete, 6H), 3.9 (singulete, 9H), 7.6 (singulete, 2H).

IV.7.2.- REDUCCION DEL FOSFONATO (IX) CON NaBH_4 PARA OBTENER EL 3,4,5-TRIMETOXIBENZALDEHIDO (X).-

En un matraz erlenmeyer de 50 ml se colocaron - 3.6 g. del compuesto (IX) (0.01 moles) en 15 ml de metanol. Se

agitó vigorosamente y se adiciona así a una solución de 0.66 g. de KH_2PO_4 en 10 ml de agua y poco a poco se adicionaron 1.22 g de NaBH_4 (0.032 moles) en 10 ml de metanol. Después de la adición de la solución de borohidruro de sodio, se continuó la agitación por 20 min. Al final de la agitación se adicionaron 10 ml de una solución de NaOH al 15%. Se lavó la mezcla de reacción con benceno y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida, dando 1.86 g de producto, con un punto de fusión de -- 68-71°C. Por cromatografía de gases se encontró que el sólido -- posee 92.4% de aldehído X, lo que da un rendimiento del 73.4%.

IV.8. OBTENCION DEL 3,5-DIBROMO-4-HIDROXIBENZOATO DE METILO (II)-

En un matraz de bola de 5000 ml , provisto de -- agitación mecánica, se colocan 466.5 g de KBr (3.9 moles) en -- 1000 ml de agua, se adicionan 200.2 g del ester I en 500 ml de dioxano. Posteriormente se adicionan 500 ml de bromo lentamente, bajo agitación vigorosa. Después de la adición del bromo, la mezcla toma un color amarillento. Se adicionan 500 ml de agua y la mezcla se agita vigorosamente por 30 min. El compuesto se -- filtra a vacío y se lava con 2000 ml de una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%. Se obtienen así 398.7 g de producto, que representan el 97.8% de rendimiento. El producto tiene un punto de fusión de- 123-125°C. Su espectroscopía es la siguiente:

I.R. (KBr) ν_{max} : 3600-3000 (a), 2980(d), 1710 (i),
1600 (a) cm^{-1} .

R.M.P. ($\text{CdCl}_2 + \text{DMSO}$):

δ_{ppm} : 3.5 (singulete, 3H), 4.0 (singulete, 1H), se intercambia -
con D_2O , 8.0 (singulete, 2H).

V. CONCLUSIONES.

- 1.- Se obtuvo el 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (X) a partir del ácido gálico (V), a través tanto del 3,4,5-trimetoxi benzoato de etilo (IV), como del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico.
- 2.- En las reacciones de reducción del 3,4,5-trimetoxibenzoato de etilo, la que dió mayor rendimiento fue la reducción con DIBAL-H (60%); ésta reducción podría mejorarse estudiando más la reacción en trabajos posteriores, dejando también viable la obtención del aldehído (X) a través del 3,4,5-trimetoxibenzoato de etilo (IV).

Aunque en la literatura se informan mayores rendimientos para la reacción con AlLiH_4 , en nuestro caso se obtuvieron bajos rendimientos (49%), por lo que es de considerarse un estudio más profundo de ésta reacción.
- 3.- Dadas las dificultades que presentó la obtención del aldehído (X) directamente por reducción con el DIBAL-H, como ya se discutió, proponemos llevar a cabo la reducción parcial del cloruro del ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico (VII) - con el hidruro de triterbutóxido de aluminio y litio y así acortar la ruta sintética para llegar al 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (X).
- 4.- Se informa por primera vez la formación del dimetil fosfato de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (IX).

- 5.- Se informa la oxidación del alcohol 3,4,5-trimetoxibencílico (VIII) con dióxido de manganeso activado, como el mé todo que mejores resultados experimentales produjo.
- 6.- Se deja abierta la posibilidad de obtener el 3,4,5-trimetoxibenzoato de metilo a partir del p-hidroxi benzoato de metilo (I), lo cual implica la obtención del aldehído (X) a través de materias primas que se encuentren comercialmente en el País.
- 7.- Se muestra la necesidad de estudiar a fondo los recursos naturales del País, para sacarles el mejor provecho, con la proposición del análisis de factibilidad de la obtención del ácido gálico a partir de taninos, para iniciar ésta síntesis.
- 8.- Se pone de manifiesto la necesidad de una mayor relación entre la investigación aplicada y la investigación básica, ya que en México es prioritario eliminar o por lo menos reducir la dependencia tecnológica, que es una de las cau sales de la crisis por la cual atravesamos.

VI. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- U.N.A.M. Facultad de Química. Organización Académica, 1979-80.p32.
- 2.- Barton, D., and Ollis, D. "Comprehensive Organic Chemistry".
Vol. I, Chap. 5.3, pp 1105-1107. Ed. Pergamon Press, G.B.
- 3.-Nishimura, T., Org. Synth. Coll. Vol. 4, 713 (1963).
- 4.- Lieberman, S.V., and Connor, R. Org. Synth. Coll. Vol. 2,
441 (1943).
- 5.- Hartford, W.H., and Darrin, M. Chem. Rev., 58, 1 (1958).
- 6.- Wiberg, K.B., and Eisenthal, R., Tetrahedron, 20, 1151 (1964).
- 7.- Wiheeler, O.H., Canad. J. Chem., 42, 706, (1964).
- 8.- Rentea, C.N., Rentea, M., Necsoiu, I., and Nenitzescu, C.D.,
Tetrahedron, 24, 4667 (1968).
- 9.- Syper, L., Tetrahedron Letters, 4493 (1966).
- 10.- Trahanovsky, W.S., and Young, L. B., J. Org. Chem., 31, 2035,
(1966).
- 11.- Marvel, C.S., Saunders, J. H., and Overberger, C.G., J. Am.-
Chem. Soc., 58, 1085 (1946).
- 12.- Angyal, S.J., Organic Reactions, 8, 197 (1954).
- 13.- Krohnke, F., Angew Chem. Internat. Edn., 2, 380 (1963).
- 14.- Clarke, K., J. Chem. Soc., 3807 (1957).
- 15.- Kalir., A., Org. Synth. Coll. Vol. 5, 825 (1973).
- 16.- Kornblum, N., Jones, W.J. and Anderson, G.J., J. Am. Chem. Soc.
81, 4113 (1959).
Epstein, W.W., and Sweat, F.W., Chem. Rev., 67, 247 (1967).
- 17.- Manning, R.E., and Schaefer, F.M., Tetrahedron Letters,
213 (1975).

- .- Collins, J. C., Hess, W.W., Frank, F.J., Tetrahedron Letters, 3363 (1968).
- .- Moradpour, A. Kagan, H. Baes, M., Morren, G., and Martin, R.H., Tetrahedron, 31, 2139 (1975).
- .- Kakis, F.J., et. al., J. Org. Chem., 39, 523 (1974).
- .- Cainelli, G., Cardillo, G., Orena, M., and Sandri, S., J. Am. Chem. Soc., 98, 6737, (1976).
- .- Regen, S.L., and Kotteel, C., J. Am. Chem. Soc., 99, 3838, (1977).
- .- Pizey, J. S., Synthetic Reagents, Vol. 2, pp 143-174. G.B.- (1974).
- .- Harnfeist, M., Banley, A. and Lazier, W.A., J. Org. Chem., 19, 1608 (1954).
- .- Mancera, O., Rosenkranz, G., and Sondheimer, F., J. Chem. Soc., 2189 (1953).
- .- Ballis, Goodwin, T.W., and Mortin, R.A., Biochem. J., 42, 516 (1958).
- .- Mc. Ewen, W.L., Org. Synth. Coll. Vol. 2, 133 (1943).
- .- Dornfield, C.A., and Coleman, G.H., Org. Synth. Coll. Vol. 3, 701 (1955).
- .- Meyers, A.I., and Collington, E.W., J. Am. Chem. Soc., 92, - 6676 (1970).
- .- Smith, L.I., and Nichols, J., J. Org. Chem., 6, 489 (1941).
- .- Sisti, A.J., Org. Synth. Coll. Vol. 5, 46 (1973).
- .- Schoenberg, A., and Keck, R.F., J. Am. Chem. Soc., 96, 7761 (1974).
- .- a) Mossetig, E., Organic Reactions, 8, 218 (1954).
b) Mc. Ewen et. al., J.A.C.S., 74, 3605 (1952).

- 34.- Mossetig, E., and Mozingo, R., *Org. Reactions*, 4, 362, (1948).
- 35.- Rachlin, A.I., Gurien, H., and Wagner, D.P., *Org. Synth.*, 51, 8 (1971).
- 36.- Friedrich, L. E., Schuster, G.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1193 (1972).
- 37.- Brown, H.C., and Krishnamurthy, S., *Tetrahedron*, 35, 567 (1979).
- 38.- Brown, W.G., *Org. React.* 6, 469 (1951).
- 39.- Stinson, S.C., *Chem. and Eng. News*, 18 (nov. 3) (1980).
- 40.- Carruthers, W. *Some Modern Synthetic Methods*, pp 475-78. Cambridge Univ. Press.
- 41.- Zakharkin, L.I., and Khorlina, I.M., *Tetrahedron Letters*, 619 (1962).
- 42.- Miller, A.E.G., Biss, J.W., and Schwartzman, L.H., *J. Org. Chem.*, 24, 627 (1959).
- 43.- Brown, H.C., Mead, E.J., and Subba Rao, B.C., *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6209 (1955).
- 44.- Chaikin, S.W., and Brown, W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 122 (1949).
- 45.- Kollonitsch, J., Fuchs, O. and Gabor, V., *Nature*, 173,125 (1954).
- 46.- Nystrom, R.F., Chaikin, S.W., and Brown, W.G., *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3245 (1949).
- 47.- Brown, M.S., and Rapaport, H., *J. Org. Chem.*, 28, 3261 (1963).
- 48.- Entwistle, I.A., and Boehm, P., *J. Chem. Soc. Perkin I*, 27 (1980).

- Berlin, K.D., and Taylor, H.A., J. Am. Chem. Soc., 86, 3862, (1964).
- Hroner, L., and Röder, H., Chem. Ber., 103, 2984 (1970).
- Nystrom, R.I., and Brown, W.G., J. Am. Chem. Soc., 69, 1197 (1947).
- Davies, R., and Hodgson, H.H., J. Chem. Soc., 84 (1943).
- Crouse, N.N., Org. Reactions, 5, 290 (1949),
- Rieche, A., Gross, H. and Hoeft, E., Chem. Ber., 93, 88 (1960)
- Org. Synth. Coll. Vol. 5, 49 (1973).
- Truce, W.E., Org. Reactions, 9, 37 (1957).
- Vilsmeier, A., and Haack, A., Ber., 60, 119 (1927).
- Ferre, G., and Palomo, A.L., Tetrahedron Letters, 2161 (1969).
- Linda, P. Lucarelli, A., Marino, G., and Savelli, J. Chem. Soc. Perkin II, 1610, (1974).
- Duff, J. G., and Forness, V.I., J. Chem. Soc., 1159 (1952).
- Smith, W.E., J. Org. Chem., 37, 3972 (1972).
- Wynberg, H., Chem. Rev., 60, 169 (1960).
- Kemp, D.S., J. Org. Chem., 36, 202 (1971).
- Gassman, P.G., and Amick, D.R., Tetrahedron Letters, 3463 (1974).
- Pine, S.H., Org. Reactions, 18, 403 (1971).
- Zwanenberg, D.J., and Reynen, W.A.P., Synthesis, 624 (1976).
- Rahm, A., Guilhemat, R., and Peryre, M., Synthetic Communications, 12, 485 (1982).
- Wehrli, P.A. (Hoffman-LaRoche, F., und Co., A.G.)
-Pat, Ger. 2.248-337 (C.A. 80, 14741f)
-J. Am. Chem. Soc., 74, 4260 (1952) -c.f.C.A. 47, 12291a (1953).

- 68.- Allen, C.F.H., and Leubner, G.W., Organic Syntheses, Coll. Vol. 4, 866 (1963).
- 69.- Benington, F., Morin, R.D., and Clarke, L. C. J. Am. Chem. Soc., 76, 5555 (1954) c.f.C.A. 49, 13148g (1955).
- 70.- Nishinaga, A., and Matswra, T., J. Org. Chem. 29, 1812 (1964).
- 71.- Banerjee, S.K., Manolopoulou, M. and Pepper, J.M., Can. J. Chem., 40, 2175 (1962).
- 72.- Benington, F., and Morin, R.D., J. Am. Chem. Soc., 73, 1353 (1951) c.f. C.A. 45, 9502c (1951).
- 73.- Dessi, P. Arch. ital. Sci. Farmacol. 2, 376 (1952), c.f. C.A. 50 3314g (1956).
- 74.- Schiemene, G.P., and Engelhard, H. Chem. Ber. 92, 1336 (1959) c.f. C.A. 54, 1406i (1960).
- 75.- Nerenstein, N., J. Prakt. Chem., 132, 200 (1931). c.f. 26, 975 (1932).
- 76.- Frank, H. R., Fanta, P.E., and Tarbell, S. J. Am. Chem. Soc., 70, 2314 (1948). c.f. C.A. 43 190f (1949).
- 77.- Slotta, K.H., and Heller, H., Ber. 63B, 3029 (1930). c.f. C.A. 25 2133 (1931).
- 78.- Rorig, K. J. Org. Chem., 15, 391 (1950). c.f. C.A. 44, 7310H (1950).
- 79.- Rapaport, H., Williams, A.R., and Cisney, M.E., J. Am. Chem. Soc., 73, 1414 (1951). c.f. C.A. 45, 10231i (1951).
- 80.- Sugasana, S., and Tsuda, T. J. Pharm. Soc. Japan, 56, 103 (1936) c.f. C.A. 32 3836 (1938).
- 81.- Cuixart Grande, J.M., (Tresquim, S.A.) Pat. Span. 465,841.c.f.C.A. 90 104001a (1979).

- 82.- Schwartz, A., J. Org. Chem., 47, 2213 (1982).
- 83.- Gurien, H., Wagner, D.P., and Rachlin, A.I. (Hoffman-La-Roche Inc.) Pat. U.S. 3.571.066 c.f. C.A. 76 p 24216v (1972).
- 84.- Sotgiv, A.De., Cornere Farm., 22, 196 (1967),
c.f. C.A. 68, 49247 d (1968)
- 85.- Cacchi, S., La Torre, F., and Misiti, D. Synthesis, 356 (1979)
c.f. C.A. 91, 55620 m (1979).
- 86.- Addel-Rahman, M.O., Aboul Enein, M.N., and Taha, R.M.,
J. Chem. U.A.R., 11, 401 (1968) c.f. C.A. 71, 30602 (1969).
- 87.- Balog, T., et. al. (Gyogy Szerkutato Intezet)
Pat. Hung. Teljez 2492 c.f. C.A. 75 140699 h (1972).
- 88.- Stephen, H. J. Chem. Soc., 127, 1874 (1925).
c.f. C.A. 19 3261 (1925).
- 89.- Sonn, A., and Meyer, W., Ber. 58B, 1096 (1925)
c.f. C.A. 19 26513 (1925).
- 90.- Witt, P.De, and Tinti, M.O. (signa-Tau industrie Farmaceutic Riunite S.P.A.). Pat. Bel. 873,647 c.f. C.A. 91, 123559a (1979).
- 91.- Doleschall, G. Tetrahedron, 32, 2549 (1976). c.f. C.A. 86,
170797h (1977).
- 92.- Costa, L., Degani, I., Fichi, R., and Tundo, P. J. Heterocyclic Chem., 11, 943 (1974).
- 93.- Sarabhai, K.P., and Mathur, K.B.L. Indian J. Chem., 1, 482
(1963) c.f. C.A. 60, 4047d (1964).
- 94.- Krueger, et.al. Pat. U.S. 2,723.992. (1955)
- 95.- Mauthuer, F. Organic Syntheses. Coll. Vol. I, 537 (1941).
- 96.- Perkin, W.H., and Weizman, C., J. Chem. Soc., 89, 1655 (1906).

- 97.- Boger, M.T., and Goyne, B.B., J. Am. Chem. Soc., 51, 569 (1929).
- 98.- Lewis, H.F., Shaffer, S., Trieschmann, W., and Cogan, H.,
Ind. and Eng. Chem., 22, 34 (1930).
- 99.- Drake, N.L., and Tuenmiller, W.B., J. Am. Chem. Soc., 77, 1204,
(1955).
- 100.- Tsao, M.U., J. Am. Chem. Soc., 73, 5495 (1951).
- 101.- Bogert, M.T., and Isham, R.M., J. Am. Chem. Soc., 36, 514,
(1919).
- 102.- Koo, J. J. Am. Chem. Soc., 75, 720 (1953).
- 103.- Gritter, R.J., and Wallace, T.J., J. Org. Chem., 24, 1051
(1959).
- 104.- Mejers, C.V., J. Org. Chem. 26, 1046 (1961).
- 105.- Ford-Moore, A.H., and Perry, B.J., Organic Syntheses. Coll.
Vol., 4, 955 (1963).
- 106.- Kabachnik, M.I., and Rossiyskaya, P.A., Bull. Acad. Sci. URSS
Classe Sci. Chim., 364 (1945). c.f. C.A. 40, 4688(8). (1946).
- 107.- Shriner, R.L., Fuson, R.C., Curtin D.Y. and Morrill, T.C.
The systematic identification of organic compound, pp.354
6th Ed. (1980). Ed. Joh Wiley and sons.
- 108.- Mc. Killop, A., Howarth, B.D., and Kobylecki, R.I., Synthetic
Communications, 4, 35 (1974).
- 109.- Schwartz, A., J. Org. Chem., 47, 2213 (1982).