



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

REDUCCION DE COMPUESTOS NITRO AROMA-
TICOS EN PRESENCIA DE GRUPOS BENCILO
CON HIDRAZINA Y Ni RANEY

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 :

MANUEL SALDAÑA MALDONADO

MEXICO, D. F.

1980

M-42486



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF. FERNANDO WALLS ARMIJO

VOCAL: PROF. YOLANDA CABALLERO ARROYO

SECRETARIO: PROF. FRANCISCO YUSTE LOPEZ

1er. SUPLENTE: PROF. RUBEN TRINIDAD SANCHEZ OBREGON

2o. SUPLENTE: PROF. ELOISA URIARTE NAVARRO DE S.

SITIO DONDE SE DESARROLLO
EL TEMA: INSTITUTO DE QUIMICA

SUSTENTANTE:

MANUEL SALDAÑA MALDONADO

ASESOR DEL TEMA:

PROF. FRANCISCO YUSTE LOPEZ

ESTA TESIS SE DESARROLLO
EN EL INSTITUTO DE QUIMI-
CA BAJO LA DIRECCION DEL
M. EN C. FRANCISCO YUSTE
LOPEZ.

A MIS PADRES:
PORQUE A TRAVES DE ESTE TRABAJO
VEN REALIZADOS LA CULMINACION
DE SUS ESFUERZOS.

A MIS HERMANOS:

CONTENIDO

INTRODUCCION	1
PARTE TEORICA	2
PARTE EXPERIMENTAL	16
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFIA	34

INTRODUCCION

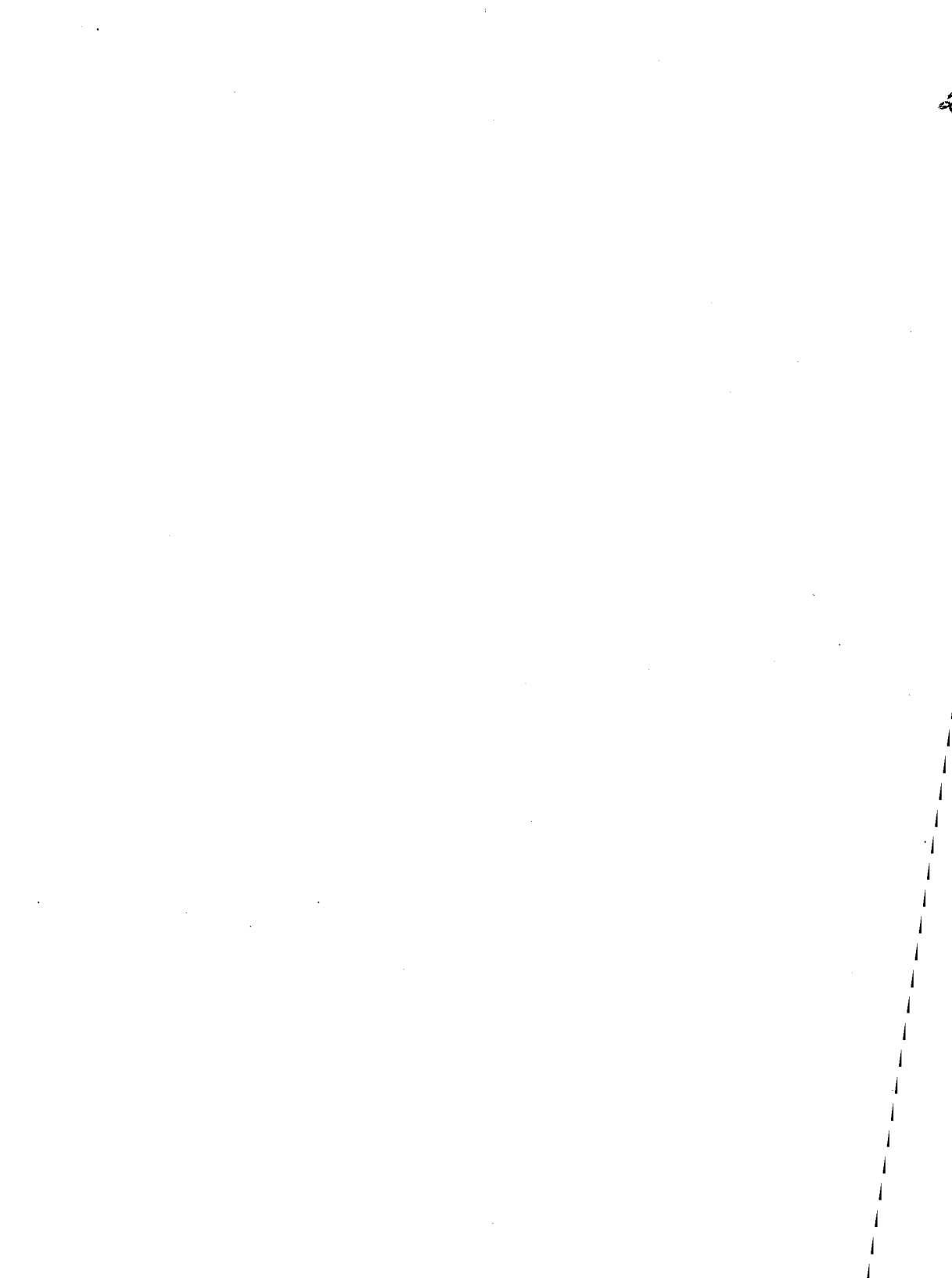
I N T R O D U C C I O N

El objetivo del presente trabajo fue el de proporcionar un método conveniente para la preparación de O-bencil amino fenoles y N-bencil fenilen diaminas por reducción de los correspondientes nitro compuestos.

Esta transformación es útil desde el punto de vista sintético, puesto que permite la reducción del grupo nitro sin afectar el grupo protector bencilo.

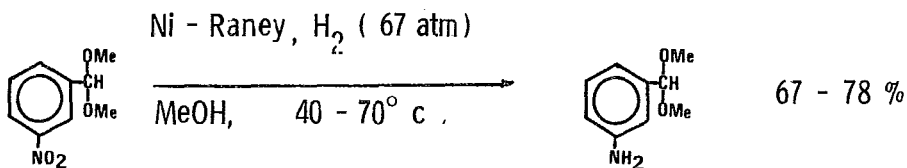
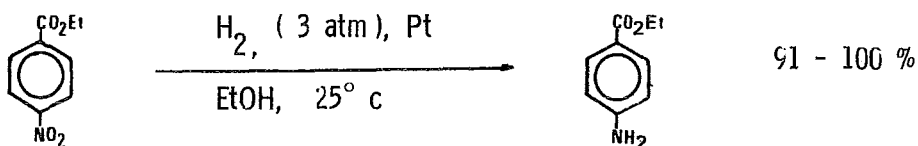
Este tipo de reducción se encuentra descrito en la literatura en forma aislada y a la fecha no existe ningún estudio sistemático a este respecto por lo que se consideró interesante abordar el tema.

PARTE TEORICA



PARTE TEORICA

Tanto los compuestos nitro aromáticos como los alifáticos se pueden reducir a aminas aunque esta reacción ha sido mayormente aplicada a compuestos nitro aromáticos debido a su más amplia disponibilidad. Muchos agentes reductores se han usado para reducir compuestos nitro aromático, entre ellos la hidrogenación catalítica,¹ por ejemplo:



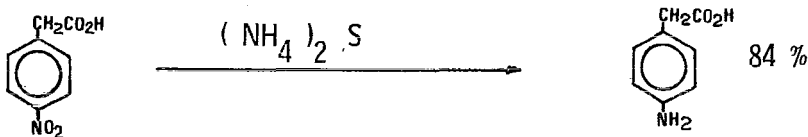
Otro procedimiento muy común es el uso de metales y medio ácido.² Entre los metales más empleados se encuentran el Fe, Sn y el Zn :



Algunas sales metálicas también se pueden usar como agentes reductores:³



Los sulfuros en medio alcalino también son capaces de reducir compuestos nitro aromáticos a aminas, por ejemplo, la reducción del ácido p-nitro fenilacético:⁴

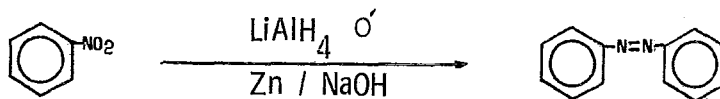


Con $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ y otros sulfuros (Na_2S , H_2S) se puede reducir parcialmente un grupo nitro de dos o tres grupos nitro presentes en un anillo aromático:



Esta reducción se denomina reducción de Zinin.⁵

El LiAlH_4 reduce grupos nitro alifáticos⁶ pero con compuestos nitro - aromáticos genera compuestos azo:⁷



El Zn en medio alcalino se comporta similarmente.⁸

Los hidruros metálicos como el NaBH_4 ó BH_3 no reducen grupos - nitro aunque algunos compuestos nitro aromáticos se han reducido a aminas con NaBH_4 y CoCl_2 .⁹ El uso de NaBH_4 solamente da origen a la reducción del anillo o a la ruptura del grupo nitro.¹⁰

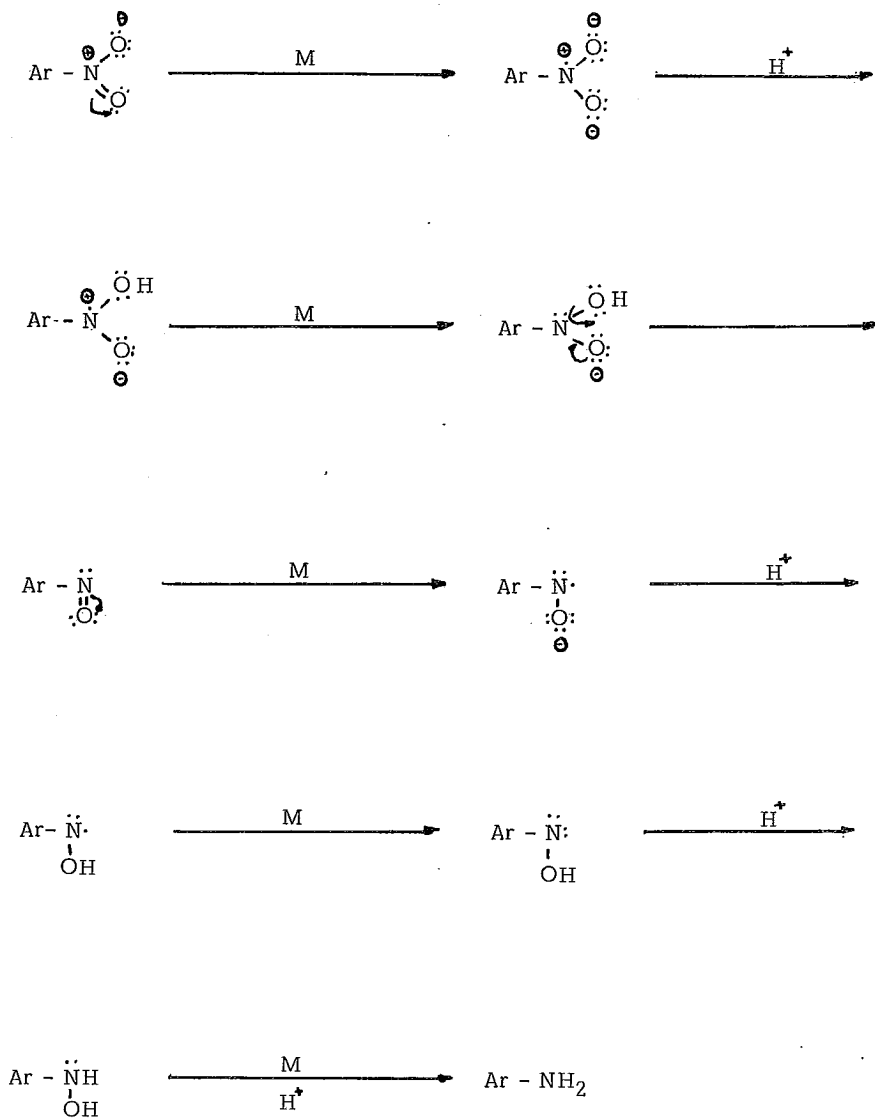
Con algunos agentes reductores, la reducción puede ser detenida en un estado intermedio;¹¹



De esta forma es posible aislar hidroxilaminas,¹² hidrazo bencenos,¹³ azo bencenos¹⁴ y azoxi bencenos.¹⁵ Los compuestos nitroso se han postulado como intermediarios y son demasiado reactivos para ser aislados.¹⁶

La reducción con metales y ácidos minerales no pueden ser detenida y siempre producen la amina.¹⁶

El mecanismo de estas reducciones no ha sido totalmente estudiado -- aunque con algunos agentes reductores se sabe que los compuestos -nitroso e hidroxilamina son intermediarios; ¹⁷

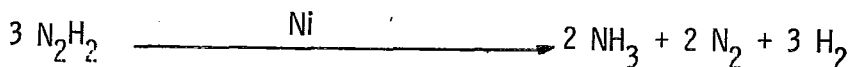


La reducción de compuestos nitro aromáticos también se puede llevar a cabo por tratamiento con hidrazina y catalizadores metálicos.

Como sabemos la hidrazina o su hidrato son usados con NaOH ó KOH en varios disolventes para la reducción de compuestos carbonilo a -- metileno ¹⁸ (reacción de Wolff-Kishner).

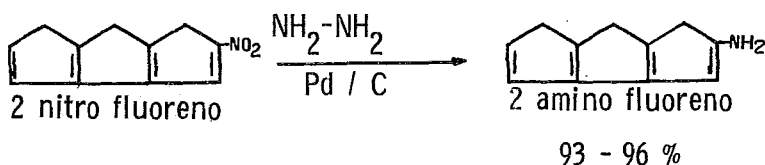
No obstante la hidrazina puede ser usada bajo otro conjunto de condiciones: en presencia de metales finamente divididos (Pd, Pt y Ni), la hidrazina puede emplearse en la reducción de compuestos nitro-¹⁹ aromáticos ¹⁹ o en la deshalogenación de halocompuestos. ¹⁹

La hidrazina en presencia de catalizadores finamente divididos se descompone de acuerdo a:



Se ha sugerido que la reactividad de la hidrazina en presencia de los catalizadores Ni, Pd, Pt ó Ru, es debida simplemente al hidrógeno liberado.

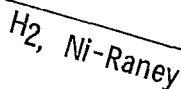
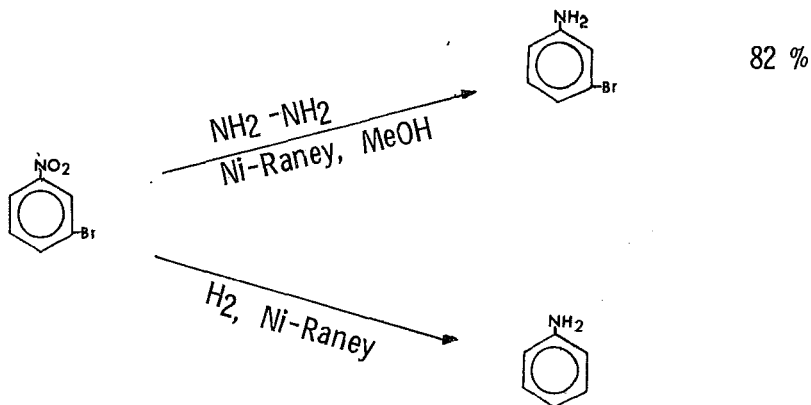
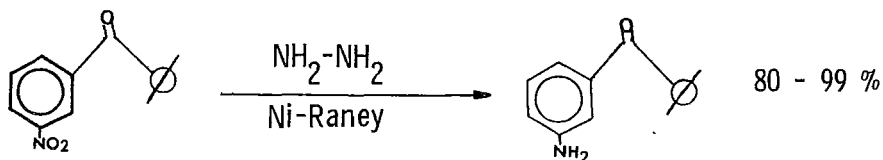
En 1955, Pietra²⁰ encontró que la hidrazina en presencia de Pd-C reduce compuestos nitro aromáticos a aminas:



El método da excelentes resultados cuando se aplica en la preparación de toluidinas, fenilendiaminas, aminofenoles, etc.

Antes del trabajo de Pietra, Furst²¹ en 1953 introdujo el uso del Ni Raney en las reducciones con hidrazina.

Este método se ha aplicado no solamente a la reducción de compuestos nitro aromáticos a aminas sin afectar grupos funcionales ²² (funciones carbonilo, trifluoroacetilamino o halógenos) o destruir aminas sensibles al calor sino también en la conversión de compuestos nitro a los correspondientes derivados azoxi o hidrazo.

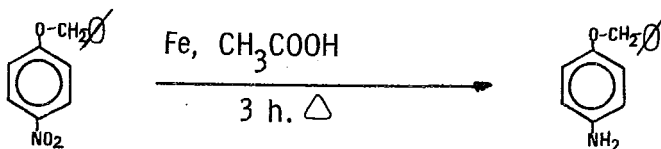


El uso de $\text{NH}_2\text{-NH}_2/\text{Pd-C}$ también da lugar a la deshalogenación:

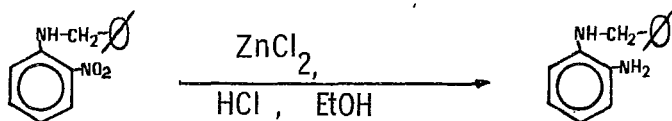
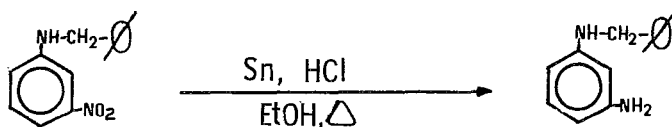


La reducción de los compuestos nitro aromáticos en presencia de grupos bencilo, es llevada a cabo mediante procedimientos, en su mayoría bastante antiguos y sin reportar rendimientos.

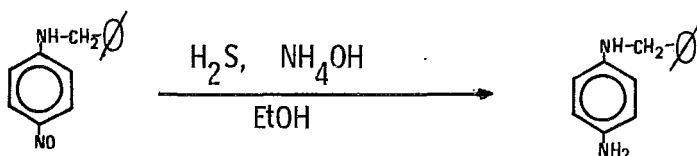
Por ejemplo la reducción del éter bencilico del 4-nitrofenol:²³



Los metales y algunas de sus sales en medio ácido, también son empleados para la obtención de N-bencil fenilendiaminas, por ejemplo, -
 Sn / HCl ²⁴ y $\text{ZnCl}_2 / \text{HCl}$ ²⁵ :

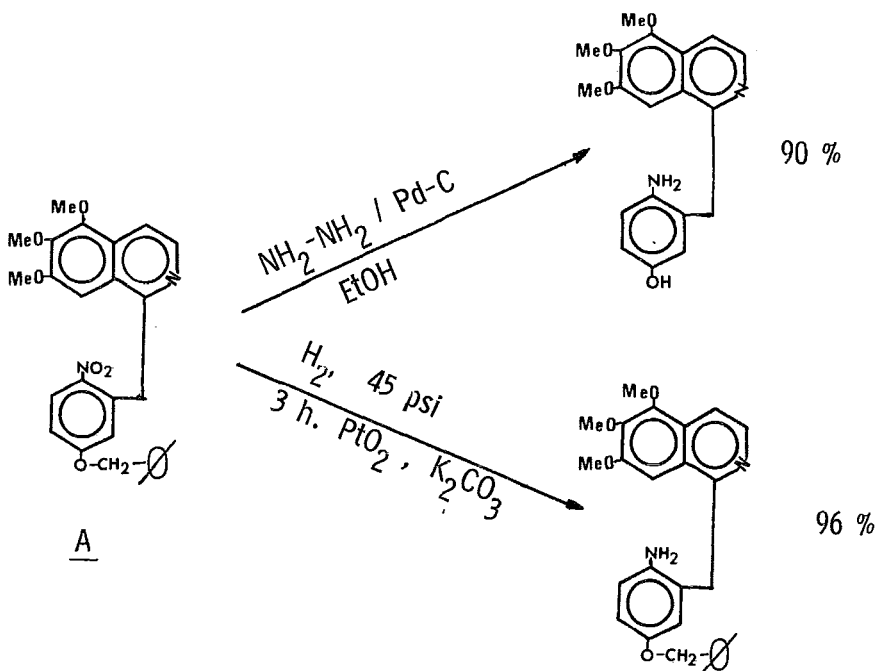


A partir del correspondiente compuesto nitroso es posible también obtener la amina usando H_2S / NH_4OH : ²⁶



En 1963 se reportó un estudio sobre la reducción de grupos nitro de algunos éteres bencilicos de fenoles y N-bencilaminas usando hidrazina y como catalizador Pd / C. ²⁷ Aunque los rendimientos de las aminas correspondientes son muy aceptables, el producto de reducción fué - en todos los casos, el amino fenol o bien la fenilendiamina, es decir el catalizador empleado daba lugar a la hidrogenólisis del grupo bencilo.

Muy recientemente, Cava describió un procedimiento catalítico -- para evitar la hidrogenólisis; él obtuvo la isoquinolina A como un intermediario de la síntesis de subsesilina.



La reducción de la bencil-isoquinolina A con hidrazina y Pd / C dió un 90% del aminofenol, no obstante, la hidrogenólisis del grupo bencilo se evitó por reducción catalítica en presencia de $\text{PtO}_2/\text{K}_2\text{CO}_3$.

El presente trabajo simplificó el método de reducción.

Mediante el procedimiento usual (cloruro de bencilo y K_2CO_3 en acetona) se preparó una serie de nitro fenoles y nitroaminas benciladas. (tabla I).

La técnica de reducción empleada consistió en que una solución metanólica del compuesto nitro bencilado se agregó lentamente a una solución en ebullición de hidrato de hidrazina (5 eq.) en MeOH conteniendo aproximadamente 100 mg de Ni raney. Después de la adición, se calentó a reflujo por 5-10 min, se enfrió y el Ni se filtró. El disolvente se evaporó y el producto se purificó por el método indicado en la tabla I.

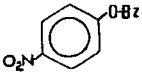
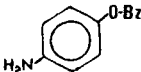
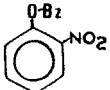
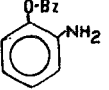
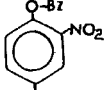
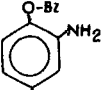
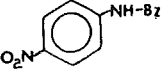
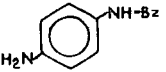
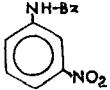
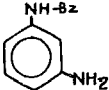
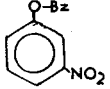
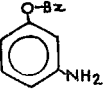
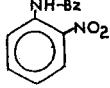
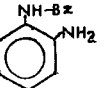
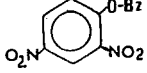
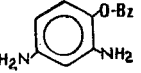
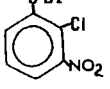
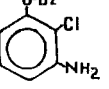
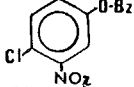
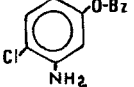
Como puede observarse en la tabla los rendimientos obtenidos van desde regulares hasta buenos.

Además cabe señalar que la reducción catalítica con hidrazina y niquel-Raney ha demostrado ser un buen método para la reducción selectiva de compuestos nitro aromáticos conteniendo grupos bencilo y halógenos, por ejemplo; la reducción del éter bencilico del 2-cloro-3-nitro fenol genera, en un 92%, el éter bencilico del 2-cloro-3-amino fenol sin trazas de producto deshalogenado.

Este método de reducción resulta ser mejor que la hidrogenación directa puesto que evita las complicaciones de un aparato especial para presión y el uso de catalizadores tan costosos como el Pt y el Pd.

TABLA I

Reducción de Compuestos Nitro Aromáticos con Hidrazina y Níquel Raney.

Sustrato	Producto	Rendimiento %	Purificación
		40	Destilación
		73	Destilación
		62	Cristalización
		94	Clorhidrato
		66	Clorhidrato
		96	Clorhidrato
		70	Clorhidrato
		69	Clorhidrato
		92	Cristalización
		79	Cristalización

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión están corregidos, al purificar los compuestos por cromatografía en columna, al decir sílice, se entiende como gel - de sílice 60 Merck (30-70 ó 70-230 mallas), cuando se dice alúmina se debe entender alúmina Alcoa F-20 (80-200 mallas).

Las determinaciones de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron efectuadas en aparatos Varian HA-100 y FT-80A usando tetrametilsilano como referencia interna, los valores están dados en ppm (δ). Los espectros de UV se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 202 y los de IR en espectrofotómetro Perkin-Elmer 567 ó 337. Los espectros de masas se determinaron en los aparatos Hitachi Perkin - Elmer RMU - 7H ó AEI-MS30, 70 eV, 150° C.

29
2-cloro-3-nitro fenol 1 y 4-cloro - 2 - nitro fenol 2

En un matraz redondo de 250 ml con entrada para gases y termopozo, se calentaron 42 g (0.3 moles) de m-nitro fenol, en un baño de - aceite a 120°- 140° C haciendo pasar una corriente de cloro seco por un período de 3 h. La mezcla se enfrió, y se introdujo una corriente de N₂, para eliminar el exceso de cloro. El residuo obtenido se cromatografió en sílice usando como eluyente benceno. De las primeras fracciones de la cromatografía se obtuvieron 6 g (11.5 %) de 2 - cloro -

3 - nitro fenol como cristales amarillos, p.f. 120° (acetona - hexano), lit. ²⁹ p.f. 120° C.

De las fracciones más polares de la cromatografía, por cristalización - de cloroformo, se obtuvieron 10.1 g (17 %) del 4-cloro-3-nitro fenol, cristales amarillos p.f. 121° - 122° C lit. ³⁰ p.f. 120.5° - 121.5°C.

REACCIONES DE BENCILACION

o-nitro fenil bencil éter 3.

En un matraz redondo de 100 ml se agitaron magnéticamente 1.39 g - (10 mm) de o-nitro fenol, 1.50 g (10 mm) de yoduro de sodio y - 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio (secado a la estufa y finamente pulverizado) en 30 ml de acetona. Mediante un embudo de adición se añadió, gota a gota, 1.26 ml (11 mm) de cloruro de bencilo disueltos en 20 ml de acetona y la mezcla se calentó a ebullición durante - un periodo de 8 h. Después de enfriar, se evaporó el disolvente y - el residuo obtenido se trató con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). El extracto orgánico se secó con sulfato de - sodio y se evaporó el disolvente. El residuo aceitoso se destiló a 180°-181° C / 0.1 mm, obteniéndose 1.43 g (62.4 %) de o-nitro fenil bencil éter como aceite ligeramente amarillento.

Como método general de bencilación, para los compuestos nitro aromá-

ticos, se siguió el procedimiento descrito en la preparación de 3. La reacción se controló por cromatografía en placa fina y una vez concluída se evaporó la acetona, se trató con agua y se extrajo con AET. El producto se purificó por cromatografía en columna o por cristalización.

El curso de las reacciones fué seguido por cromatografía en capa fina y unicamente se aisló el producto principal de cada una de las reacciones.

m-nitro fenil bencil éter 4

A una mezcla de 2.50 g (17 mm) de m-nitro fenol, 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio y 1.50 g (10 mm) de yoduro de sodio, en 50 ml de acetona, se le adicionó 2.10 ml (18.5 mm) de cloruro de bencilo en 20 ml de acetona. La mezcla se mantuvo a ebullición durante 40 h, y el producto se cristalizó de etanol, dando 3.6 g (87.7 %) de cristales amarillos, p. f. 56° - 57° C.

p-nitro fenil bencil éter 5

A una mezcla de 1.39 g (10 mm) de p-nitro fenol 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio y 1.50 g (10 mm) de yoduro de sodio, en 30 ml de acetona se le adicionaron 1.26 ml (11 mm) de cloruro de bencilo y se calentó a ebullición durante 20 h. Después del tratamiento usual el producto se cristalizó de acetona-hexano, obteniendo

2.16 g (94.3 %) de cristales, p. f. 105° - 106° C.



2,4 - dinitro fenil bencil éter 6.

En esta reacción se pusieron 1.89 g (10 mm) de 2,4-dinitro fenol, - 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio y 1.5 g (10 mm) de yoduro de sodio en 30 ml de acetona, adicionando 1.26 ml (11 mm) de cloruro de bencilo, y manteniendo la ebullición durante 50 h. El producto se cristalizó de etanol obteniéndose 2.25 g (81.2 %) de cristales, p.f. 156° - 157° C.

2-cloro-3 nitro fenil bencil éter 7

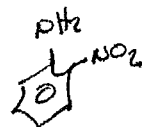
A una mezcla agitada magnéticamente de 1.18 g (6.82 mm) de 2-cloro-3-nitro fenol y 9.42 g (68.2 mm) de carbonato de potasio anhidro en 40 ml de acetona, se le adicionó lentamente 1.30 g (7.6 mm) de bromuro de bencilo en 10 ml de acetona bajo atmósfera de argón. La mezcla se dejó a ebullición durante 40 h. Después de enfriar, - se filtró, el sólido se disolvió en agua y se extrajo con cloroformo. El extracto junto con el residuo de la evaporación del filtrado inicial se combinaron y lavaron con agua, la fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó. El residuo cristalino se evaporó al vacío (0.1 mm) para eliminar el exceso de bromuro de bencilo, obteniéndose finalmente 1.34 g (75 %) del 2-cloro-3 nitro fenil bencil éter, p.f. 74° C (cloroformo-hexano).

4-cloro-3 nitro fenil bencil éter 8

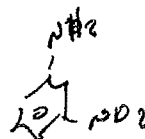
A una mezcla agitada de 5.19 g (30 mm) de 4-cloro-3 nitro fenol, - 12.42 g (90 mm) de carbonato de potasio anhidro en 150 ml de acetona, se adicionó, gota a gota, 5.47 g (32 mm) de bromuro de bencilo en 40 ml de acetona y bajo atmósfera de argón. La mezcla se mantuvo a ebullición durante 30 h. Después de enfriar, se filtró, el sólido se disolvió en agua, y se extrajo con cloroformo y acetado de etilo. Estos extractos junto con el residuo de la evaporación del filtrado se lavaron con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó - y se evaporó el disolvente. El residuo aceitoso se cristalizó de cloroformo - metanol, obteniéndose 6.93 g (88 %) de cristales, p.f. 46° C.

N-bencil, o-nitro anilina 9

Se usaron 2.64 g (19.1 mm) de o-nitro anilina, 3 g (20 mm) de - yoduro de sodio y 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio en 30 ml de acetona. Se añadió poco a poco y con agitación 2.5 ml (20 mm) de cloruro de bencilo disueltos en 20 ml de acetona. La mezcla se dejó a ebullición durante 60 h. El producto se purificó por cromatografía en columna, utilizando 200 g de sílica gel y como eluyente -- benceno-hexano (1:1). El producto se cristalizó de hexano, obteniendo 4 g (56.2 %), p.f. 77° - 78° C.

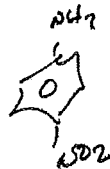


?
N-bencil, m-nitro anilina 10.



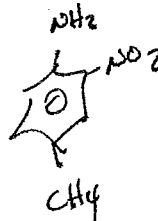
A una mezcla de 1.38 g (10 mm) de m-nitro anilina, 1.50 g (10 - mm) de yoduro de sodio y 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio anhidro, en 30 ml de acetona, se le adicionaron 1.26 ml (11 mm) de cloruro de bencilo en 20 ml de acetona. La mezcla se mantuvo en ebullición durante 22 h. El producto se purificó por cromatografía - en columna de alúmina eluyendo con benceno-hexano (1:1), obteniéndose 646.8 mg (28.8 %) de cristales p.f. 109°- 110°C (etanol).

?
N-bencil, p-nitro anilina 11.



A 1.38 g (10 mm) de p-nitro anilina, 1.5 g (10 mm) de yoduro de sodio, y 4.14 g (30 mm) de carbonato de potasio anhidro en 30 ml - de acetona, se fueron añadiendo poco a poco, 1.26 ml (11 mm) de - cloruro de bencilo en 20 ml de acetona. La mezcla se calentó a ebu- llición durante 6 h. Posteriormente el producto se separó por cro- matografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (95:5). El residuo se cristalizó de etanol, obteniendo 1.22 g - (53.8 %), p.f. 150°- 151° C.

?
N-bencil, 4-metil-2 nitro anilina 12.



A una mezcla agitada de 1.52 g (10mm) de 4-metil-2-nitro anilina, - 1.5 g (10 mm) de yoduro de sodio y 4.14 g (30 mm) de carbonato -

de potasio anhidro en 30 ml de acetona, se agregaron mediante un embudo de adición, 1.26 ml (11 mm) de cloruro de bencilo en 20 ml de acetona. La mezcla se dejó en ebullición durante 17 h y después del tratamiento usual se purificó por cromatografía en columna de sílice eluyendo con Benceno-Hexano (7:3), el residuo se cristalizó de etanol, obteniéndose 1.16 g (48.3 %) de cristales naranja, p.f. 87°-88° C.

REACCIONES DE REDUCCION

o-amino fenil bencil éter 13

Una solución de 1.14 g (5.7 mm) de o-nitro fenil bencil éter en 20 ml de metanol y 10 ml de benceno, se adicionó gota a gota una mezcla de 1.25 g (25 mm) de hidrato de hidrazina y 150 mg de níquel - Raney en 20 ml de metanol calentada a ebullición. Después de la adición, se filtró sobre Celita y el disolvente se evaporó. El residuo se destiló a 112° - 113°C/0.1 mm: rendimiento 727.7 mg (73%), por C.G.

Clorhidrato de m-amino fenil bencil éter 14

A una mezcla en ebullición conteniendo 1.25 g (25 mm) de hidrato de hidrazina, 20 ml de metanol y 150 mg de níquel-Raney, se fué adicionando lentamente 1.14 g (5.7 mm) de m-nitro fenil bencil éter, disueltos en 20 ml de metanol. Términada la adición, se mantuvo -

en ebullición 10 minutos. Después de enfriar, el níquel-Raney se filtró sobre Celita y el disolvente se evaporó. Al residuo disuelto en benceno se le pasó una corriente de HCl gaseoso. El precipitado formado se filtró y secó al alto vacío. Se obtuvieron 1.30 g (96.1 %) de cristales blancos que descomponen a 143°- 144° C.

p-amino fenil bencil éter 15.

Una solución de 1.14 g (5.7 mm) de p-nitro fenil bencil éter en 10 ml de benceno y 20 ml de metanol, fué adicionada mediante un embudo de adición, gota a gota y durante 10 minutos a una mezcla agitada y en ebullición que contenía 1.25 g (25 mm) de hidrato de hidrazina (hidrazina al 64% en agua) 20 ml de metanol y 150 mg de níquel-Raney. Terminada la adición se dejó en ebullición otros 10 minutos más, la mezcla se enfrió, el níquel-Raney se filtró y se lavó con metanol. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló a 141°- 142°C/ 0.1 mm; el rendimiento fué de 400 mg (40 %).

Diclorhidrato de 2,4-diamino fenil bencil éter 16.

Una solución de 2,4-dinitro bencil éter (852.8 mg, 3.8 mm) en 20 ml de metanol, se adicionó a una mezcla en ebullición conteniendo 2.5 g (50 mm) de hidrato de hidrazina, 20 ml de metanol y 200 mg de níquel-Raney. Terminada la adición, la mezcla se calentó a ebullición 5 min más. Después de enfriar, se filtró el níquel-Raney,

el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en éter. A la solución éterea se le pasó una corriente de HCl gaseoso y el precipitado formado se filtró y secó al alto vacío, obteniéndose 611 mg (68.7 %) de cristales, p.f. 135° C (desc.).

3-amino -2-cloro fenil bencil éter 17

A una mezcla en ebullición que contenía 765 mg (15.3 mm) de hidrato de hidrazina, 10 ml de metanol y 50 mg de níquel-Raney, se le fué adicionando, gota a gota, a una solución de 1.34 g (5.1 mm) de 3-nitro-2-cloro fenil bencil éter en 35 ml de metanol. La mezcla se dejó en ebullición durante 20 h. Parcialmente reducido el compuesto nitro, se agregaron 520 mg(10.4 mm) más de hidrato de hidrazina y 100 mg de níquel-Raney. Después de media hora, la mezcla se enfrió, el níquel-Raney se filtró y el filtrado se evaporó para generar - 1.1 g (92 %) de un aceite café oscuro, homogéneo por cromatografía en capa fina.

3-amino-4 cloro fenil bencil éter 18

Una solución de 789 mg (3 mm) de 3-nitro-4-cloro fenil bencil éter en 20 ml de metanol, se adicionó lentamente a una mezcla en ebullición que contenía 450 mg (9 mm) de hidrato de hidrazina, 10 ml de metanol y 100 mg de níquel-Raney. La mezcla se mantuvo en ebullición durante 2 h. Como la reacción no se completó, se agregaron ,

después de enfriar, 3 mm de hidrato de hidrazina y 50 mg de níquel-Raney. Después de calentar a ebullición 30 min. más, la mezcla se enfrió, el níquel-Raney se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo y se decoloró con carbón activado. Después de filtrar, el disolvente se evaporó y el producto se cristalizó de cloroformo-hexano, obteniéndose 550 mg (79 %) de cristales blancos, - p.f. 77°- 78° C.

Clorhidrato de N-bencil o-fenilendiamino 19

1 g (5 mm) de N-bencil o-nitro anilina en 20 ml de metanol, se adicionaron lentamente a una mezcla en ebullición conteniendo 1.25 g - (25 mm) de hidrato de hidrazina, 20 ml de metanol y 150 mg de níquel-Raney. Terminada la adición se calentó a ebullición 5 min. más. La mezcla se enfrió, se filtró el níquel-Raney, el disolvente se evaporó y al residuo disuelto en éter se le pasó una corriente de HCl gaseoso. El precipitado se filtró y secó al alto vacío, obteniéndose - 700 mg (70 %) de cristales, p.f. 138° C (desc.).

Clorhidrato de N-bencil, m-fenilendiamino 20

480 mg (2.4 mm) de N-bencil 2-nitro anilina en 20 ml de metanol, se adicionaron lentamente a una mezcla en ebullición que tenía 1.25 g (25 mm) de hidrato de hidrazina, 20 ml de metanol y 150 mg de

níquel-Raney. Después de 10 min de terminada la adición, la mezcla se dejó enfriar, el níquel-Raney se filtró sobre Celita y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en benceno y se le hizo pasar una corriente de HCl gaseoso. El precipitado formado se filtró, y secó al alto vacío para obtener 196 mg (66 %) de cristales, p. f. - 168° C (desc.).

Clorhidrato de N-bencil p-fenilendiamino 21

Se fueron adicionando, gota a gota, 450 mg (2.2 mm) de N-bencil p-nitro anilina en 20 ml de metanol, a una solución en ebullición que contenía 1.25 g (25 mm.) de hidrato de hidrazina en 20 ml de metanol y 150 mg de níquel-Raney. La mezcla se dejó en ebullición durante 2 h. Después de enfriar, el níquel-Raney se filtró, el disolvente se evaporó y al residuo se le añadieron 10 ml de HCl al 5%. El producto se cristalizó de etanol. Rendimiento, (93.8%), - por C.G. p.f. 160° C (desc.).

Clorhidrato de N-bencil, 4-metil o -fenilendiamino 22

600 mg (2.8 mm) de N-bencil, 4-metil-2-nitro anilina, en 10 ml de benceno y 20 de metanol, se adicionaron a una mezcla en ebullición conteniendo 1.25 g (25 mm) de hidrato de hidrazina, 20 ml de metanol y 150 mg de níquel-Raney. Después de terminada la adición,

se dejó en ebullición otros 15 min. La mezcla se enfrió, el níquel-Raney se filtró y el disolvente se evaporó. Al residuo se le añadieron 10 ml de HCl al 5% y se cristalizó el producto de etanol. Rendimiento, 62 % por C. G., p.f. 150° C (desc.).

TABLA II
IR Y EM DE LOS COMPUESTOS NITRO

COMPUESTO	IR (cm^{-1})	EM
2-cloro-3-nitro fenol <u>1</u>	3400, 1505, 1345, 1250	173 ($\overset{+}{M}$, 100 %), 99 (95 %), 63 (71 %)
4-cloro-3-nitro fenol <u>2</u>	3400, 2900, 1610, 1350	173 ($\overset{+}{M}$, 38 %), 99 (55 %), 63 (100 %)
o-nitro fenil bencil éter <u>3</u>	1610, 1350, 1090	229 ($\overset{+}{M}$, 61 %), 91 (100%), 28 (55 %)
m-nitro fenil bencil éter <u>4</u>	1590, 1355, 1075	229 ($\overset{+}{M}$, 99 %), 91 (100%), 63 (63 %)
p-nitro fenil bencil éter <u>5</u>	1605, 1510, 1345, 1260	229 ($\overset{+}{M}$, 77 %), 91 (100%), 51 (78 %)
2,4-dinitro fenil bencil éter <u>6</u>	1605, 1355, 1075	-
2-cloro-3-nitro fenil bencil éter <u>7</u>	1595, 1355, 1200	263 ($\overset{+}{M}$, 21 %), 91 (100%), 63 (65 %)
4-cloro-3-nitro fenil bencil éter <u>8</u>	1490, 1360, 1240	263 ($\overset{+}{M}$, 60 %), 173(100%), 91 (87 %)
N-bencil O-nitro anilina <u>9</u> ✓	3405, 1578, 1500, 1360	228 ($\overset{+}{M}$, 28 %), 105(42%), 91 (100 %)
N-bencil m-nitro anilina <u>10</u> ✓	3430, 1610, 1510, 1350	228 ($\overset{+}{M}$, 23 %), 91(100%), 18 (89%)
N-bencil p-nitro anilina <u>11</u> ✓	3360, 1600, 1280	228 ($\overset{+}{M}$, 25 %), 91 (100%), 18 (14%)
N-bencil 4-metil-2-nitro anilina <u>12</u> ✓	3405, 1575, 1355	242 ($\overset{+}{M}$, 98%), 208 (79%), 91 (100%)

TABLA III
RMN DE LOS NITRO COMPUESTOS

COMPUESTO	DISOL- VENTE.	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	X-CH ₂	C ₆ H ₅
<u>1</u> Fig. 1	CDCl ₃	-	-	7.80m	7.80m	7.80m	-	-
<u>2</u> Fig. 2	CDCl ₃	7.37d J=3 Hz	-	-	7.30d J=9 Hz	7.01d, d J=9Hz, J=3Hz	-	-
<u>3</u> Fig. 3	CDCl ₃	-	7.78d, d J=8Hz, J=2Hz	7.01m	7.37m	7.01m	5.19s	7.37m
<u>4</u>	CDCl ₃	7.79m	-	7.79m	7.30m	7.30m	5.12s	7.39s
<u>5</u>	CDCl ₃	6.98d, d J=9Hz, J=2Hz	8.14d, d J=9Hz, J=2Hz	-	8.14d, d J=9Hz, J=2Hz	6.98d, d J=9Hz, J=2Hz	5.12s	7.37s
<u>6</u>	CDCl ₃ ⁺ DMSO	-	8.68d J=3Hz	-	8.14d, d J=9Hz, J=3Hz	7.41m	5.39s	7.41m
<u>7</u>	CDCl ₃	-	-	7.75m	7.75m	7.75m	5.17s	7.38m
<u>8</u>	CDCl ₃	7.41d J=3.5Hz	-	-	7.36d J=9Hz	7.04d, d J=9Hz, J=3.5Hz	5.04s	7.34s

TABLA III

RMN DE LOS NITRO COMPUESTOS

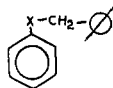
COMPUESTO	DISOLVENTE	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	X-CH ₂	C ₆ H ₅ -
<u>9</u>	CDCl ₃	-	8.18d, d J=8.5Hz, J=2Hz	6.5-6.9m	7.33m	6.5-6.9m	4.53d J=6Hz	7.33s
<u>10</u>	CDCl ₃	7.50m	-	7.50m	7.22d, d J=9Hz, J=9Hz	6.84d, d J=9Hz, J=3Hz	4.35s	7.32s
<u>11</u> ^a	CDCl ₃	6.58d, d J=8Hz, J=2Hz	8.00d, d J=8Hz, J=2Hz	-	8.00d, d J=8Hz, J=2Hz	6.58d, d J=8Hz, J=2Hz	4.40s	7.32s
<u>12</u> ^b Fig. 4	CDCl ₃	-	7.96m	2.22s -CH ₃	7.15d, d J=8Hz, J=2Hz	6.68d J=8Hz	4.49d J=5Hz	7.30s

^a El protón de la amina aparece en 4.15 ppm y desaparece con D₂O

^b El protón de la amina aparece en 8.28 ppm y desaparece con D₂O

NOTA: Las abreviaciones de las letras son las siguientes; s = singulete, d = doblete, d, d = doble de doble y t = triplete.

La numeración de los carbonos esta en base a la siguiente estructura;



X = O, NH

TABLA IV
IR Y EM DE LOS AMINO COMPUESTOS

COMPUESTO	-1 IR (cm)	EM
o-amino fenil bencil éter <u>13</u>	3490, 3400, 1510, 1225	199 (M, 25 %), 108 (100%), 91 (40%)
Clorhidrato de m-amino fenil bencil éter <u>14</u>	3450, 2890, 1505, 1045	199 (M, 15 %), 91 (100%), 65 (24%)
p-amino fenil bencil éter <u>15</u>	3440, 3360, 1505, 1230	199 (M, 34 %), 91 (100%), 108 (73%)
Clorhidrato de 2,4 diamino fenil - bencil éter <u>16</u>	3470, 2850, 1500, 1020	214 (M, 60%), 91 (100%), 135 (93%)
3-amino,2-cloro fenil bencil éter <u>17</u>	3470, 3380, 1610, 1060	233 (M, 49%), 91 (100%), 183 (74%)
3-amino,4-cloro fenil bencil éter <u>18</u>	3485, 3395, 1505, 1010	233 (M, 17 %), 91 (100%), 65 (11%)
Clorhidrato de N-bencil o-fenilendiamino <u>19</u>	3350, 2900, 1510, 1330	198 (M, 27 %), 107 (100%), 80 (38%)
Clorhidrato de N-bencil m-fenilendiamino <u>20</u>	3450, 2900, 1500	198 (M, 100 %), 91 (66%), 36 (84%)
Clorhidrato de N-bencil p-fenilendiamino <u>21</u>	3450, 2900, 1515, 1330	198 (M, 50 %), 107 (100%), 91 (27%)
Clorhidrato de N-bencil, 4-metil - o-fenilendiamino <u>22</u>	3400, 2900, 1610, 1460	212 (M, 25 %), 121 (100%), 94 (40%)

TABLE V
RMN DE LOS AMINO COMPUESTOS

COMPUESTO	DISOLVENTE.	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	X-CH ₂	C ₆ H ₅ ⁻
<u>13</u> ^a Fig. 5	CDCl ₃	-	6.72m	6.72m	6.72m	6.72m	5.04s	7.36m
<u>14</u>	D ₂ O	6.9-7.4m	-	6.9-7.4m	6.9-7.4m	6.9-7.4m	5.19s	7.43s
<u>15</u> ^b	CDCl ₃	6.80d	6.60d	-	6.60d J=9Hz	6.80d J=9Hz	4.95s	7.33m
<u>16</u>	D ₂ O	-	7.50m	-	7.50m	7.50m	5.33s	7.50m
<u>17</u> ^c	CDCl ₃	-	-	6.34d J=8Hz	6.90d, d J=8Hz, J=8Hz	6.34d J=8Hz	5.07s	7.35m
<u>18</u> ^d Fig. 6	CDCl ₃	7.36s	-	-	7.08d J=9Hz	7.31d, d J=9Hz, J=3Hz	4.97s	7.35s
<u>19</u>	DMSO	-	6.70m	7.37m	7.10m	6.70m	4.37s	7.30m
<u>20</u>	D ₂ O	7.82m	7.82m	-	7.82m	7.82m	5.04s	7.82m
<u>21</u>	D ₂ O	7.84m	-	7.84m	7.84m	7.84m	5.04s	7.84m
<u>22</u>	CDCl ₃ ⁺ DMSO	-	7.56m	2.30s -CH ₃	6.94d J=9Hz	7.10d J=9Hz	4.62s	7.44m

a Los protones de la amina aparecen en 3.5 ppm y desaparecen con D₂O

b Los protones de la amina aparecen en 3.22 ppm y desaparecen con D₂O

c Los protones de la amina aparecen en 4.03 ppm y desaparecen con D₂O

d Los protones de la amina aparecen en 3.84 ppm y desaparecen con D₂O

CONCLUSIONES

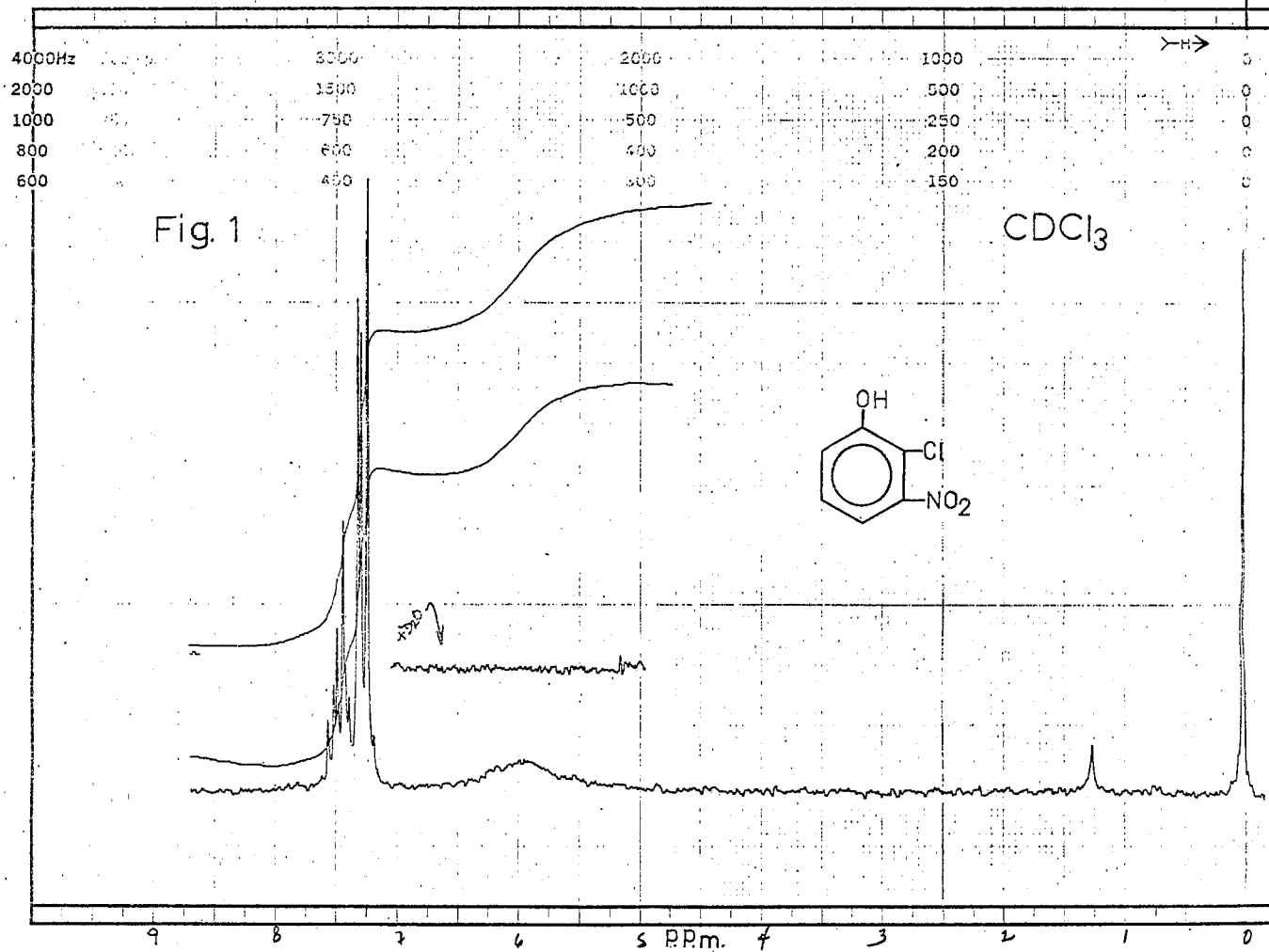
C O N C L U S I O N E S

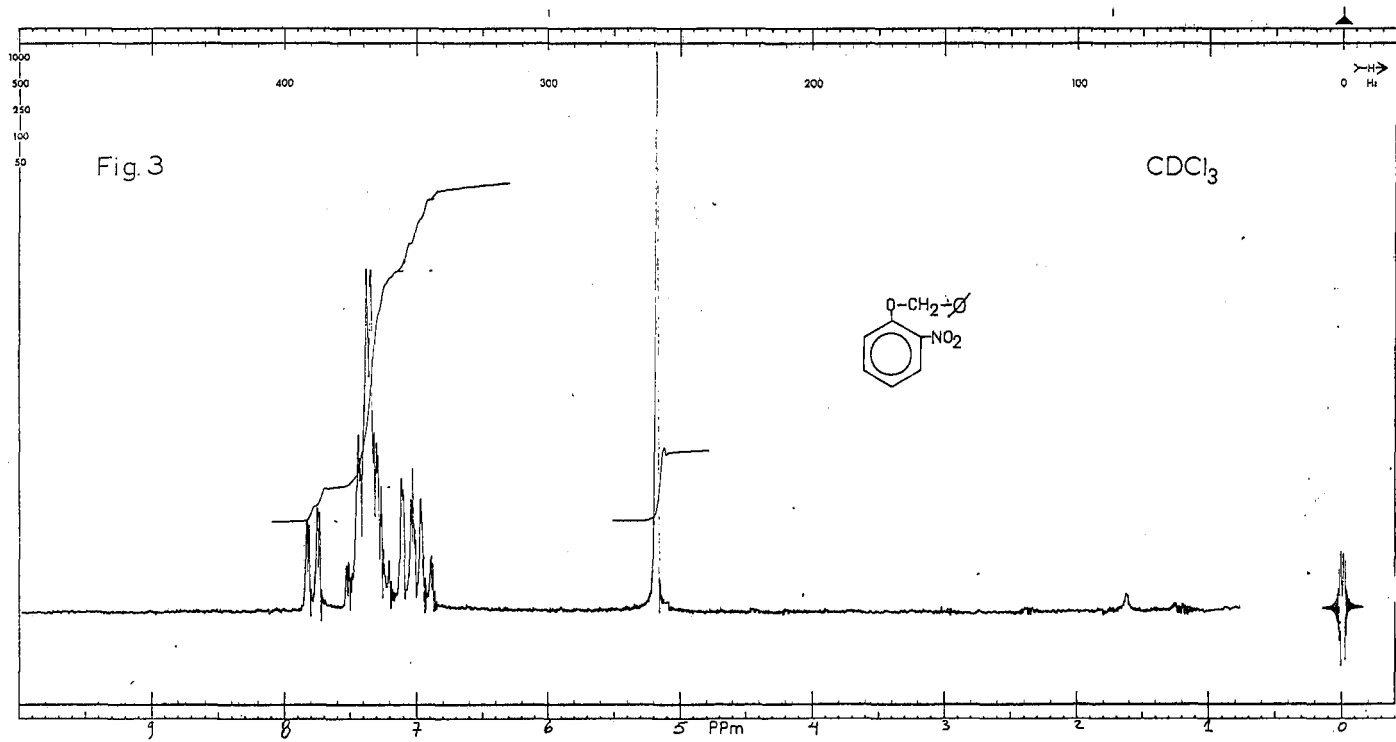
La reacción con hidrazina y níquel-Raney en solución metanólica a ebullición, ha demostrado ser un buen método para la reducción selectiva de compuestos nitro aromáticos a anilinas conteniendo grupos O-y N-bencilo y halógeno (cloro).

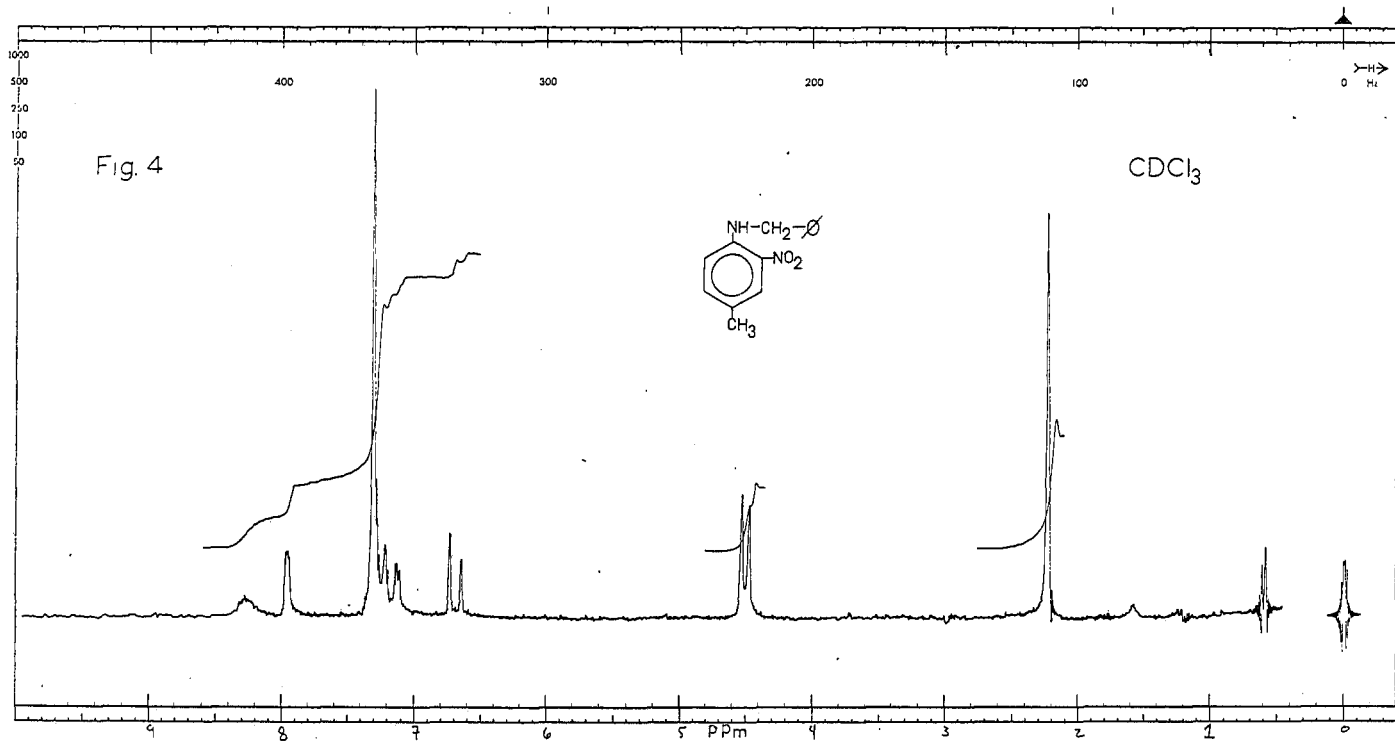
Este tipo de funcionalidades no se hidrogenolizan bajo estas condiciones por lo que este método debe ser considerado muy útil desde el punto de vista sintético.

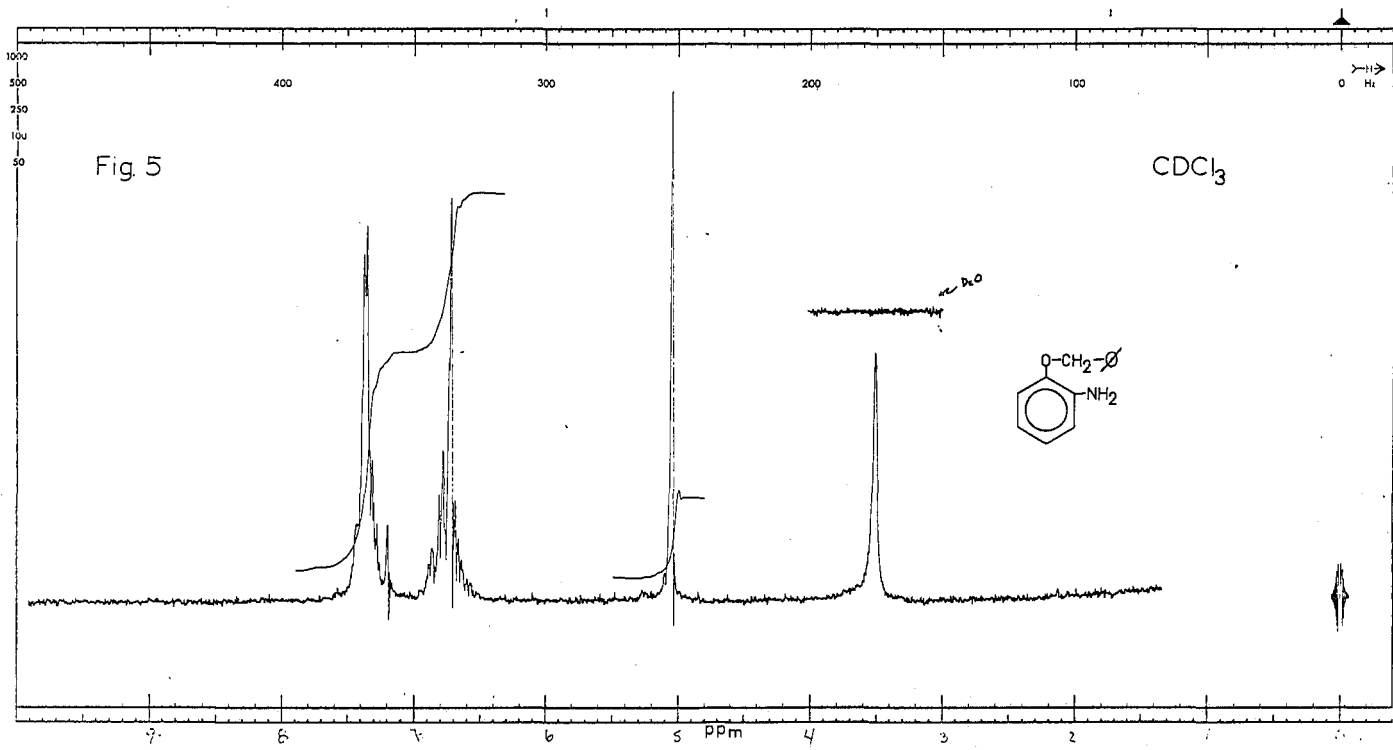
Los rendimientos obtenidos en estas reducciones van de regulares a buenos en algunos casos (tabla I).

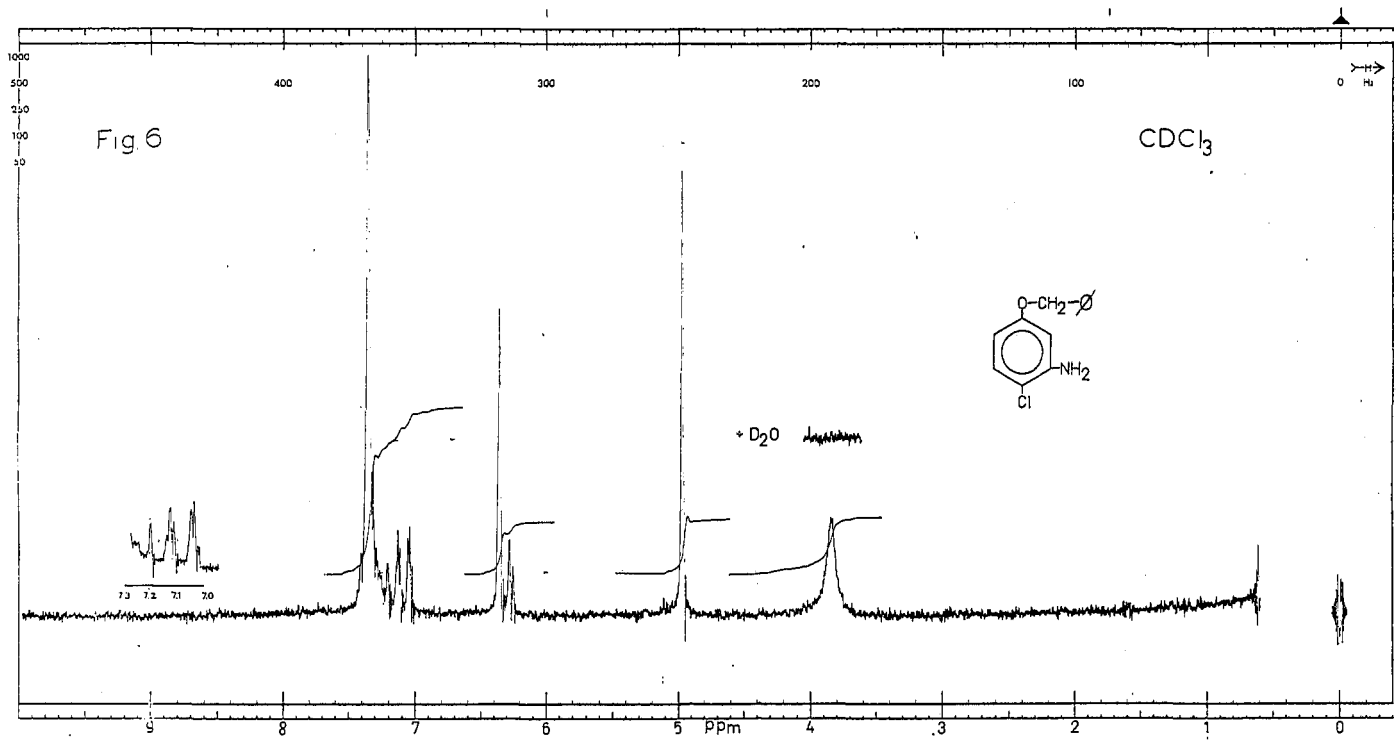
También se debe considerar la simplicidad del procedimiento cuando se compara con otros métodos, por ejemplo, con la hidrogenación catalítica directa, puesto que evita las complicaciones de un aparato especial para presión y el uso de catalizadores tan costosos como el Pt y el Pd.











BIBLIOGRAFIA

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

- 1 H. O. House, " Modern Synthetic Reactions " p. 1, W. A. Benjamin Inc. California, 1972.
- 2 Org. Syn., Coll. 2, 160 (1943).
- 3 Org. Syn., Coll. 3, 453 (1955).
- 4 Org. Syn., Coll. 1, 52 (1941).
- 5 H. K. Porter, Org. React., 20, 455 (1973).
- 6 H. J. Barber and E. Lunt., J. Chem. Soc., 1187 (1960).
- 7 S.R. Sandler, " Organic Functional Group Preparations " - Vol. 2, p. 313-317, Academic Press, New York, 1971.
- 8 Org. Syn., Coll. 3, 103 (1955).
- 9 T. Satoh, S. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Miyaji and Z. Imai, Tetrahedron Lett., 4555 (1969).
- 10 J. Kaplan, J. Amer. Chem. Soc., 86, 740 (1964).
- 11 Org. Syn., Coll. 1, 445 (1941).
- 12 H. Feuer, R. S. Bartulett, B. F. Vincent, Jr. and R. S. Anderson, J. Org. Chem., 30, 2880 (1965).
- 13 A. Furst and E. Moore., J. Amer. Chem. Soc., 79, 5492 (1957).
- 14 R. O. Hutchins, D. W. Lamson, L. Rua, C. Milewski and B. Marianoff, J. Org. Chem., 36, 803 (1971).
- 15 J. A. Azoo and J. Grimshaw, J. Chem. Soc., (C) 2403 (1968).

16. J. March, " Advanced Organic Chemistry " McGraw-Hill, Tokyo, 1977.
17. Referencia 1, p. 211
18. D. Todd, Org. React., 4, 378 (1948).
19. A. Furst, R. C. Berlo and S. Hooton, Chem. Rev., 65, 51 (1965)
20. S. Pietra, Ann. Chim. (Rome), 45, 850 (1955). CA., 50, 10668 (1956).
21. D. Balcon, and A. Furst, J. Amer. Chem. Soc., 75, 4334 - (1953).
22. T. L. Fletcher and M. L. Nambung, J. Org. Chem., 23, 680 (1958); B.E. Leggetter and R. K. Brown, Can. J. Chem., 2363 (1960).
23. H. Jacobson, Ann., 287, 182 (1895).
24. T. Kehrmann, Ann., 290, 247 (1896).
25. R. F. Meldola, J. Chem. Soc., 55, 595 (1889).
26. Beilsteins Handbuch, Vol. XII, p. 1042, Edwards- Brothers. Berlín, 1930.
27. F. Walls and Y. Caballero, Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Aut. Méx., 15, 74 (1963).
28. W. J. Skiles and M.P. Cava, J. Org. Chem., 44, 409 (1979)
29. R. V. Henles and E.E. Turner, J. Chem. Soc., 928 (1930).
30. A.E. Nodiff and O. Noruchi, J. Heterocyclic Chem., 5, 165 (1968).



Impresiones Lupita

MEDICINA No. 25

FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD

CIUDAD UNIVERSITARIA, D. F.

TEL. 548-49-79