

00582

17

EVIDENCIAS DEL MECANISMO DE REACCION EN
LA SINTESIS DE ANALOGOS DE CRISTAL VIOLETA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS
P R E S E N T A:
Q. JOSE GUADALUPE LOPEZ CORTES

TUTOR: DR. CECILIO ALVAREZ TOLEDANO

299517



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNAM
POSGRADO



H. JURADO

PRESIDENTE:	Dr. Raymundo Cruz Almanza
PRIMER VOCAL:	Dr. Armando Cabrera Ortíz
SEGUNDO VOCAL:	Dr. Guillermo Delgado Lamas
TERCER VOCAL:	Dr. Eduardo Peña Cabrera
SECRETARIO:	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez
PRIMER SUPLENTE:	Dr. Francisco Delgado Reyes
SEGUNDO SUPLENTE:	Dr. René Miranda Ruvalcaba

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Cecilio Alvarez Toledano.

Dedicatorias

A Carmen

Muchas gracias por todas las cosas que hemos vivido juntos, por tu ayuda y sobre todo por ser la mejor motivación que tengo para seguir adelante.

Sin ti no lo hubiera logrado

Te amo

A mi Mamá

Gracias por todo tu cariño, por ayudarme en todo momento y por compartir desde un inicio este sueño

A mi Papá

Por enseñarme que el trabajo es la base del éxito

A mis hermanos

Leobardo, Silvia, Victoria, Gabriel, Marcela y Amalia

Por darme su apoyo, alegrarme en todo momento y acompañarme a cada paso

Al Dr. Cecilio

Por brindarme su apoyo, compartir sus conocimientos y sobre todo por
brindarme su amistad.

¡Muchas Gracias!

Al Dr. Guillermo Penleres

Por su amistad y por todas enseñanzas compartidas

¡Gracias!

A Ivan y "el Fer"

Por esas charlas tan profundas y sobre todo por su amistad

¡Muchas Gracias!

A Marco de la Mora

Por ser mi amigo y compañero

¡Gracias!

Agradecimientos

A Dios

Por permitirme llegar a este punto y concluir esta meta

Al Comité Tutoral

Dra. Martha E. Sosa Torres y Dr. Armando Cabrera Ortiz

Por toda la ayuda brindada durante mi formación doctoral

Al H. Jurado

Por todas sus atenciones y comentarios que ayudaron a enriquecer el presente trabajo

A la UNAM

A la Facultad e Instituto de Química de la UNAM

Por ser mi casa durante estos años

**Al I. Q. Luis Velazco, M. C. Francisco Javier Pérez, Q. F. B. Rocío Patiño,
M. C. Isabel Chávez, M. C. Georgina Espinoza, Dr. Alfredo Toscano,
M. C. Carmen Márquez**

Por su apoyo técnico sin el cual esta tesis no hubiera podido ser
concluida

Al personal de la biblioteca del Instituto de Química de la UNAM
Por toda la ayuda prestada

A mis compañeras de la Maestría
Margarita, Argelia y Liliana

A mis compañeros del Laboratorio de Química Inorgánica 4
Hiram, Raúl, Ismael, Miriam, Alma, Zulema, Robert, Gloria y Eugenia

**Al Dr. René Gutiérrez, a la Dra. Elizabeth Gómez, al Dr. Pankaj Sharma y al
M. C. José Manuel Méndez Stivalet**
Por todos los consejos vertidos hacia mí

A todas las personas que contribuyeron de alguna forma en la realización
de este trabajo

INDICE

INDICE	I
RESUMEN	iii
ABSTRACT	iv
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
Uso de Soportes Inorgánicos en Síntesis Orgánica	3
Bentonita	3
Microondas y Síntesis Orgánica	6
Métodos de Síntesis de Colorantes Trifenilmetanos	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	16
PARTE EXPERIMENTAL	17
Reactivos y Aparatos	17
Metodología General	20
Resumen Espectroscópico	24

DISCUSIÓN DE RESULTADOS	37
Síntesis y Purificación de Cristal Violeta	37
Reacción de <i>N,N</i> -Dimetilaniлина con Diferentes Sistemas Inorgánicos	47
Reacción con Diferentes Fuentes de Energía	50
Síntesis de Análogos de Cristal Violeta	52
Mecanismo de Reacción	85
CONCLUSIONES	104
REFERENCIAS	107

RESUMEN

El uso de materiales inorgánicos porosos como soporte de reactivos o catalizadores, aunado a la implementación de técnicas que no requieren el empleo de disolventes en el seno de la reacción, además de la utilización de fuentes energéticas no convencionales como las microondas, ha adquirido un gran auge en síntesis orgánica en años recientes. Estos procesos reducen la cantidad de desechos tóxicos generados en una reacción química por lo que se consideran dentro de los protocolos que se han denominado "química verde".

En esta investigación se presenta un método alternativo para la síntesis de colorantes análogos al cristal violeta, utilizando una arcilla bentonítica e irradiación de microondas como fuente energética en ausencia de disolvente, el cual procede en tiempos cortos de reacción y con buenos rendimientos. En adición a esto, se desarrollaron metodologías para la purificación de estos compuestos las cuales permiten realizar estudios sobre sus propiedades físicas y estructurales con la certeza de tener una alta pureza. Por otro lado, se pone de manifiesto la existencia de atropisómeros en colorantes trifenilmetanos mediante estudios de resonancia magnética nuclear, lo cual no había sido descrito previamente en la literatura.

Se demuestra que el Tonsil Actisil FF (TAFF) una arcilla bentonítica tiene un papel relevante en la reacción estudiada, dado que posee la capacidad de fungir como un agente oxidante en el proceso.

Finalmente, se propone un mecanismo de reacción coherente con los productos obtenidos y fundamentado en las evidencias experimentales al poder atrapar o evidenciar la mayoría de los intermediarios que intervienen en la transformación.

ABSTRACT

Over the last few years, the use of porous inorganic materials as support or catalysts, the implementation of techniques that do not require the use of solvents as the reaction medium, and the use of non-classical energy sources such as microwaves, have had relevant in organic synthesis. This type of processes reduces the amount of toxic waste from a chemical reaction, hence they have been considered into the *green chemistry* protocols.

In this work, an alternative method for the synthesis of crystal violet dyes analogues, using a bentonitic clay and microwave irradiation as an energy source under solvent-free conditions is reported. The reaction is carried out in short times and good yields. Additionally, a new purification procedure for this kind of compounds was developed. This technique allowed to obtain the products with a high purity, suitable for analytical and structural studies. On the other hand, the existence of atropisomerism in triphenylmethane dyes was detected for the first time using 1-D and 2-D nuclear magnetic resonance (NMR) studies.

The bentonitic clay (TAFB) was the oxidizing agent in this process, thus, having a very important role in the process.

Finally, most of the intermediates involved in this transformation were trapped or detected. With this experimental evidence a reaction mechanism was proposed.

INTRODUCCIÓN

La utilización de sistemas inorgánicos como soporte de reactivos, catalizador o medio de reacción, ha adquirido gran importancia desde la primera descripción de una reacción promovida por la superficie de un sólido en 1924,¹ esto se debe principalmente a que el empleo de este tipo de tecnologías ha dado nuevas herramientas para la síntesis química de nuevos compuestos. Este tipo de reacciones tienen una serie de ventajas con respecto a las que se realizan convencionalmente en solución, como son, la inmovilización de reactivos de difícil manejo en soportes sólidos porosos, una alta dispersión de los sitios reactivos, gran selectividad y simplificación del trabajo experimental, además de la posibilidad de reciclar los soportes sólidos lo cual conlleva a considerar esta clase de procesos como ambientalmente amigables. Aunado a lo expuesto previamente, un factor que ha tenido un gran impacto en el desarrollo de las reacciones en condiciones heterogéneas, es el uso de la irradiación de microondas, que ha permitido la aceleración de muchas reacciones conocidas previamente.

Desde la introducción en 1986 de las microondas² en la química orgánica hasta nuestros días, se han logrado realizar diversas transformaciones de grupos funcionales y actualmente este tipo de investigación se enfoca principalmente al desarrollo de nuevas metodologías que eviten el empleo de disolventes en el medio de reacción. En este mismo contexto, es importante mencionar que gracias a estas técnicas se ha logrado acortar los tiempos de reacción, disminuir la cantidad de desechos generados, obtener altas selectividades y rendimientos, por lo que actualmente estos protocolos están incluidos en lo que se ha denominado "Química verde".

En este trabajo se informa acerca de la síntesis de nuevos análogos de cristal violeta, colorante que tiene una gran cantidad de aplicaciones debido a sus propiedades físicas, estructurales y químicas. Para llevar a cabo esta síntesis, se probaron diferentes fuentes de energía y diferentes sistemas inorgánicos como medio de reacción. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó la energía proporcionada por las microondas y una arcilla bentonítica como reactivo y medio de reacción.

Además, se hace una discusión acerca de la existencia de isómeros en este tipo de compuestos basada en los datos de la resonancia magnética nuclear. Por último, se da una propuesta sobre el mecanismo de la transformación de las dialquilanilinas hasta cristal violeta, fundamentada al poder atrapar o aislar algunos intermediarios de reacción, así como en evidencias experimentales de la existencia de algunos de ellos.

ANTECEDENTES

Uso de Soportes Inorgánicos en Síntesis Orgánica

Como consecuencia de la necesidad de reducir los residuos tóxicos formados en los procesos químicos, en años recientes se han desarrollado procesos en donde no se involucra la presencia de disolvente en el medio de reacción,³ con el objetivo de generar nuevos métodos de síntesis ecológicamente "amigables".⁴ En este contexto, las reacciones entre sólidos,⁵ gases-sólidos⁶ y con reactivos adsorbidos en soportes inorgánicos⁷ han adquirido gran relevancia en las últimas décadas.

La cantidad de sólidos inorgánicos disponibles para ser utilizados en catálisis o como soporte de reactivos es enorme, sin embargo sólo algunos se utilizan debido a que poseen propiedades que permiten su uso con éxito. En general estos sólidos se pueden dividir en tres grandes clases: a) sólidos amorfos, éstos poseen poros al azar y no son muy reactivos; en esta categoría se encuentran por ejemplo la alúmina y sílice; b) sólidos que poseen en su estructura "hojas" o capas (laminas) separadas por una región interlaminar; aquí se encuentran las arcillas y el grafito; c) sólidos que tiene una estructura tridimensional con un arreglo regular en forma de canales, todas las zeolitas están incluidas en esta categoría.

Bentonita

Una arcilla se puede definir como un material natural que tiene la composición química de un aluminosilicato y que por lo general, está mezclada con una cantidad definida de otros componentes, formando un conjunto que se hace plástico cuando se mezcla con una cantidad apropiada de agua.⁸

La primera definición acerca de la bentonita fue aportada por Knight,⁹ quien la definió como una arcilla formada por la descomposición de la ceniza volcánica; más tarde, esta definición se modificó para las arcillas producidas por la alteración de cenizas volcánicas *in situ*.¹⁰

De acuerdo a Wright,¹¹ "Bentonita es todo aquel suelo que contiene más del 50% de minerales del grupo de las montmorillonitas $Al((OH)_2/Si_8O_{16}) \cdot nH_2O$ (hidroxialuminosilicato), estando presentes otros minerales como la caolinita, la illita y la beidelita". La bentonita se puede encontrar en una gran variedad de colores que varían desde el blanco grisáceo hasta el rojo,¹² esto depende de la clase de metales, su estado de oxidación así como de la proporción en que estén presentes.

La montmorillonita, principal componente de la bentonita es un filosilicato constituido por capas laminares cada una de ellas está formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna, existiendo un espacio entre cada capa denominado espacio intercapa o interlaminar.¹³

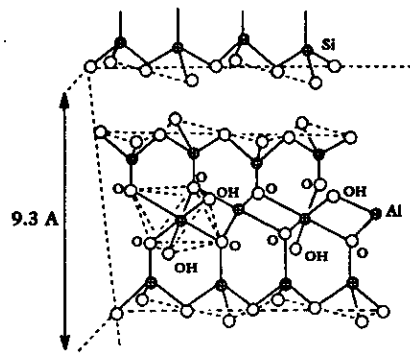


Figura 1. Estructura de una montmorillonita

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de tetraedros de SiO_4 unidos por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales. Por otro lado, la unidad octaédrica es también un arreglo bidimensional pero en este caso de octaedros de $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$, ambas unidades presentan un átomo central, las primeras tienen silicio y las segundas aluminio (Figura 1).

La arcilla empleada en este trabajo ha sido objeto de estudios recientes por G. Penieres¹⁴ y R. Miranda,¹⁵ en estos trabajos se describe la caracterización física y estructural de la bentonita, en particular del Tonsil Actisil FF (TAFF), además enumeran una gran variedad de reacciones en donde se utiliza como soporte y medio de reacción en síntesis orgánica.

Microondas y Síntesis Orgánica

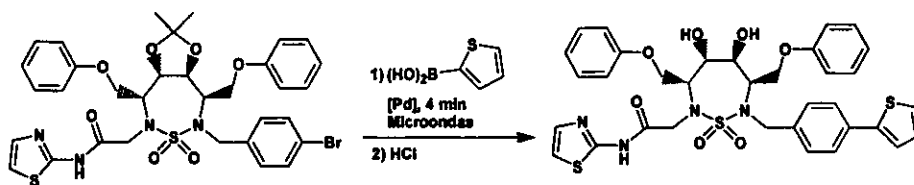
La radiación electromagnética puede ser considerada como una onda de energía eléctrica que se propaga con una componente magnética ortogonal oscilante, en donde ambas poseen exactamente la misma frecuencia. La región de las microondas en el espectro electromagnético se encuentra entre la radiación infrarroja y las radiofrecuencias en un intervalo de longitud de onda entre 1 cm y 1 m (frecuencia de 30 GHz a 300 MHz respectivamente). Este tipo de energía se usa en cuatro frecuencias básicas (915, 2450, 5800 y 22125 MHz), siendo la más utilizada en el ámbito comercial 2450 MHz.¹⁶

La generación de calor a través de las microondas se puede interpretar mediante dos mecanismos básicos, uno de ellos es la rotación de dipolos que se explica mediante la alineación de las moléculas con el campo aplicado y que al perderse genera calor; el otro es la migración de iones disueltos debido al efecto del campo magnético aplicado, denominado conducción iónica.¹⁷

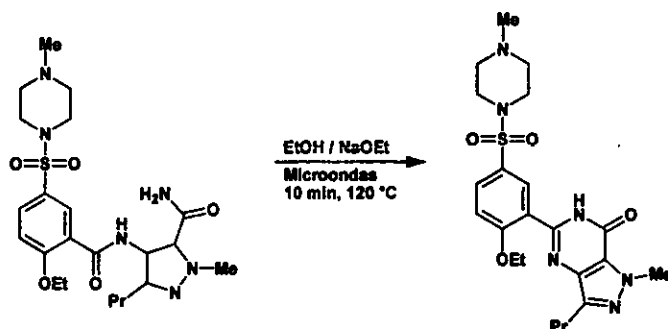
El uso de las microondas en síntesis orgánica ha adquirido gran relevancia en la última década, debido sobre todo a que empleando este tipo de tecnologías se consigue reducir de manera sustancial los tiempos de reacción. Esto se pone de manifiesto si consideramos que en 1995 se publicaron alrededor de 200 artículos sobre el tema y de enero a abril de 2001 se tiene un registro de por lo menos 1000.¹⁸ Cabe mencionar que se han publicado excelentes artículos de revisión sobre el estado del arte en la química asistida por microondas.¹⁹

A continuación se presentan algunos ejemplos sobre la utilización de la energía de microondas en la síntesis orgánica:

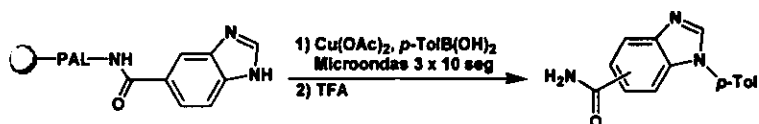
Síntesis del inhibidor de la proteasa de VIH-1²⁰



Síntesis de Sildenafil mediante una reacción de ciclización²¹



Síntesis combinatoria de una biblioteca de bencimidazoles²²



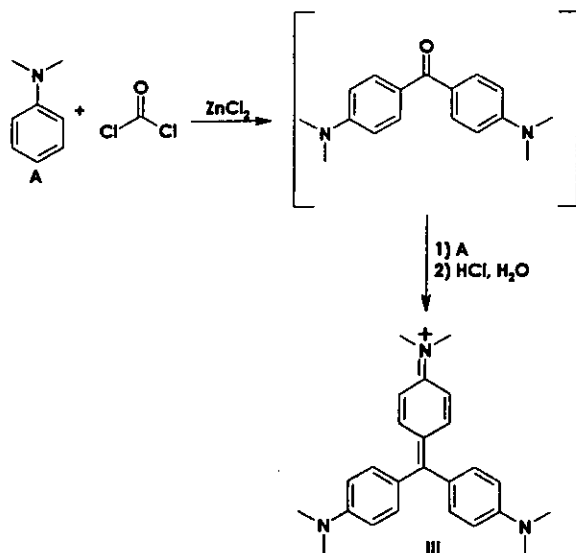
Métodos de Síntesis de Colorantes Trifenilmetanos

Entre los diversos tipos de colorantes que existen, el grupo de los llamados básicos o trifenilmetanos ha atraído la atención en años recientes debido a la gran cantidad de usos que puede dárseles, así como a las propiedades estructurales que poseen.²³ Entre los usos más comunes destacan las aplicaciones en la industria textil,²⁴ la química analítica,²⁵ química de suelos²⁶ y en años recientes como marcadores de proteínas.²⁷

La obtención de la mayoría de estos colorantes, se realizó a fines del siglo XIX y principios del XX. Los métodos por los cuales se sintetizan se clasifican de acuerdo a la fuente del átomo de carbono central que se utiliza. A continuación se presenta un breve resumen de los procedimientos más utilizados.

A Partir de Fosgeno

Este método se emplea principalmente en la síntesis del colorante conocido como Cristal Violeta **III** y consiste en la utilización de fosgeno como fuente del átomo de carbono central que junto con un exceso de *N,N*-dimetilaniлина en presencia de cloruro de zinc, forman la benzofenona conocida como cetona de Michler. Este compuesto no es aislado dado que en las condiciones de reacción se condensa rápidamente con la anilina restante para dar el colorante mencionado anteriormente (Esquema 1).

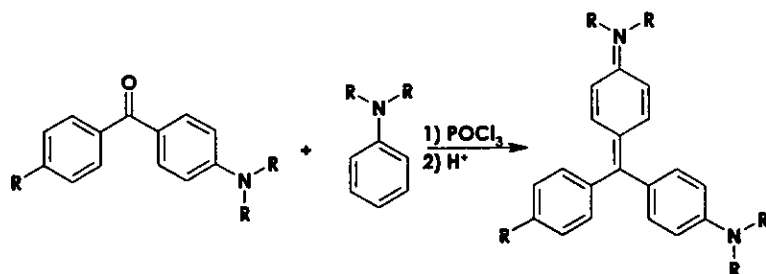


Esquema 1

Este método es de los pocos informados que se realizan en un solo paso. Sin embargo, ha caído en desuso principalmente por la alta toxicidad del fosgeno, además de que los rendimientos no son muy buenos y los tiempos de reacción son largos.²⁸

A Partir de una Benzofenona

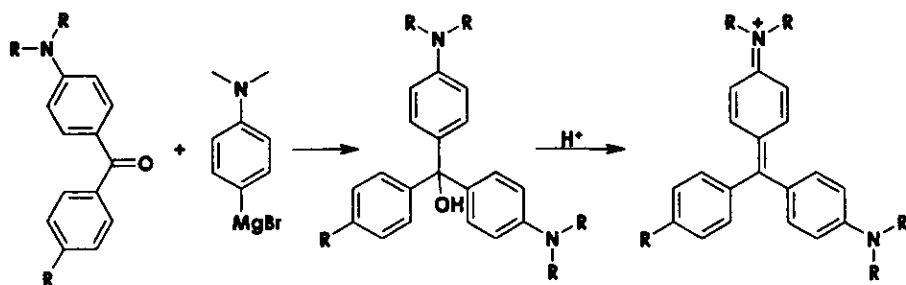
Para sustituir la utilización de fosgeno, es posible emplear una benzofenona que contenga por lo menos un grupo electrodonador en la posición *para* como materia de partida. Esta reacción se lleva a cabo con anilinas terciarias en presencia de oxitricloruro de fósforo o cloruro de zinc como catalizador, en muchas ocasiones es necesario utilizar algún ácido mineral en la etapa final de la reacción para deshidratar el alcohol que se obtiene²⁹ (esquema 2).



Esquema 2

Los tiempos de reacción normalmente exceden las doce horas y los rendimientos globales generalmente son menores al 50%.³⁰ Este método es muy usado para la preparación de análogos de Cristal Violeta no simétricos, en los cuales, si la benzofenona de partida no es simétrica, el trifenilmetano que se obtiene posee los tres anillos aromáticos con diferente sustituyente.²⁹

Otra forma de preparar este tipo de colorantes es por la reacción de una benzofenona con el reactivo de Grignard derivado de la 4-Bromo- N,N -dialquilanilina correspondiente, aunque esta reacción es muy rápida y vistosa por la coloración que se observa, los rendimientos por lo regular son bajos³¹ (esquema 3).



Esquema 3

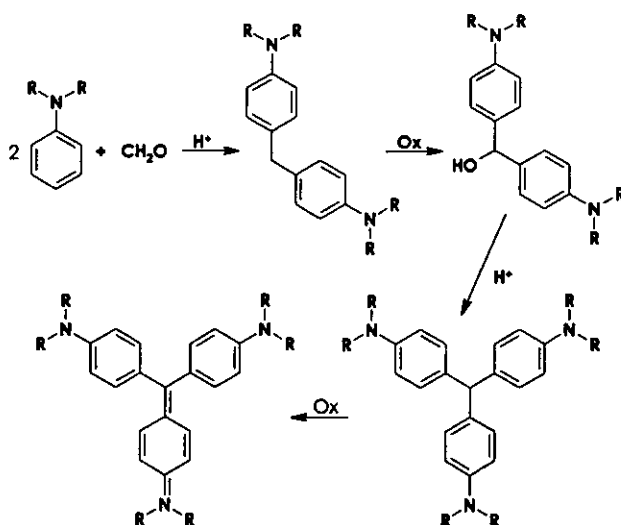
A Partir de Formaldehído

En este método el átomo de carbono central se deriva del formaldehído, éste reacciona mediante una reacción de Sustitución Electrofílica Aromática (SEA) con dos moles de anilina formando un derivado disustituido del difenilmetano.

El metileno que une ambos anillos aromáticos se oxida con un reactivo apropiado (tradicionalmente se ha empleado dióxido de plomo o de manganeso) para formar un alcohol, el cual se condensa en medio ácido con compuestos aromáticos, obteniéndose los trifenilmetanos (esquema 4), que son oxidados en medio ácido, para formar finalmente el colorante deseado.^{32,29} Este método tiene varios inconvenientes, entre los que destacan el número de pasos que se realizan, los tiempos largos de reacción y que los rendimientos globales son bajos; sin embargo, posee como particularidad el que pueden obtenerse colorantes donde uno de los anillos aromáticos está sustituido de diferente forma que los otros dos.

A Partir de Difenilmetanos

Una variación obvia del procedimiento anterior es no partir de anilina y formaldehído sino directamente del difenilmetano bajo las mismas condiciones del procedimiento anterior. Los difenilmetanos se obtienen a partir de dialquilanilinas de muy diversas formas.



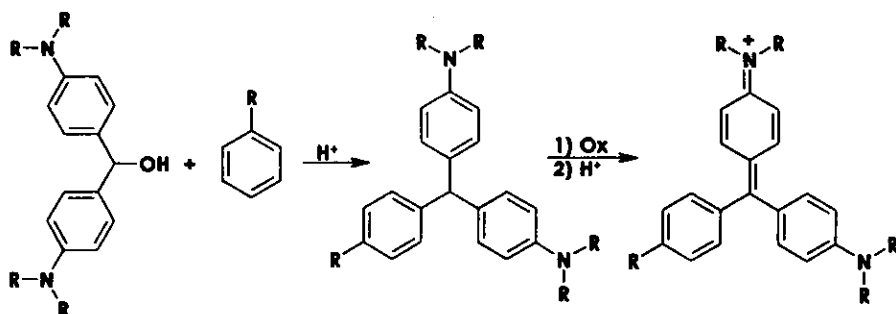
Esquema 4

Una de ellas es la reacción de oxidación de dialquilanilinas con peróxidos³³ y perésteres,^{34,35} la cual no produce buenos rendimientos y se lleva a cabo en tiempos largos, normalmente mayores a 5 horas, obteniéndose difenilmetanos simétricos. También, se han utilizado diversos catalizadores metálicos,^{36,37,38} tales como complejos de Fe, Cu(I), Zn, Pd, Al, etc., para llevar a cabo la reacción de oxidación. Estos métodos involucran tiempos largos de reacción y generalmente dan mezclas relativamente complejas.

Un método diferente es el reportado por el grupo de Katritzky,³⁹ en el que se emplean benzotriazoles, obteniéndose buenos rendimientos en las reacciones realizadas; sin embargo, para llegar al difenilmetano se realizan un número importante de pasos, lo que lleva a reducir el rendimiento global, además de que algunas de las materias primas son costosas. La principal ventaja de este método es que se obtienen los difenilmetanos no simétricos.

Otros Métodos de Síntesis de Colorantes Trifenilmetanos

Uno de los procedimientos más empleados es la síntesis partiendo de un difenilcarbinol en presencia de un compuesto aromático en medio ácido, para obtener un trifenilmetano, el cual es oxidado para obtener el colorante⁴⁰⁻⁴¹ (esquema 5). Los rendimientos que se obtienen son aproximados al 50% y los tiempos de reacción exceden de 10 horas; además, debe considerarse que se está partiendo de una materia prima que para ser preparada requiere de dos pasos.



Esquema 5

Otros métodos utilizan como materia de partida al benzaldehído,⁴² compuestos clorados,^{32,29} benzotriazoles,⁴³ etc., y por lo general implican varios pasos, bajos rendimientos y tiempos altos de reacción.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se ha mencionado en los antecedentes, la mayoría de los métodos informados en la literatura para la obtención de análogos del colorante conocido como cristal violeta, proceden en tiempos largos de reacción o requieren de varios pasos, además los rendimientos totales son menores al 50%. En consecuencia es necesario proponer métodos alternativos que permitan la disminución de los tiempos y de ser posible desarrollar en un solo paso la síntesis de este tipo de compuestos.

Aunado a lo anterior, es importante destacar que el empleo de fuentes alternativas de energía, como las microondas, en conjunción con la utilización de sistemas inorgánicos permiten reducir los tiempos y aumentar los rendimientos para muchas reacciones descritas en la literatura, debido a esto, se puede pensar en la utilización de estas herramientas para desarrollar un nuevo método de síntesis de colorantes trifenilmetanos.

HIPÓTESIS

Dado que la bentonita (TAFF) contiene diferentes óxidos metálicos y posee un carácter ácido, es posible realizar la síntesis de colorantes análogos al cristal violeta mediante la oxidación de alquilanilinas utilizando esta arcilla como agente oxidante y medio de reacción, empleando además fuentes de energía no convencionales que permitan la optimización de tiempos y rendimientos de la transformación.

OBJETIVOS

- ✓ Desarrollar un método de síntesis de colorantes trifenilmetanos en ausencia de disolvente empleando fuentes alternativas de energía y una arcilla como catalizador y medio de reacción.

- ✓ Estudiar la reacción de oxidación de anilinas terciarias con una arcilla bentonítica.

- ✓ Proponer un mecanismo de reacción para la formación de los análogos de cristal violeta en un medio heterogéneo.

PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos y Aparatos

Para la experimentación llevada a cabo se utilizaron reactivos marca Aldrich grado reactivo analítico. Los disolventes se destilaron previamente a su uso. Se utilizó arcilla bentonítica (Tonsil Actisil FF) marca Química Sumex, S. A. De C. V. sin un tratamiento previo. La purificación de los compuestos se realizó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y diferentes disolventes como fase móvil; para la cromatografía en capa fina (ccf) se utilizaron cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.54 mm de espesor y vapores de yodo como revelador.

Las reacciones se llevaron a cabo, según sea el caso, en un horno de microondas convencional Marca SAMSUNG modelo MW4593 GH; un equipo de irradiación infrarroja, como el que se muestra en la figura 2, el cual posee una lámpara industrial de infrarrojo OSRAM de 250W; un baño de ultrasonido marca Branson modelo 2510R-MTH y un horno de microondas focalizado marca ESEVE modelo MIC1.

La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro JEOL JMS-AX505 usando la técnica de impacto electrónico a un potencial de ionización de 70 eV, la espectrometría de masas de alta resolución y los espectros de FAB (bombardeo con átomos rápidos) se obtuvieron a un voltaje de aceleración de 10 KV, las muestras fueron desadsorbidas de una matriz de alcohol nitrobenzílico usando átomos de Xenón a 6 KeV.

Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B utilizando discos de KBr o películas de CHCl_3 ; los espectros de ultravioleta se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer λ -18 utilizando como disolvente diferentes anilinas o metanol. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrómetro Varian 200 (200 MHz), JEOL GX300 (300 MHz) y un Varian ST (500 MHz), utilizando disolventes deuterados marca Aldrich y tetrametilsilano como referencia interna.

Los experimentos de cromatografía de gases se realizaron en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo HP5890, con detector de ionización de flama empleando una columna capilar de metilfenilsilicón al 5% (25 m de longitud y 0.32 mm de diámetro), acoplado a un integrador HP3392A, los parámetros utilizados en los experimentos fueron los siguientes: temperatura del inyector 280 °C, temperatura del detector 280 °C, la temperatura del horno se mantuvo a 150 °C por 3 minutos y se calentó con una rampa de 10 °C/minuto hasta 250 °C, manteniéndose esta temperatura por 10 minutos.

Para la cromatografía de líquidos de alta resolución se utilizó un HPLC marca WATERS, modelo Delta prep 4000 con un detector de absorbancia sintonizable marca WATERS modelo 486, el detector se colocó a una longitud de onda de 560 nm, la separación cromatográfica se realizó con una columna preparativa de 19 por 300 mm WATERS μ -Bondapack C_{18} ; como fase móvil se utilizó una mezcla de acetonitrilo – buffer 80:20, con una concentración 0.1 M de acetato de amonio a un pH de 3.6 (ajustado con ácido acético glacial) a una velocidad de flujo de 10 ml/minuto.

La difracción de rayos-X de polvos se llevó a cabo utilizando un espectrómetro de fluorescencia de Rayos-X Siemens Modelo SRS 3000, con fuente de excitación de Rodio; la composición de la arcilla se determinó mediante análisis de la muestra prensada por comparación contra 25 estándares internacionales de referencia.

Los difractogramas de rayos-X fueron obtenidos usando un difractómetro SIEMENS P4 a temperatura ambiente, $\lambda_{(Mo-K\alpha)} = 0.71073 \text{ \AA}$, con un monocromador de grafito, los datos colectados se corrigieron por efectos de polarización - Lorentz. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y los átomos diferentes de hidrógeno se refinaron por mínimos cuadrados usando el programa SHELXL-97.⁴⁴

La determinación de los puntos de fusión para cada uno de los compuestos se hizo empleando un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos. La cuantificación del rendimiento de las reacciones se realizó mediante el peso de los productos purificados utilizando una balanza analítica OHAUS modelo Explorer.

Metodología General

a) Determinación de la cantidad de arcilla empleada

Se colocaron en un dedo frío, un gramo de la dialquilanilina correspondiente y un gramo de bentonita, se llena éste con hielo seco para prevenir la evaporación y se somete a irradiación de microondas en un horno convencional durante 30 minutos, posteriormente la mezcla de reacción es extraída con un soxhlet durante una hora, con *n*-hexano y posteriormente metanol como disolventes, los productos se purifican por cromatografía y se determina el porcentaje de conversión. Se repite el experimento pero cambiando la cantidad de la arcilla por 2, 3, ..., 10 g.

b) Determinación de la fuente de energía adecuada para la reacción

Para determinar el tipo de fuente de energía adecuada, se llevaron a cabo diferentes experimentos empleando 5 gramos de bentonita y un gramo de la anilina correspondiente, la metodología según la fuente de energía usada es la siguiente:

Calentamiento térmico

La mezcla de reacción se colocó en un matraz bola, con una barra de agitación y un refrigerante en posición de reflujo, la mezcla se calentó de dos formas distintas, empleando un baño de aceite y por otro lado una mantilla, el tiempo de calentamiento es de una hora tomando muestras para seguir la reacción por ccf cada 2 minutos, al término de la reacción se realizó una extracción con soxhlet con diferentes disolventes, la mezcla de reacción se concentró y el extracto se purificó mediante cromatografía en columna.

Irradiación infrarroja

La mezcla de reacción se colocó en un matraz bola, tal y como se indica en la figura 2, y se irradió durante una hora tomando muestras para seguir el avance de la reacción cada 2 minutos, al término de la reacción se realizó una extracción con soxhlet con diferentes disolventes, la mezcla de reacción se concentra y purifica mediante cromatografía en columna.

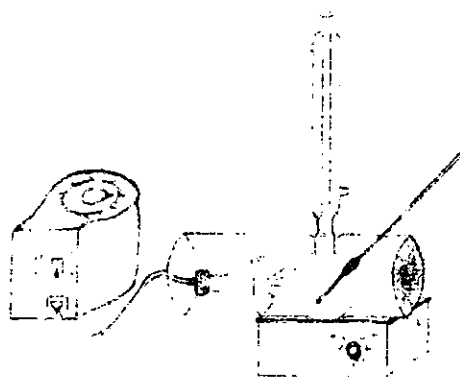


Figura 2. Equipo de irradiación infrarroja

Irradiación con ultrasonido

La mezcla de reacción dispuesta en un matraz erlenmeyer, se irradió en un baño de ultrasonido durante una hora tomando muestras para seguir el avance de la reacción cada 2 minutos, al término de la misma, se realizó una extracción con soxhlet utilizando diferentes disolventes, posteriormente la mezcla de reacción se concentró y purificó mediante cromatografía en columna.

Microondas

1) Horno convencional

En un dedo frío se colocó la mezcla de reacción y se llenó éste con suficiente hielo seco para evitar la evaporación de la anilina, se irradió la mezcla de reacción por periodos de 5 minutos hasta completar una hora tomando muestras para seguir la reacción durante cada intervalo. Una vez que la reacción fue completada, ésta se extrajo mediante un soxhlet usando diferentes disolventes. El extracto se concentró y se sometió a cromatografía en columna.

2) Horno focalizado

La mezcla se hizo reaccionar en un matraz bola colocándole un refrigerante en posición de reflujo (para evitar pérdidas de la anilina), posteriormente se irradió por periodos de 5 minutos durante una hora, se tomaron muestras para seguir la reacción durante cada intervalo. Al término de la reacción, se realizó una extracción con soxhlet, una vez que la mezcla de reacción es concentrada, se purificó por cromatografía en columna.

c) Reacción con diferentes anilinas

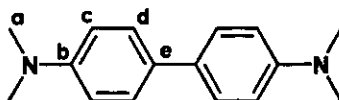
Se mezclaron en un dedo frío 5 gramos de bentonita y un gramo de la anilina correspondiente, se irradió la mezcla de reacción por periodos de 5 minutos hasta la desaparición de la materia prima, una vez que la reacción es completada, ésta se extrajo mediante un soxhlet usando mezclas de acetato de etilo - hexano y acetona - metanol. El extracto se concentró y se sometió a cromatografía en columna.

d) Reacción de la *N,N*-dimetilaniлина con sales metálicas soportadas en alúmina

El soporte se preparó poniendo a agitar en un matraz erlenmeyer, 1 gramo de la sal a utilizar (nitrato cúprico, sulfato férrico, sulfato ferroso, tricloruro de aluminio, cloruro de zinc), y 10 gramos de alúmina, durante 24 horas. La suspensión obtenida se filtró y se secó en la estufa a 90 °C, el sólido resultante se molió para homogeneizar.

Una vez preparado el soporte, se pesan 5 gramos de este, 0.5 mL de HCl concentrado y un gramo de la anilina correspondiente. La mezcla se irradió con microondas durante una hora, la mezcla de reacción se recuperó mediante extracción con soxhlet y se purificó por HPLC.

Resumen Espectroscópico



4,4'-Bis(N,N-dimetilamino)bifenilo

Compuesto I

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{20}N_2$

Peso molecular: 240.34 g/mol

Punto de Fusión: 192 °C

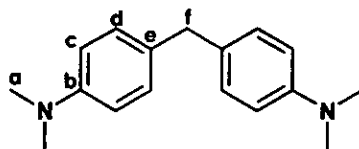
Color: blanco

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3005, 2926, 1611, 1517

EM-IE m/z (%ar): 240[M⁺](100), 210(20), 196(20), 134(50)

RMN 1H 200 MHz ($CDCl_3$) δ : 2.90 (s, 12H, H_a), 6.66 y 7.09 (AA'BB', $J = 8.5$ Hz, 8H, H_c , H_d)

RMN ^{13}C 50 MHz ($CDCl_3$) δ : 45.6 (C_a), 113.5 (C_c), 126.2 (C_e), 128.7 (C_d), 150.9 (C_b)



Bis(4-*N,N*-dimetilaminofenil)metano

Compuesto II

Fórmula Molecular: $C_{17}H_{22}N_2$

Peso molecular: 254.37 g/mol

Punto de Fusión: 85 °C

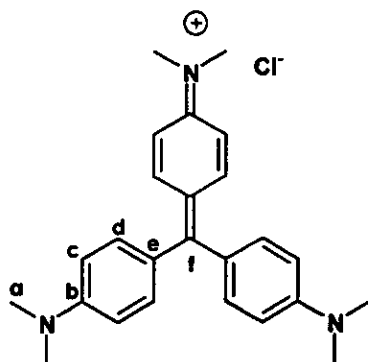
Color: Amarillo

IR (KBr) cm^{-1} : 3074, 2889, 2811, 1615, 1520, 1345, 794

EM-IE m/z (%ar): 254[M^+](100)

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 2.92 (s, 12H, H_a), 3.83 (s, 2H, H_f), 6.71 y 7.08 (AA'BB', $J = 8.1$ Hz, 8H, H_c , H_d),

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 41.0 (C_a), 39.9 (C_f), 113.1 (C_c), 129.5 (C_d), 130.4 (C_e), 149.1 (C_b)



Cloruro de *N*-[4-[Bis-[4-(dimetilamino)fenil]metileno]-2,5-ciclohexadien-1-ilideno]-*N*-metilmetanimonio
Compuesto III

Fórmula Molecular: C₂₅H₃₀N₃Cl

Peso molecular: 407.98 g/mol

Peso molecular del catión: 372.53 g/mol

Punto de Fusión: 215_{desc} °C

Color: verde

UV (MeOH): λ_{max} = 580 nm, A = 3.6

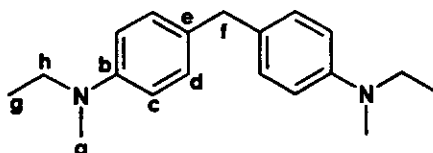
UV (N,N-Dimetilanilina): λ_{max} = 590 nm, A = 1.3

IR (KBr) cm⁻¹: 2909, 1584, 1361, 1173, 941

EM-IE m/z (%ar): 373[M⁺](100), 372(52), 356(17), 329(10), 253(75), 252(45),
 237(28), 208(7)

RMN ¹H 300 MHz (CD₃CN) δ: 3.18 (s, 18H, H_a), 6.88 y 7.27 (AA'BB', J = 9.1 Hz,
 12H, H_c, H_d),

RMN ¹³C 75 MHz (CD₃CN) δ: 40.6 (C_a), 113.0 (C_c), 127.2 (C_e), 140.4 (C_d),
 156.6 (C_b), 178.8 (C_f)



Bis-(4-N-etil-N-metilaminofenil)metano

Compuesto IV

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{26}N_2$

Peso molecular: 282.42 g/mol

Punto de Fusión: 80 °C

Color: amarillo

IR (película) cm^{-1} : 2969, 2957, 1614, 1517, 1370, 797

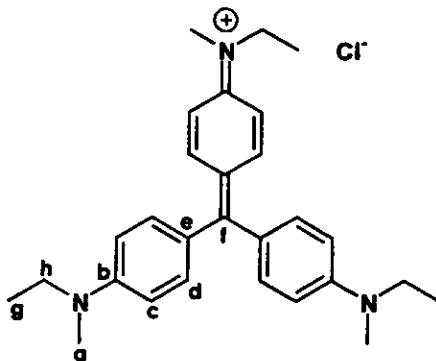
EM-IE m/z (%ar): 282[M^+](85), 267(100), 237(25)

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 1.16 (t, 6H, H_g), 2.93 (s, 6H, H_a), 3.42 (q, 4H, H_h),

3.87 (s, 2H, H_i), 6.73 y 7.12 (AA'BB', $J = 8.5$ Hz, 8H, H_c , H_d)

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 11.3 (C_g), 37.7 (C_i), 40.0 (C_h), 47.2 (C_a), 112.9

(C_c), 128.3 (C_e), 139.6 (C_d), 147.6 (C_b)



Cloruro de *N*-[4-[bis[4-(*N*-etil-*N*-metilamino)fenil]metilen]-2,5-ciclohexadien-1-ilden]-*N*-etilmetanimonio

Compuesto V

Fórmula Molecular: $C_{28}H_{36}N_3Cl$

Peso molecular: 449 g/mol

Peso molecular del catión: 414.29 g/mol

Punto de Fusión: 278_{desc} °C

Color: violeta

UV (MeOH): $\lambda_{max} = 578$ nm, A = 2.2

UV (N-Etil-N-metilaniлина): $\lambda_{max} = 578$ nm, A = 1.1

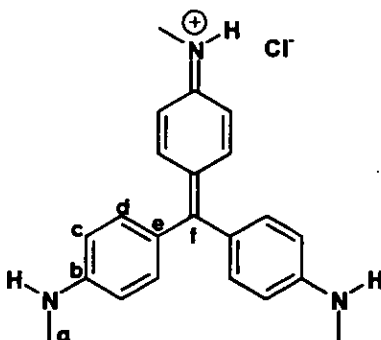
IR (KBr) cm^{-1} : 2924, 1581, 1368, 1186

EM-FAB⁺ m/z (%ar): 414[M⁺](100), 400(18), 386(25)

EM-HR: $C_{28}H_{36}N_3$, calculada: 414.2900; encontrada 414.2909

RMN ^1H 500 MHz (CD_3CN) δ : *Isómero 1*: 1.23 (t, 9H, H_g), 3.16 (s, 9H, H_a), 3.62 (q, 6H, H_h), 6.91 y 7.31 (AA'BB', $J = 9.5$ Hz, 12H, H_c , H_d); *Isómero 2*: 1.04 (t, 9H, H_g), 2.83 (s, 9H, H_a), 3.35 (q, 6H, H_h), 6.64 y 6.91 (AA'BB', $J = 9$ Hz, 12H, H_c , H_d); *Isómero 3*: 1.14 (t, 9H, H_g), 2.99 (s, 9H, H_a), 3.49 (q, 6H, H_h), 6.739 y 7.643 (AA'BB', $J = 9$ Hz, 12H, H_c , H_d); *Isómero 4*: 1.02 (t, 9H, H_g), 2.76 (s, 9H, H_a), 3.26 (q, 6H, H_h), 6.66 y 6.69 (AA'BB', $J = 9$ Hz, 12H, H_c , H_d)

RMN ^{13}C 125 MHz (CD_3CN) δ : *Isómero 1*: 12.1 (C_g), 38.5 (C_h), 47.9 (C_a), 113.2 (C_c), 127.3 (C_e), 140.7 (C_d), 155.9 (C_b), 179.1 (C_i); *Isómero 2*: 11.3 (C_g), 37.8 (C_h), 47.4 (C_a), 113.3 (C_c), 127.3 (C_e), 130.6 (C_d), 152.7 (C_b), 179.1 (C_i); *Isómero 3*: 11.6 (C_g), 37.8 (C_h), 47.1 (C_a), 111.4 (C_c), 127.3 (C_e), 132.9 (C_d), 152.7 (C_b), 179.1 (C_i); *Isómero 4*: 11.3 (C_g), 38.5 (C_h), 47.4 (C_a), 116.3 (C_c), 127.3 (C_e), 140.7 (C_d), 152.7 (C_b), 179.1 (C_i)



**Cloruro de N-[4-[Bis[4-(metilamino)fenil]metilen]-2,5-ciclohexadien-1-
iliden]-N-metanimonio**
Compuesto VII

Fórmula Molecular: $C_{22}H_{24}N_3Cl$

Peso molecular: 365 g/mol

Peso molecular del cation: 330.45 g/mol

Punto de Fusión: 280_{desc} °C

Color: azul marino

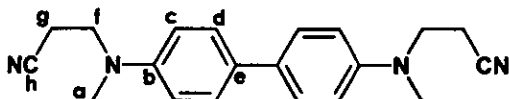
UV (MeOH): $\lambda_{max} = 567$ nm, $A = 1.1$

IR (KBr) cm^{-1} : 3244, 2924, 2854, 1582, 1341, 1167, 908

EM-FAB⁺ m/z (%ar): 330[M⁺](100), 316(25)

RMN ¹H 500 MHz (CD₃OD) δ : *Isómero 1*: 2.96 (s, 9H, H_a), 6.78 y 7.28 (AA'BB', $J = 9.0$ Hz, 12H, H_c, H_d), *Isómero 2*: 2.72 (s, 9H, H_a), 6.53 y 7.11 (AA'BB', $J = 9.0$ Hz, 12H, H_c, H_d),

RMN ¹³C 125 MHz (CD₃OD) δ : *Isómero 1*: 30.7 (C_a), 112.7 (C_c), 134.8 (C_e), 141.2 (C_d), 158.5 (C_b), 180.5 (C_f); *Isómero 2*: 29.8 (C_a), 113.4 (C_c), 130.7 (C_d), 133.0 (C_e), 158.5 (C_b), 180.5 (C_f)



4,4'-Bis[N-(2-cianoetil)-N-metilamino]bifenilo

Compuesto VIII

Fórmula Molecular: $C_{20}H_{22}N_4$

Peso molecular: 318.18 g/mol

Color: naranja

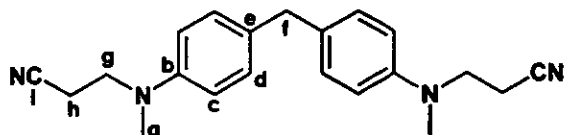
IR (película) cm^{-1} : 2930, 2865, 2246, 1609, 1506, 810

EM-IE m/z (%ar): 318(M^+)(40), 278(100), 223(35), 120(50)

EM-HR: $C_{20}H_{22}N_4$, calculada: 318.1844; encontrada 318.1854

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 2.58 (t, 4H, H_g), 3.04 (s, 6H, H_a), 3.72 (t, 4H, H_f) 6.76 y 7.41 (AA'BB', $J = 8.5$ Hz, 8H, H_g , H_f),

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 15.3 (C_g), 38.7 (C_f), 49.2 (C_d), 113.1 (C_c), 119.2 (C_e), 127.6 (C_d), 130.8 (C_e), 146.4 (C_b)



Bis[4-N-(2-cianoetil)-N-metilaminofenil]metano

Compuesto IX

Fórmula Molecular: $C_{21}H_{24}N_4$

Peso molecular: 332.44 g/mol

Punto de Fusión: 94 °C

Color: blanco

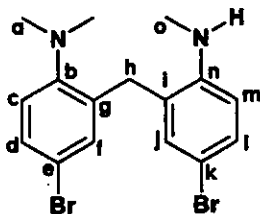
IR (película) cm^{-1} : 2923, 2854, 2246, 1611, 1508, 1358, 809

EM-IE m/z (%ar): 332[M^+](25), 292(100), 278(35)

EM-HR: $C_{21}H_{24}N_4$, calculada: 332.2001; encontrada 332.1996

RMN 1H 300 MHz (CD_3COCD_3) δ : 2.70 (t, 4H, H_h), 3.02 (s, 6H, H_a), 3.35 (s, 2H, H_i), 3.75 (t, 4H, H_g), 6.78 y 7.22 (AA'BB', $J = 8.5$ Hz, 8H, H_c , H_d)

RMN ^{13}C 75 MHz (CD_3COCD_3) δ : 15.8 (C_h), 38.5 (C_g), 41.5 (C_f), 49.4 (C_a), 113.4 (C_c), 117.8 (C_e), 120 (C_i), 129.9 (C_d), 149.8 (C_b)



[2-(*N,N*-dimetilamino)-4-Bromofenil][2-(*N*-metilamino)-4-bromofenil]metano
 Compuesto XII

Fórmula Molecular: $C_{16}H_{18}N_2Br_2$

Peso molecular: 398 g/mol

Punto de Fusión: 85 °C

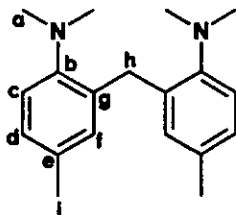
Color: Amarillo

IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3621, 2976, 2894, 1391, 1256, 1174, 1046, 877

EM-IE m/z (%ar): 400[M^{+2}](7), 398[M^{+}](14), 396[M^{+2}](7),

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 2.74 (s, 6H, H_a), 2.75 (s, 3H, H_o), 3.73 (s, 2H, C_h), 4.17 (s, 1H, NH), 6.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_m), 6.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_c), 6.77 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H, H_d), 6.98 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H, H_i), 7.19-7.37 (m, 2H, H_t, H_j)

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 37.7 (C_a), 45.6 (C_o), 55.3 (C_h), 107.6 (C_k), 108.6 (C_e), 116.3 (C_m), 117.5 (C_c), 130.4 (C_i), 131.4 (C_g), 132.0 (C_l), 132.1 (C_d), 133.4 (C_j), 136.2 (C_f), 149.4 (C_n), 150.3 (C_b)



Bis-(2-*N,N*-dimetilaminofenil)metano

Compuesto XIII

Fórmula Molecular: $C_{19}H_{26}N_2$

Peso molecular: 282.42 g/mol

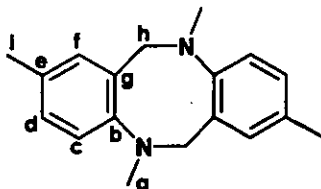
Color: Amarillo

IR (película) cm^{-1} : 2925, 2856, 1458, 918

EM-IE m/z (%ar): 282(M^+)(100)

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 2.21 (s, 6H, H_i), 2.66 (s, 12H, H_a), 4.12 (s, 2H, H_h),
6.81-7.07 (m, 6H, H_c , H_d , H_f),

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 20.8 (C_i), 31.1 (C_h), 45.2 (C_a), 119.0 (C_c), 127.0
(C_d), 128.7 (C_e), 131.3 (C_f), 136.2 (C_g), 150.5 (C_b)

**2,5,8,11-Tetrametil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]1,5-diazocina****Compuesto XIV**

Fórmula Molecular: $C_{18}H_{22}N_2$

Peso molecular: 266.38 g/mol

Punto de Fusión: 136 °C

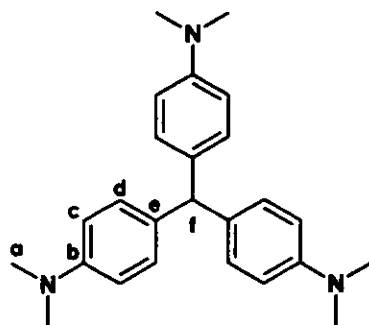
Color: Incoloro

IR (película) cm^{-1} : 2925, 2856, 1458, 918

EM-IE m/z (%ar): 266[M⁺](100)

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ: 2.25 (s, 6H, H_i), 2.89 (s, 6H, H_a), 3.63 (s, 4H, H_h),
6.72-7.02 (m, 6H, H_c, H_d, H_f)

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ: 20.4 (C_i), 39.9 (C_h), 58.1 (C_a), 115.6 (C_c), 127.5
(C_e), 127.7 (C_g), 128.9 (C_d), 131.3 (C_f), 148.2 (C_b)

**Tris-(4-N,N-dimetilaminofenil)metano****Compuesto XV**

Formula Molecular: $C_{25}H_{31}N_3$

Peso molecular: 373.53 g/ mol

Punto de Fusión: 178 °C

Color: Blanco

IR (Película) cm^{-1} : 2924, 1612, 1516, 1345, 1162, 947, 810

EM-IE m/z (%ar): 373(100), 329(10), 253(80), 237(20)

RMN 1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ : 2.89 (s, 18H, H_a), 5.28 (s, H, H_f), 6.64 y 6.97 (AA'BB', $J = 8.5$ Hz, 12H, H_c , H_d).

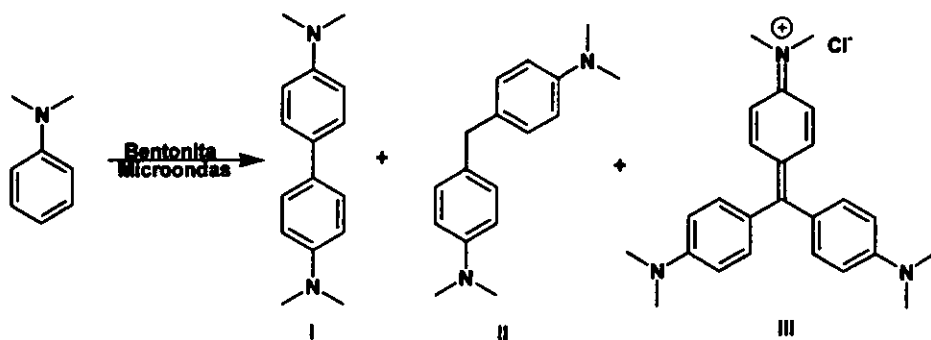
RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ : 40.8 (C_a), 54.1 (C_f), 112.6 (C_c), 129.9 (C_d), 133.8 (C_e), 148.9 (C_b)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis y Purificación de Cristal Violeta

Como ya se mencionó en los antecedentes, la síntesis de colorantes trifenilmetanos, análogos de cristal violeta (también llamados básicos⁴⁵), se hace de muy diversas formas, en este trabajo se presenta un método alternativo en ausencia de disolvente basado en el empleo de una arcilla como catalizador y medio de reacción utilizando la irradiación de microondas como fuente de energía.

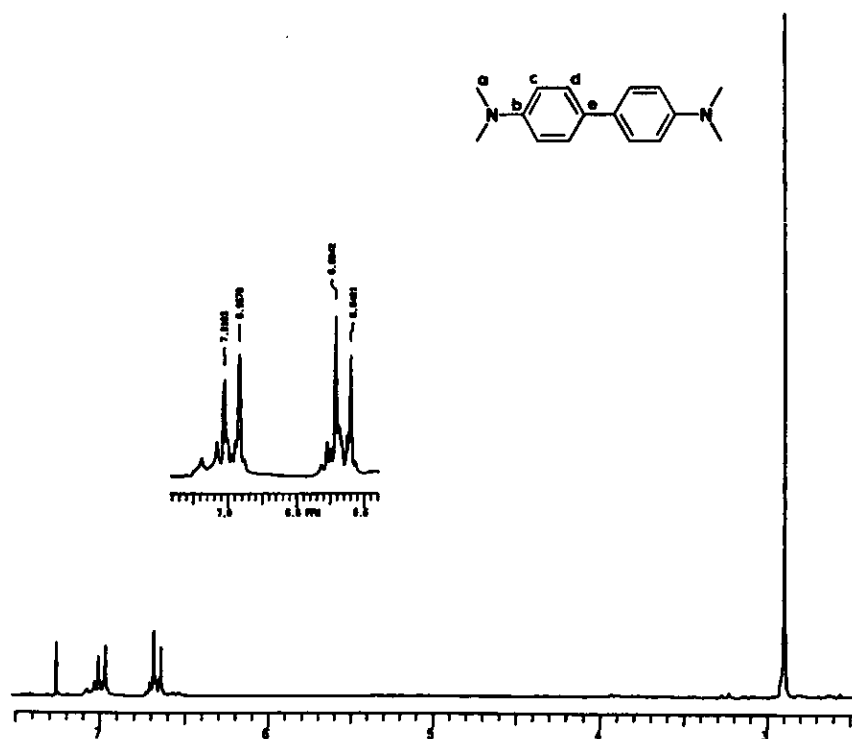
Al inicio de la experimentación, la reacción se llevó a cabo empleando como sustrato a la *N,N*-dimetilaniлина y 10 gramos de bentonita (TAFF) bajo irradiación de microondas (esquema 6), después de 30 minutos se separó la mezcla de reacción de la arcilla mediante extracción con soxhlet y se observó que existe una parte de color café que contiene compuestos solubles solo en disolventes de baja polaridad (*n*-hexano, acetato de etilo, etc.) y otra que se disuelve únicamente en disolventes polares (metanol, isopropanol, acetonitrilo, etc).



Esquema 6

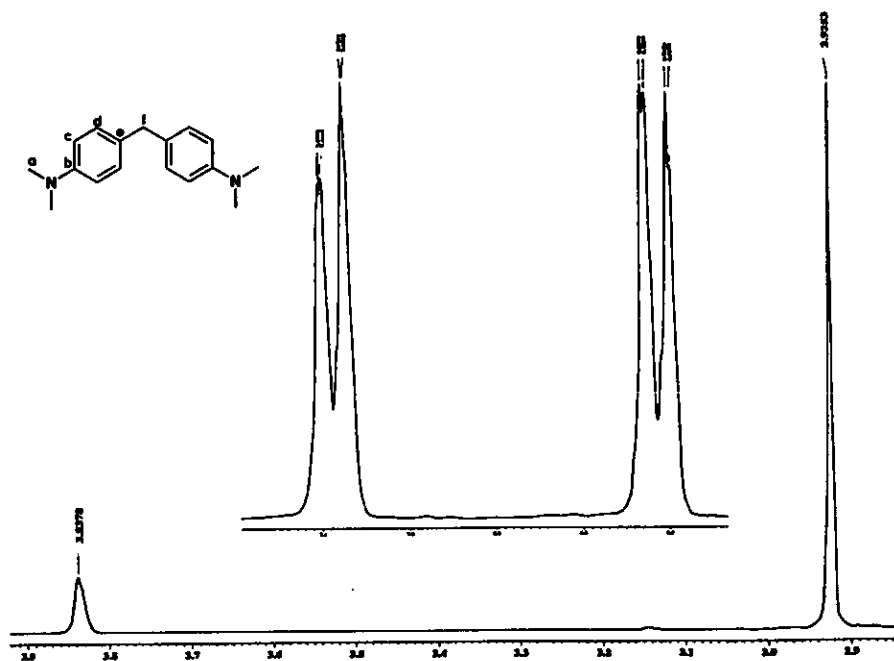
La parte de menor polaridad se purificó mediante cromatografía en columna, aislándose e identificándose dos compuestos, la *N,N,N',N'*-Tetrametilbencidina I y el difenilmetano conocido como base de Michler II.

El espectro de masas de I muestra el ion molecular que también corresponde al pico base en 240 m/z, en su espectro de RMN ^1H (espectro 1) se observa un sistema AA'BB' en 6.66 y 7.09 ppm con una constante de acoplamiento de 8.5 Hz que corresponde a las señales de los hidrógenos c y d, además en 2.90 ppm se puede apreciar una señal simple que integra para 12 hidrógenos que se asignan a los hidrógenos de los grupos metilo.



Espectro 1. Espectro de RMN ^1H para el compuesto I

Con respecto a la base de Michler **II**, se observa en su espectro de masas un ion molecular y pico base en 254 m/z, en el espectro de RMN ^1H (espectro 2) además de las mismas señales en desplazamientos semejantes que para el compuesto **I**, se observa una señal simple que integra para 2 hidrógenos en 3.83 ppm que corresponde al metileno que une los dos anillos aromáticos.



Espectro 2. Espectro de RMN ^1H para el compuesto **II**

Aunque el compuesto **II** fue identificado mediante las técnicas espectroscópicas comunes, su estructura se confirmó mediante difracción de rayos-X de monocristal (figura 3).

Como puede observarse en la figura 3, la geometría alrededor del C(9) es un tetraedro distorsionado, dado que la posición en la que se encuentra obliga a que los ángulos se alejen de este tipo de arreglo, esto queda de manifiesto por el ángulo formado por los átomos C(4a)-C(9)-C(4) que es de $117.8(3)^\circ$ (ver tabla 1).

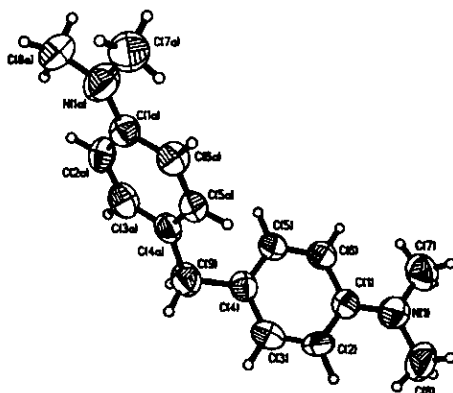


Figura 3. Estructura tipo ORTEP para el compuesto II

Tabla 1. Ángulos de enlace [°] para el compuesto II

C(1)-N(1)-C(8)	121.3 (3)	C(1)-N(1)-C(7)	120.5 (3)
C(8)-N(1)-C(7)	116.8 (3)	N(1)-C(1)-C(2)	121.4 (3)
N(1)-C(1)-C(6)	122.1 (3)	C(2)-C(1)-C(6)	116.5 (3)
C(3)-C(2)-C(1)	120.6 (3)	C(2)-C(3)-C(4)	123.1 (3)
C(5)-C(4)-C(3)	115.8 (3)	C(5)-C(4)-C(9)	123.0 (3)
C(3)-C(4)-C(9)	121.0 (3)	C(6)-C(5)-C(4)	122.4 (3)
C(5)-C(6)-C(1)	121.5 (3)	C(4a)-C(9)-C(4)	117.8 (3)

Cabe hacer notar también que, la longitud del enlace entre los átomos C(9) y C(4) es de 1.506(4) Å, ligeramente más corta que el valor esperado (1.52 Å); con respecto a los enlaces C-N se observa que los valores para las distancias diferentes entre sí, la distancia más corta es para el enlace N(1)-C(1) cuyo valor es 1.385(4) Å, mientras que para N(1)-C(7) es de 1.443(4) Å, lo que sugiere que el par de electrones del nitrógeno se encuentra deslocalizado en el anillo aromático.

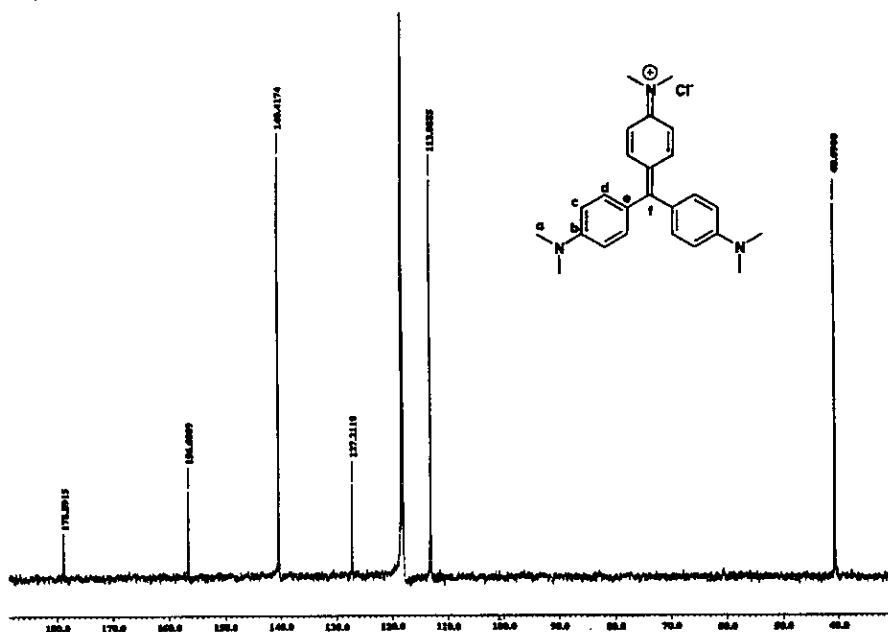
Tabla 2. Longitudes de enlace [Å] para el compuesto II

N(1)-C(1)	1.385 (4)	N(1)-C(8)	1.432 (4)
N(1)-C(7)	1.443 (4)	C(1)-C(2)	1.398 (4)
C(1)-C(6)	1.398 (4)	C(2)-C(3)	1.372 (4)
C(3)-C(4)	1.387 (4)	C(4)-C(5)	1.383 (4)
C(4)-C(9)	1.506 (4)	C(5)-C(6)	1.371 (4)

Una vez purificada la parte menos polar de la mezcla de reacción, se procedió a purificar la parte polar de ésta, obteniéndose como producto principal un sólido de color verde en bajos rendimientos, al cual se le asignó la estructura **III** mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.

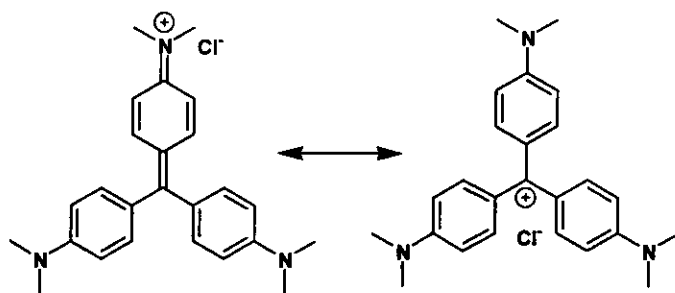
El cristal violeta (compuesto **III**) presenta en su espectro de masas un ion molecular y pico base en m/z 373, el cual corresponde, como es de esperarse en una sal, al peso molecular del catión. Para poder identificar al contraion, se realizó una marcha de aniones,⁴⁶ encontrándose que el anión presente en la molécula es el ion cloruro.

El espectro de RMN ^1H de **III** es muy similar al del compuesto **I**, observándose las mismas señales solo que con un ligero desplazamiento hacia frecuencias altas. Lo que fue contundente para la asignación de la estructura **III**, además de la espectrometría de masas, fue la resonancia magnética nuclear de ^{13}C (espectro 3).

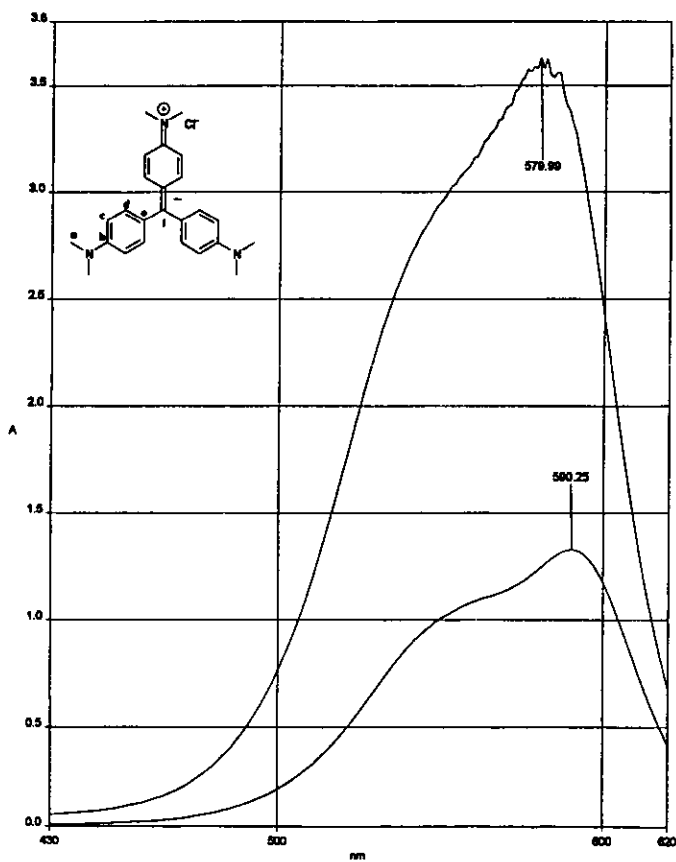


Espectro 3. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **III**

En el espectro antes mencionado, se observa una señal en 178.8 ppm que corresponde al átomo de carbono central, el cual se encuentra muy desplazado hacia frecuencias altas debido a que en solución, la carga del compuesto se localiza en dicho átomo de carbono (esquema 7), además de esta señal, se puede ver otra en 40.6 ppm que se asigna a los grupos metilo y las señales en 113.0 y 140.4 ppm para los metinos aromáticos C_c y C_d respectivamente, otra de las señales importante es la originada por el C_b en 156.6 ppm característica de un carbono aromático unido a nitrógeno.



Esquema 7



Espectro 4. Espectro de ultravioleta para el compuesto III

Es bien conocido, que cuando se realiza un espectro de absorción para colorantes análogos al cristal violeta (trifenilmetanos) disueltos en la anilina correspondiente, ocurre un cambio en el valor del coeficiente de extinción molar lo que se refleja en un desplazamiento hipocrómico con respecto al espectro obtenido cuando se usa como disolvente metanol.⁴⁷ Esta propiedad que presentan estos compuestos sirve para identificar o confirmar su presencia.

En el espectro de ultravioleta para **III** (espectro 4), se observa la banda de absorción máxima en 580 nm cuando se utiliza metanol como disolvente, cuando se usa dimetilaniлина como disolvente, la absorbancia disminuye más del 50% lo que demuestra la propiedad comentada anteriormente, además ocurre un ligero desplazamiento batocrómico observándose la longitud de onda máxima en 590 nm.

No obstante haber conseguido purificar los productos mencionados anteriormente, la parte polar de la mezcla de reacción es bastante compleja, además esta clase de compuestos iónicos presenta algunas dificultades al purificarse por cromatografía en columna, debido sobre todo a que por su carga positiva son retenidos por el gel de sílice y como consecuencia de ello, los rendimientos de **III** disminuyen considerablemente, debido a esto se buscó desarrollar un método de purificación eficiente con el propósito de obtener el rendimiento real de la reacción.

Debido a las múltiples e importantes aplicaciones que tienen este tipo de compuestos, se han desarrollado diferentes métodos de purificación, por ejemplo, se ha informado su purificación por electroforesis,⁴⁸ cromatografía en capa fina empleando gel de sílice como soporte y como fase móvil ácido sulfúrico- CHCl_3 -acetona-isopropanol (1:3:4:2)⁴⁹ ó *n*-butanol/*n*-propanol/amoniaco/agua (4:4:1:1),⁵⁰ sin embargo, este tipo de técnicas sólo permiten purificar cantidades de muestra cercanas a los 10 mg. Otra forma de purificarlos es mediante columna empacada con gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de agua/metanol/amoniaco/HCl (1:1:1:1),⁵¹ sin embargo la cantidad máxima de compuesto puro que se ha logrado obtener mediante esta técnica es de 20 mg.

El método de purificación más empleado en la literatura, es la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), utilizando generalmente un detector de UV-Visible y como fase móvil, metanol⁵² o acetonitrilo y un buffer, este último como una mezcla de diferentes ácidos y bases, por ejemplo, acetato de amonio-ácido acético,⁵³ acetato de amonio-trietilamina⁵⁴ o 1-heptanosulfonato de sodio-ácido clorhídrico,⁵⁵ por otro lado, aunque el detector antes mencionado es el más utilizado, también, se han usado espectroscopía de fluorescencia⁵⁶ y espectrometría de masas,⁵⁷ sin embargo ninguno de estos métodos se ha probado en escala preparativa, es decir las cantidades máximas que se utilizan son alrededor de 10 a 15 ppm.

Dados los antecedentes mencionados, se decidió probar otros soportes para cromatografía, por ejemplo, resinas de intercambio iónico, celulosa, alúmina neutra, gel de sílice, etc. utilizando como sistemas de elución los disolventes de rutina, obteniéndose resultados no adecuados.

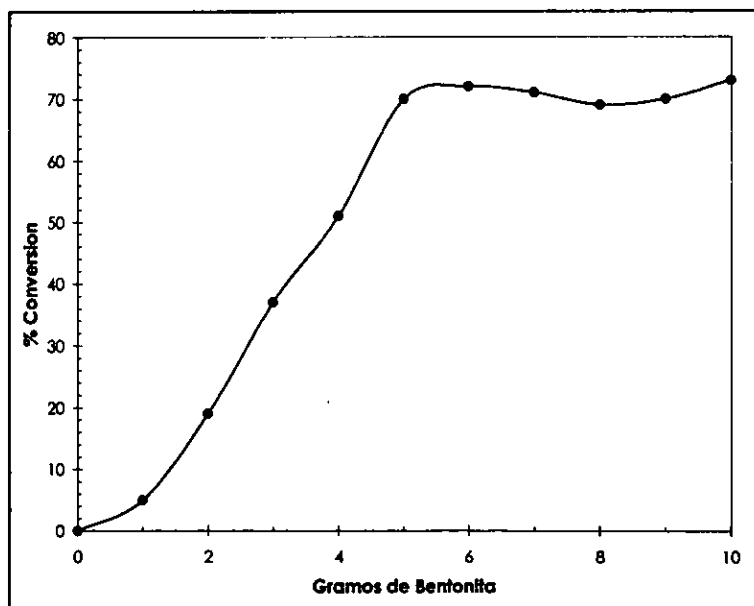
Debido a los resultados negativos, se modificaron los eluyentes, encontrándose los mejores resultados cuando se utilizan diferentes gradientes de isopropanol/ácido fórmico y como fase estacionaria gel de sílice; aplicando esta metodología se logró obtener más de 500 mg de cristal violeta con un grado de pureza superior al 96%. Sin embargo, el tiempo empleado para la purificación de la mezcla de reacción es mayor a las 48 horas debido a la viscosidad de los disolventes, por lo que se desarrolló un método de separación que fuera más rápido y nos brindara suficiente cantidad de muestra.

Para poder resolver el problema anterior, se llevaron a cabo diferentes pruebas, utilizando una columna de fase reversa de tipo analítico usando cromatografía de líquidos de alta resolución, y se observó que el mejor sistema de elución para lograr la separación es un sistema 80-20 de acetonitrilo/buffer, siendo la composición del buffer, acetato de amonio/ácido acético 0.1 M y pH de 3.6.

Una vez que se encontraron las mejores condiciones de operación del HPLC, se realizó la separación con una columna de fase reversa pero a escala preparativa y en condiciones similares a las empleadas en las pruebas preliminares, de esta forma se lograron purificar los compuestos de interés en cantidades que no sobrepasaron los 50 mg, pero en cantidad suficiente para realizar todas las técnicas de caracterización utilizadas comúnmente en la química orgánica; por otro lado, cabe hacer notar que la pureza de los compuestos obtenidos es mayor al 99% y el tiempo invertido en la purificación es menor a dos horas.

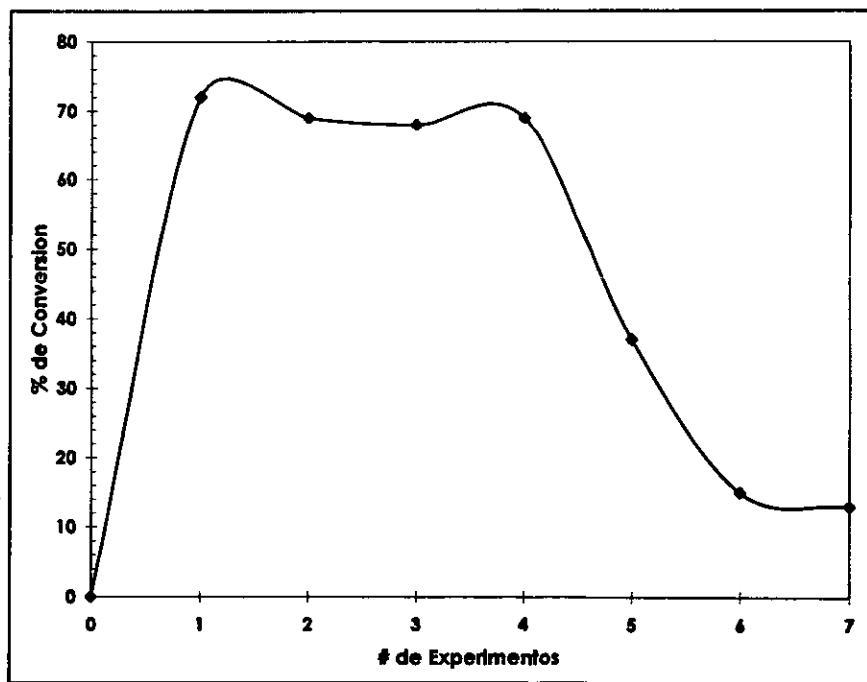
Reacción de *N,N*-Dimetilanilina con Diferentes Sistemas Inorgánicos

Una vez que se logró estandarizar el método de purificación de los compuestos obtenidos se procedió a optimizar las condiciones de reacción, para ello se repitió el experimento utilizando 1 gramo de *N,N*-dimetilanilina y diferentes cantidades de bentonita con el fin de buscar la cantidad adecuada de arcilla a utilizar. El porcentaje de conversión a cristal violeta, se determinó mediante HPLC para cada experimento. Los resultados obtenidos (gráfica 1) muestran que con cantidades menores a 5 gramos de arcilla los rendimientos disminuyen considerablemente, sin embargo, con cantidades mayores, los rendimientos no mejoran sustancialmente, por lo que se decidió utilizar esta cantidad de bentonita en los experimentos posteriores.



Gráfica 1. Gramos de arcilla contra % de conversión de *N,N*-dimetilanilina

Para poner de manifiesto la importancia de la bentonita (TAF) utilizada, se repitió la reacción con diferentes tipos de sistemas inorgánicos, empleando, alúmina, celita, sílica y montmorillonita K-10. El único resultados positivo fue cuando se empleó la montmorillonita K-10 en lugar de la bentonita, sin apreciarse cambios importantes en los rendimientos obtenidos ni en el tiempo de reacción; sin embargo cabe hacer notar que la montmorillonita K-10 tiene un precio mucho mayor que la bentonita mexicana,⁵⁸ por lo que se decidió utilizar esta última para llevar a cabo el resto de nuestra investigación.



Gráfica 2. Reutilización de la arcilla contra % de conversión de *N,N*-dimetilalanilina

Una de las características más importantes de la utilización de soportes sólidos como catalizadores y medio reacción es el poder reutilizarlos y de esta forma disminuir el volumen de desechos producidos,⁵⁹ en este contexto se decidió repetir la reacción estudiada empleando en repetidas ocasiones la misma arcilla, los resultados de estos experimentos (gráfica 2) muestran que después de utilizar la bentonita cuatro veces, ésta pierde rápidamente la capacidad de promover la transformación de la *N,N*-dimetilanilina a cristal violeta, lo cual es muy importante ya que resalta la posibilidad de reutilizar esta arcilla y disminuir aún más los costos de la reacción.

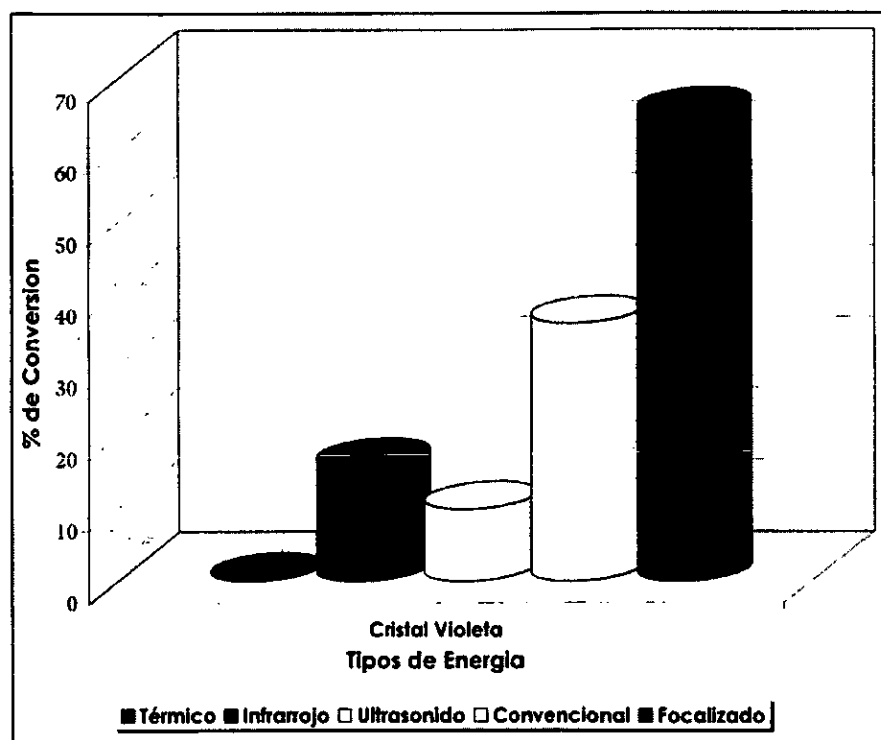
Reacción con Diferentes Fuentes de Energía

Una vez determinada la cantidad y el tipo de sistema inorgánico a utilizar, el siguiente paso en la investigación es observar como se modifica la reacción cuando se emplean diferentes tipos de energía. La transformación de la *N,N*-dimetilamina, se llevó a cabo utilizando calentamiento convencional, de dos formas diferentes, con una mantilla de calentamiento o un baño de aceite, en ninguno de los dos casos se obtuvieron resultados favorables dado que la mezcla de reacción es muy compleja.

Aunque algunos autores critican el uso de la irradiación infrarroja, esta ha sido aplicada con éxito⁶⁰ por ejemplo en la formación de β -lactamas,⁶¹ por lo tanto se decidió probarla en nuestra investigación como una alternativa. Los resultados aunque mejores que los encontrados cuando se usa calentamiento convencional, no fueron buenos, dado que los rendimientos son bajos debido en parte a que la mezcla obtenida sigue siendo muy compleja.

Otra de las fuentes de energía que se probó fue la sonicación,⁶² este tipo de energía se ha venido utilizando en química orgánica desde fines de los 70's.⁶³ Recientemente se ha aplicado esta tecnología sobre todo a reacciones que involucran transferencia de un electrón,⁶⁴ es decir que no proceden mediante intermediarios iónicos. Con respecto a nuestro estudio, los rendimientos con este tipo de técnica no son muy altos, sin embargo la reacción es muy limpia lo que permite purificar de una manera sencilla los compuestos.

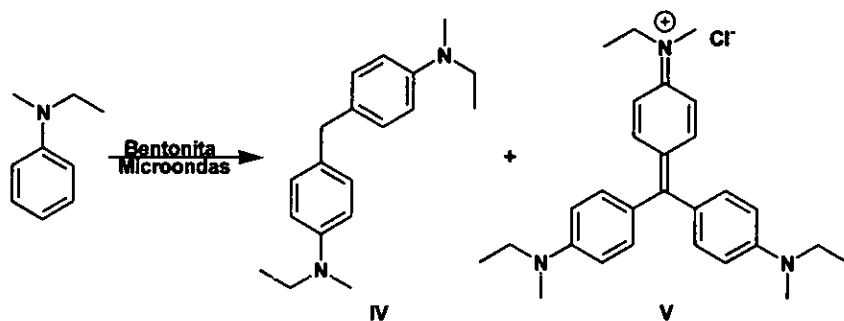
Por último, se comparó el uso de un horno convencional de microondas con una horno focalizado,⁶⁵ los rendimientos con ambas técnicas, son muy buenos, no obstante cuando se emplea un horno de microondas dirigido (monomodo) los tiempos de reacción se reducen en un 50% lo que representa una ventaja, además cabe hacer notar que la reacción es más limpia. En la gráfica 3 se resumen todos los resultados obtenidos con las diferentes fuentes de energía.



Gráfica 3. Reacción de *N,N*-dimetilaniлина con diferentes fuentes de energía.
El tiempo de reacción es de 30 minutos

Síntesis de Análogos de Cristal Violeta

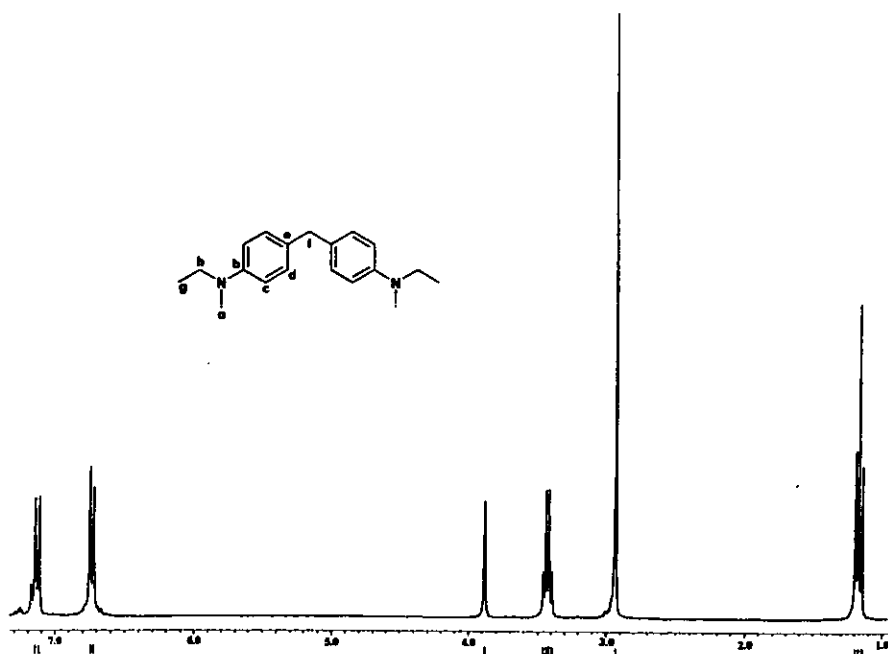
Una vez que se logró estandarizar el método de síntesis de cristal violeta y con el fin de observar si éste es repetible o aplicable a otras anilinas, se llevó a cabo la reacción con la *N*-Metil-*N*-etil-anilina, aislado los productos existentes a 40 y a 60 minutos, estos tiempos se escogieron porque al seguir la reacción se observa que uno de los productos empieza a desaparecer a los 40 minutos.



Esquema 8

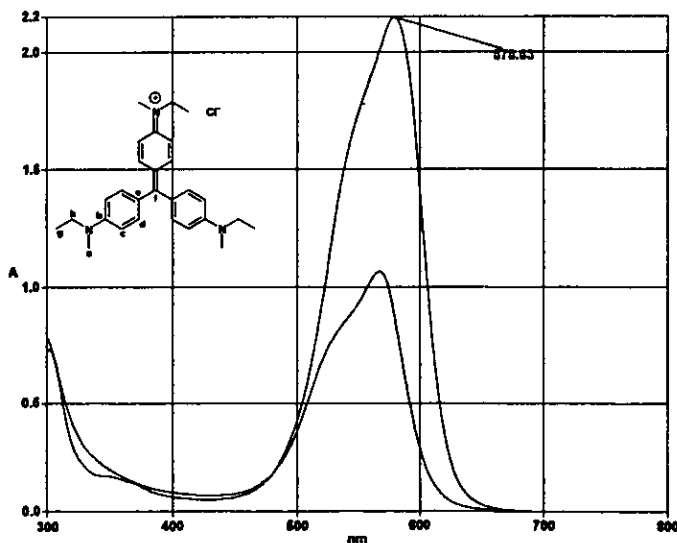
Cuando se purifica la mezcla de reacción después de 40 minutos (esquema 8), se obtienen dos productos, un análogo de la base de Michler **IV** y un nuevo colorante trifenilmetano **V**, ambos fueron caracterizados totalmente mediante técnicas espectroscópicas.

Con respecto al compuesto **IV**, puede verse en su espectro de masas el ion molecular en 282 unidades de masa/carga, en su espectro de RMN ^1H (espectro 5) se puede apreciar en 1.16 ppm una señal triple acoplada a una señal cuádruple en 3.42 ppm que corresponden a los hidrógenos del grupo etilo, dos señales simples en 2.93 y 3.87 ppm que son generadas por los hidrógenos de los carbonos C_a y C_f respectivamente, así mismo se observa un sistema AA'BB' en 6.73 y 7.12 ppm, gracias a estas señales se pudo asignar la sustitución *para* en los anillos aromáticos.



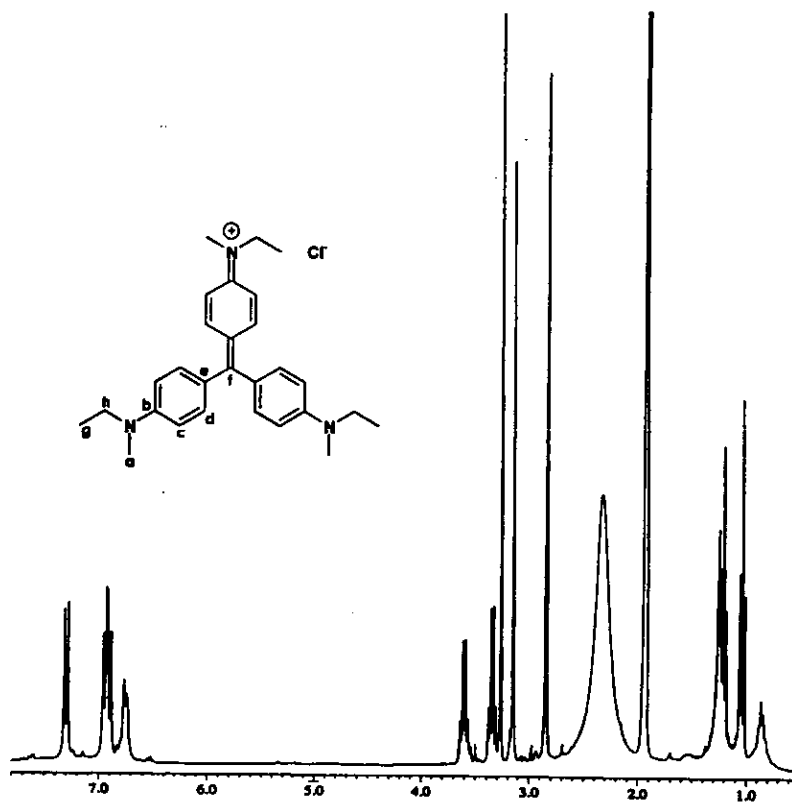
Espectro 5. Espectro de RMN ^1H para el compuesto **IV**

Por otro lado, para el análogo de cristal violeta **V**, el espectro de masas muestra un ion molecular en 414 unidades de masa/carga, que corresponde al peso molecular del catión, es importante mencionar que aunque el espectro se obtuvo mediante la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB⁺), no se observa pico [M+H]⁺ como podría esperarse. Esto se debe a que en algunos compuestos iónicos es posible detectar directamente el ion molecular⁶⁶ y para corroborarlo se hizo el espectro de masas de alta resolución para este catión encontrándose una masa de 414.2909 y una composición elemental (C₂₈H₃₆N₃) que corresponde a la esperada. Como en el caso del cristal violeta, para confirmar la estructura propuesta se practicó el espectro de absorción UV-Visible para **V** (espectro 6) tanto en metanol como en su anilina correspondiente, de esta forma se observa una disminución en la absorbancia ($\lambda_{\text{max}} = 578 \text{ nm}$, $A = 2.2$ en metanol; $\lambda_{\text{max}} = 578 \text{ nm}$, $A = 1.1$ en *N*-Etil-*N*-metilanilina), este tipo de efecto hipocrómico es característico para esta clase de compuestos.



Espectro 6. Espectro de ultravioleta para el compuesto **V**

El espectro de RMN ^1H de V (espectro 7), es más complicado de lo que podría esperarse, dado que se observa que las señales se encuentran repetidas, para estar seguros de la pureza del compuesto, se determinó ésta por HPLC, siendo superior al 99%, por lo tanto la multiplicación de las señales no es debida a impurezas, lo cual nos lleva a pensar en la presencia de posibles isómeros.



Espectro 7. Espectro de RMN ^1H para el compuesto V

La existencia de isómeros en compuestos análogos del cristal violeta ha sido inferida por algunos autores, sobre todo basados en su espectro de absorción de UV-visible, en donde se observa una pequeña inflexión (la literatura la denomina *hombro*), Lewis⁶⁷ observó esta característica y propuso por primera vez que uno de estos isómeros debe ser plano y el otro podría tener una estructura helicoidal, realizando estudios a diferentes temperaturas, demostró que se requiere calentar la muestra a más de 180 °C para poder modificar la proporción de dichos isómeros.

McHale⁶⁸, retomó la propuesta de los dos isómeros, pero hizo estudios de espectroscopía de fluorescencia y Raman, observando además como se modifica este equilibrio por la influencia de los disolventes y demostró que este es un factor muy importante dado que en solventes polares la inflexión en el espectro de absorción se hace más pronunciada, además completó los estudios sobre la influencia de la temperatura y observó que a bajas temperaturas no parecen ocurrir cambios significativos, atribuyendo los pequeños cambios sobre todo a la existencia de dímeros en solución.

Maruyama fundamenta otra propuesta⁶⁹ acerca de estos isómeros, en ella se descarta que este tipo de compuestos sean planos, basándose sobre todo en estudios cristalográficos del catión tritilio⁷⁰ y considerando únicamente al confórmero con geometría helicoidal, semejante a una propela, así mismo, propone la existencia de un nuevo isómero que denomina de "*solvatación*" (figura 4) que tendría geometría piramidal, además comenta que el factor que determina la preferencia de cada isómero es la cercanía de moléculas de metanol, siendo este último el de alta energía.

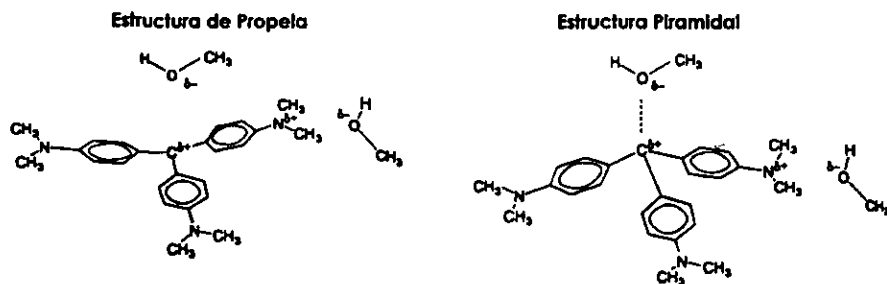


Figura 4. Estructura de los isómeros propuestos por Maruyama

Recientemente se ha confirmado mediante difracción de rayos-X⁷¹ que este tipo de colorantes poseen una estructura similar a una propela, en uno de estos estudios se intentó correlacionar la existencia de isómeros con el empaquetamiento cristalino, es así como Kahr⁷² demuestra que no pueden existir estos compuestos con una estructura de piramide, a su vez propone que las dos bandas de absorción pueden ser debidas a la existencia de dímeros, en donde los cationes se encuentran traslapados en una forma *cabeza-cola* o *cabeza-cabeza* (figura 5), soportando este hecho por las interacciones encontradas en las estructuras cristalinas (figura 6).

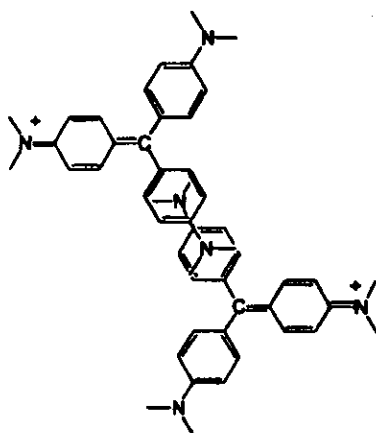


Figura 5. Dímero cabeza - cabeza

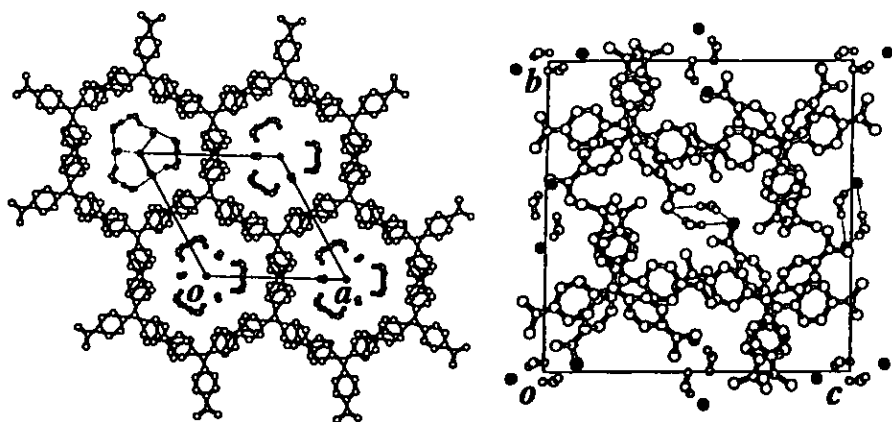


Figura 6. Empaquetamiento cristalino para cristal violeta nohidratado (Izquierda) y monohidratado (derecha)

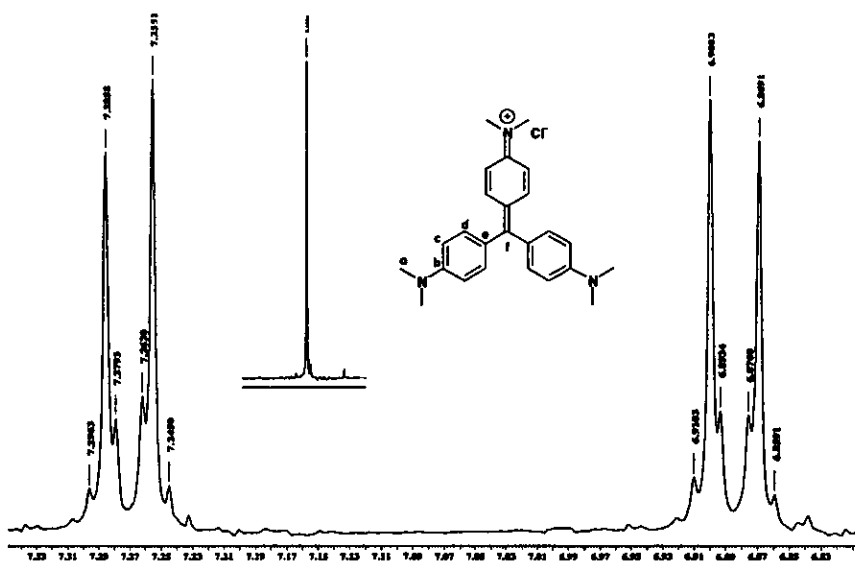
No obstante, que todas las observaciones anteriores son muy interesantes, el trabajo anterior esta basado en estructuras cristalinas, donde las interacciones del disolvente no se presentan, por lo que al extrapolar dicho comportamiento al que ocurre en solución se corre el riesgo de que dicho modelo no sea representativo.

Por todo lo anterior, la aparición de varios juegos de señales en el espectro de RMN ^1H para el compuesto IV, hace suponer la existencia de isómeros, sin embargo nadie ha realizado un estudio de este fenómeno utilizando resonancia magnética nuclear, esto puede deberse a dos factores principalmente, el más importante es que hasta el momento no se había informado un método de aislamiento que garantizara la pureza de estos compuestos por lo que ésto dificultaría el análisis.

El otro factor (también muy importante) es que este tipo de colorantes, son muy conocidos por lo que los investigadores que trabajan con ellos no requieren hacer resonancia magnética nuclear para identificarlos, simplemente realizan un estudio por espectroscopía de absorción o infrarrojo y esto determina su existencia, estos factores no son privativos de los colorantes trifenilmetanos, por ejemplo uno de los casos más interesantes es el de la mauveína,⁷³ para este colorante Meth-Cohn demostró que la estructura propuesta en 1896 por Nietzki⁷⁴ era incorrecta. Él descubrió que este colorante es distribuido comercialmente como una mezcla de dos compuestos y que ninguno de ellos tiene la estructura propuesta inicialmente, estos hallazgos pudieron realizarse gracias al desarrollo de una técnica de purificación adecuada y a la caracterización de estándares mediante resonancia magnética nuclear.

El ejemplo anterior resalta la importancia de la caracterización de todos los compuestos sintetizados, sobre todo de los que son conocidos desde muchos años, afortunadamente en la química de colorantes esto está cambiando y actualmente se pueden encontrar en la literatura estudios sobre la estructura de algunos colorantes conocidos desde principios del siglo XX mediante RMN⁷⁵ y difracción de rayos-X.⁷⁶

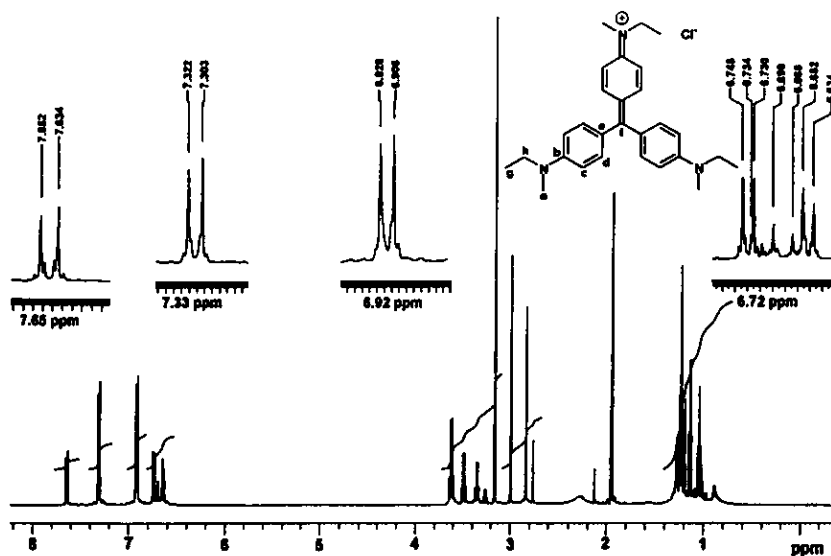
Sobra decir que lo expuesto anteriormente se aplica tanto para el cristal violeta como para sus análogos, ya que como puede verse en el espectro de absorción de UV-visible para V (espectro 6) hay una inflexión cerca de 550 nm, sin embargo la existencia de los isómeros propuestos para cristal violeta en la literatura, con sus respectivas diferencias estructurales debería observarse mediante RMN ¹H como otro juego de señales o por lo menos provocaría el ensanchamiento de las mismas, lo cual no ocurre como puede verse en el espectro 8.



Espectro 8. Espectro de RMN ^1H para el compuesto III

Al no existir evidencias contundentes que sustentan la posibilidad de isómeros en el cristal violeta, se puede pensar que la aparición de la inflexión puede deberse más bien a la existencia de diferentes estados excitados en la molécula de cristal violeta, esto ya había sido propuesto anteriormente⁷⁷ (incluyéndose propuestas sobre el estado triplete y singulete⁷⁸⁻⁷⁹ en la molécula) sin embargo es una idea que muchos investigadores no aceptan del todo.⁸⁰

Con respecto al problema que nos atañe, para poder hacer una análisis mejor del espectro de resonancia magnética nuclear del compuesto V, se repitieron los espectros utilizando un espectrómetro de RMN de 500 MHz; el espectro de ^1H completado en estas condiciones (espectro 9) muestra las señales repetidas cuatro veces.



Espectro 9. Espectro de RMN ¹H (500 MHz) para el compuesto V

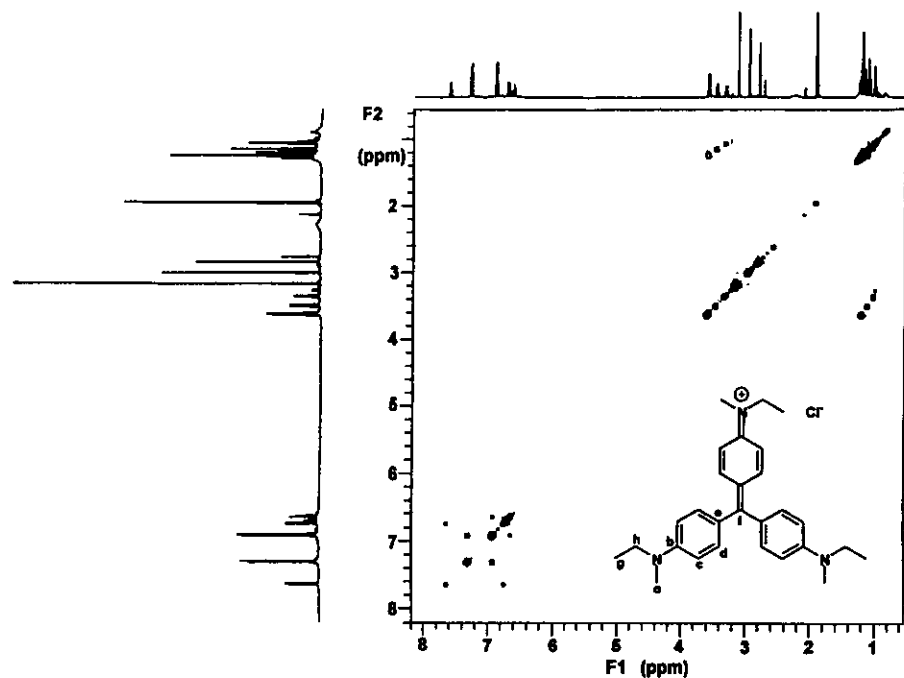
En este punto hay que considerar que la estructura de estos compuestos semeja una propela, debido sobre todo a que de esta manera se consiguen evitar interacciones estéricas generadas por la presencia de los hidrógenos *orto* al átomo de carbono central,⁸¹ este hecho provoca que la rotación del enlace entre el carbocatión y el carbono aromático al que esta unido, se encuentre muy impedida, de esta forma ninguno de los anillos aromáticos puede moverse de forma independiente, lo que genera un movimiento simpatético, denominado *rotación correlacionada*.⁸²

En las moléculas que poseen una forma similar a una propela, los tres anillos aromáticos pueden ser considerados como "navajas" o "paletas" de una hélice, éstos rotan alrededor de un eje (*eje de propela*) y cada paleta esta torcida hacia el mismo lado, ya sea en el sentido de las manecillas de reloj o al contrario, impartiendo de esta forma una conformación helicoidal (quiral) a la molécula.

El esqueleto básico de las propelas moleculares tiene simetría del tipo D_3 ó C_3 , aunado a lo anterior se debe considerar la posibilidad de que estos compuestos sean asimétricos dependiendo de la sustitución que se encuentre presente en los anillos aromáticos, cada molécula por lo tanto puede existir en dos formas enantioméricas y si se encuentran sustituyentes en las posiciones apropiadas, pueden existir en formas diastereoméricas. Por todo lo anterior, podemos atribuir a este fenómeno la multiplicación de las señales que se observan en el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H para el compuesto **V**.

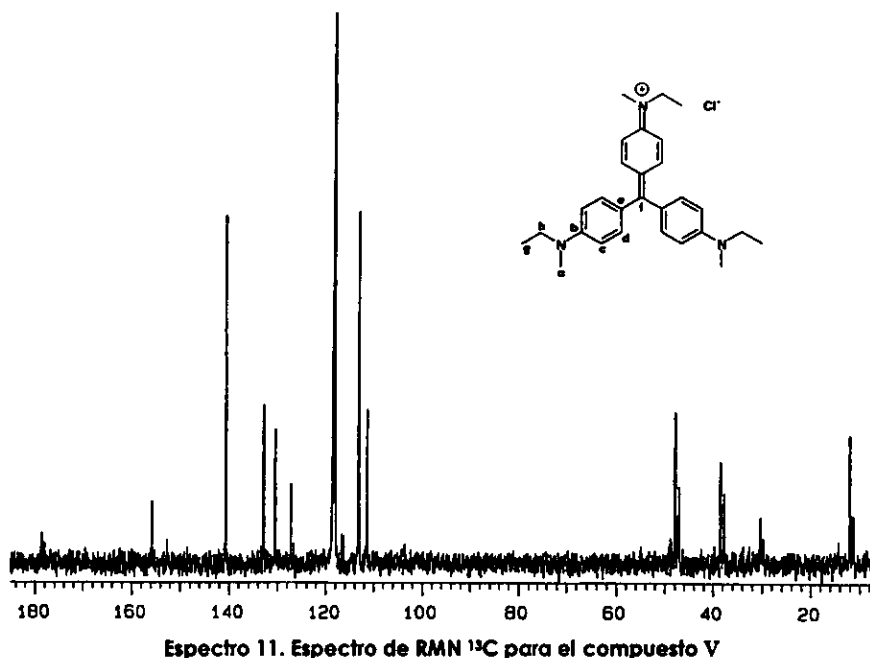
Es importante mencionar que este comportamiento tan interesante, no había sido observado previamente en análogos de cristal violeta. Para estudiar dicho fenómeno, se procedió a asignar correctamente los juegos de señales existentes. Aunque en un principio se puede pensar que las señales generadas por los grupos alquilo que sustituyen a la amina pueden ser asignadas fácilmente debido a su altura, esto no es tan sencillo, sobre todo con los sistemas AA'BB' que pertenecen a los hidrógenos aromáticos.

Para poder hacerlo correctamente, se realizaron varios experimentos de resonancia magnética nuclear, siendo el espectro de correlación protón - protón tipo COSY (espectro 10) el que proporciona información importante.

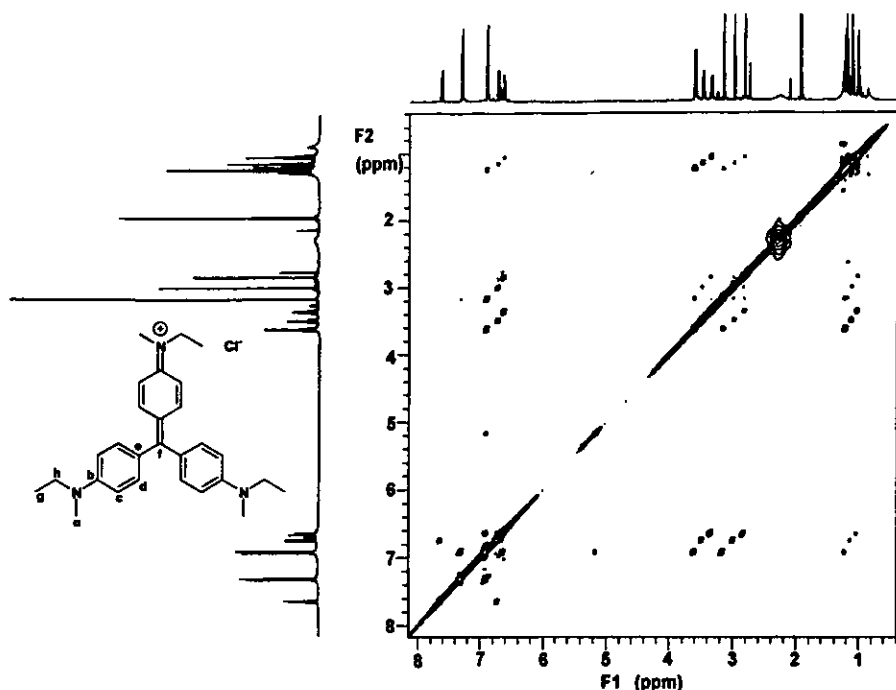


Espectro 10. Espectro de correlación protón - protón tipo COSY para el compuesto V

En este espectro se observa que existe una correlación de cada señal cuádruple con una señal triple, este patrón de acoplamiento es debido a la presencia de los grupos etilo en la molécula. De forma análoga se observa la presencia de cuatro señales simples, que se asignan a los hidrógenos de los metilos presentes, de la misma forma se aprecia la existencia de cuatro sistemas AA'BB', entonces cada juego de señales debe ser asignado a su isómero correspondiente. En el espectro de RMN ^{13}C (espectro 11) también se presenta el mismo fenómeno que en el de hidrógeno, dado que existen cuatro señales para cada átomo de carbono, en este contexto es importante resaltar la presencia de las señales cerca de 179 ppm debidas al átomo de carbono que soporta los tres anillos aromáticos, característico de este tipo de colorantes.



Para poder asignar de manera inequívoca los átomos del esqueleto hidrocarbonado del compuesto V, se utilizó la información de los espectros tipo DEPT, HMQC y cuando fue necesario HMBC; de esta forma se completó la asignación de cada juego de señales para sus respectivos isómeros; para sustentar de una mejor forma la propuesta acerca de su existencia en solución, se realizó un espectro de interacción protón – protón tipo NOESY (espectro 12), en este espectro se pueden apreciar las interacciones de los grupos etilo y metilo con los hidrógenos situados en las posiciones *orto* del anillo aromático, además se observa claramente que no existe ninguna interacción entre los diferentes juegos de señales, este hecho descarta la presencia de dímeros encontrada en la literatura y refuerza nuestra propuesta acerca de los isómeros asociados a la estructura de propela.



Espectro 12. Espectro de correlación protón - protón tipo NOESY para el compuesto V

Una vez cumplido el objetivo de agrupar los juegos de señales que aparecen en los espectros surge la siguiente incógnita ¿Cuál puede ser la estructura de los isómeros observados?

Para contestar esta pregunta se debe considerar la estructura tridimensional de la molécula sintetizada, K. Mislow,⁸³ ha estudiado la isomería en propelas moleculares utilizando como modelo a los triarilboranos y a los trifenilmetanos, además logró extrapolar sus resultados a carbocationes como el tritilo que es semejante al cristal violeta. Como resultado de sus estudios y apoyado en los elementos de simetría existentes en estas estructuras, determinó la cantidad de isómeros que pueden existir en este tipo de compuestos, las posibilidades se encuentran resumidas en la tabla 3.

Tabla 3. Número de isómeros posibles para un sistema Ar_3Z ($Z = B, N, C^+$)

Número de anillos idénticos	Número de anillos con eje C_2			
	0	1	2	3
0	16	8	4	2
2	8	6	2	2
3	4	0	0	2

Como se observa en la tabla, la cantidad de isómeros posibles para las propelas moleculares depende de cuantos anillos aromáticos sean iguales y de si estos poseen un eje C_2 ; el compuesto **V** tiene el mismo sustituyente en cada uno de los anillos, el anillo aromático en cuestión es la *N*-Etil-*N*-metilanilina que no posee el elemento de simetría descrito anteriormente, por lo que en el mejor de los casos deben observarse para este compuesto cuatro isómeros, esto concuerda perfectamente con la cantidad de señales encontradas en el espectro de RMN 1H apoyando de una forma contundente nuestra propuesta.

De esta forma sabemos que existen cuatro isómeros posibles en nuestro compuesto, sin embargo aún no hemos respondido la cuestión acerca de que estructura tienen; en adición a lo anterior y retomando la discusión acerca de **V**, se tiene que considerar que éste tiene una carga positiva deslocalizada entre los tres anillos aromáticos, además con los datos obtenidos de la resonancia magnética nuclear se puede proponer que el átomo de carbono central (C_i) es un carbocación.

Tomando en cuenta estas observaciones se decidió construir un modelo de la molécula para de esta forma tener más elementos que nos ayuden a elucidar la estructura para cada isómero, la construcción de dicho modelo se realizó utilizando el programa SPARTAN⁸⁴ y para optimizar su geometría el método semiempírico PM3.⁸⁵

De acuerdo con lo expuesto en los párrafos anteriores, la geometría que adopta la molécula es similar a una propela como puede verse en la figura 7. Con el propósito de tener un marco de referencia, se decidió comparar la estructura obtenida por métodos computacionales con la de un colorante de la misma familia cuyas características estructurales fueran semejantes y conocidas, se escogió la pararosanilina VI dado que su estructura había sido determinada con anterioridad por difracción de rayos-X.⁸⁶

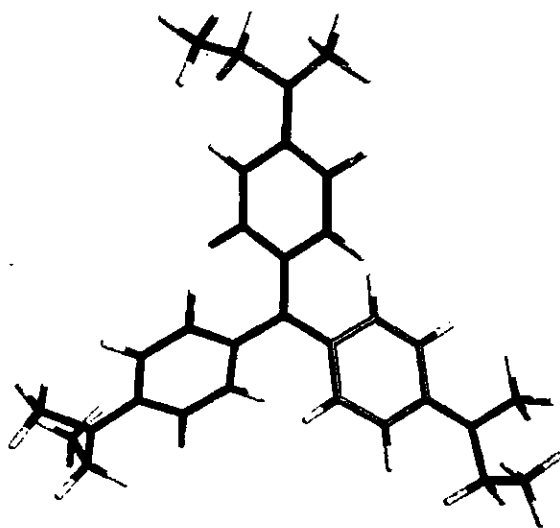
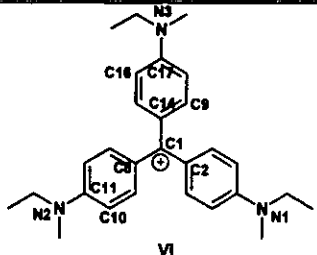
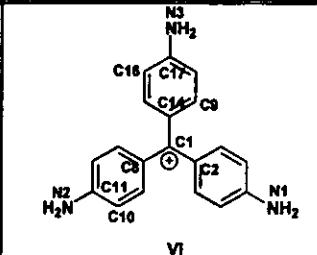


Figura 7. Estructura propuesta para el compuesto V

En la tabla 4 se muestran algunas de las distancias y ángulos de enlace para cada molécula, de esta manera se observa que no existe una gran desviación significativa entre los resultados experimentales y los teóricos, lo que valida nuestro modelo.

Tabla 4. Distancias [Å] y ángulos [°] de enlace para los compuestos V y VI

	 VI	 VI
N1-C5	1.401	1.404
N2-C11	1.401	1.395
C1-C2	1.434	1.466
C1-C8	1.434	1.425
N2-C11-C10	121.1	121.6
N3-C17-C16	121.1	120.9
C2-C1-C8	119.9	119.9
C1-C14-C19	121.0	120.9

Partiendo del modelo propuesto para el compuesto V y si se coloca un plano imaginario entre los tres átomos de carbono *ipso* al carbocatión de la molécula, este cortaría a los anillos aromáticos, quedando una parte de ellos por delante y la otra por detrás del plano, a partir de esto, podemos construir un modelo mas simplificado (figura 8), para poder intuir la estructura de cada uno de los isómeros.

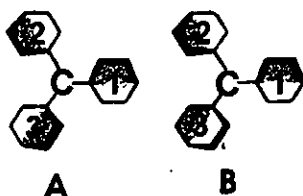
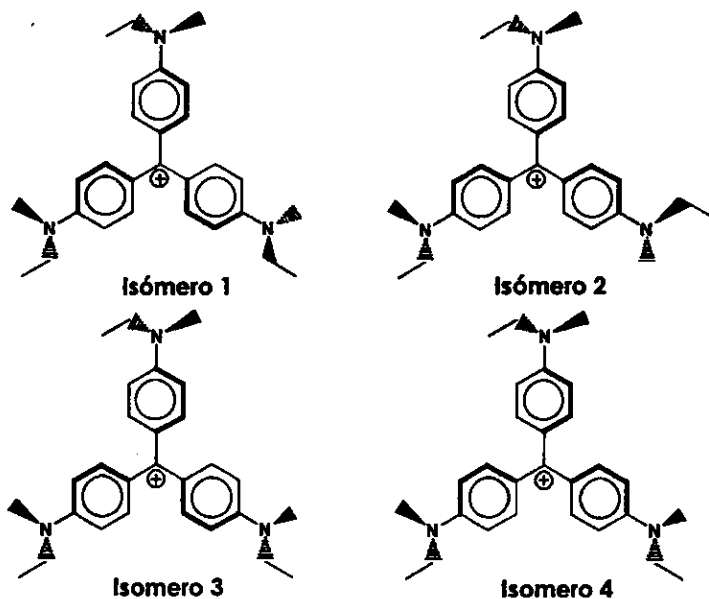


Figura 8. Formas que puede adoptar una propela

Los anillos aromáticos en la propela molecular, pueden acomodarse en dos formas diferentes, una en donde todos los anillos se orientan hacia el mismo lado (A) y otra en la que uno de ellos se orienta hacia el lado contrario (B), ambas conformaciones tienen su imagen especular no superponible, generando así otro par de isómeros, sin embargo debido al *movimiento correlacionado*, la interconversión entre las imágenes especulares es muy rápida,⁸⁷ por lo que no podría observarse mediante resonancia magnética nuclear. Por otro lado, para pasar de A a B se necesita vencer una barrera energética alta, dado que en las conformaciones intermedias las repulsiones estéricas se aumentan en gran medida, de hecho a este tipo de giro se le denomina *rearrreglo*.⁸⁸

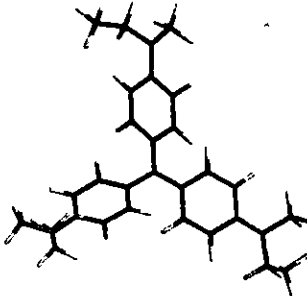
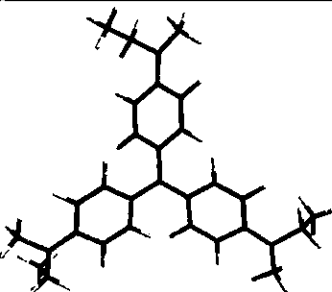
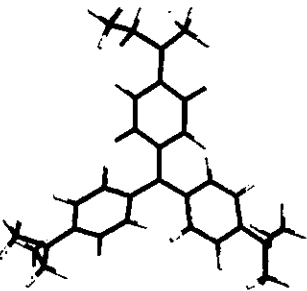
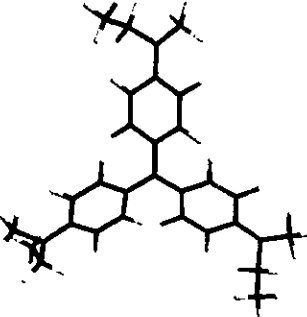
Como hemos visto, la sola estructura helicoidal del compuesto nos generaría dos señales para cada tipo de hidrogeno, sin embargo hay que considerar los sustituyentes en el compuesto, al tener el nitrógeno dos grupos alquilo diferentes, el numero de isómeros posibles aumenta, dado que A y B pueden existir en dos formas posibles, en el esquema 9 se presentan las estructuras para cada uno de los atropisómeros⁸⁹ posibles.



Esquema 9

Para poder asignar que juego de señales en el espectro de RMN ^1H corresponde a cada estructura, se determinó primeramente la abundancia relativa en la mezcla, esto se hizo mediante la integración de las señales simples de los grupos metilo, además se calculó el calor de formación (ΔH_f) para cada isómero, mediante el programa SPARTAN, utilizando el método semiempírico PM3, de esta manera, podemos asignar la mayor abundancia para el isómero con un ΔH_f menor y así sucesivamente, en la tabla 5 se resumen los resultados de estos cálculos.

Tabla 5. Calor de formación para cada uno de los atropisómeros del compuesto V

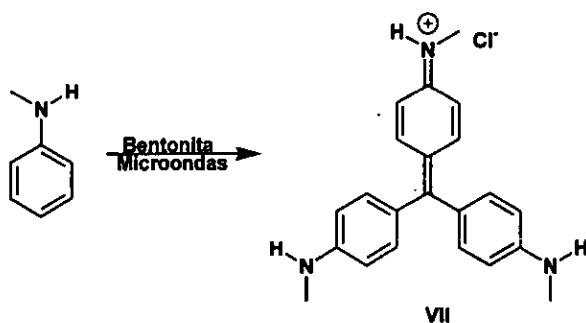
Isómero	Estructura	ΔH_f (Kcal/mol)	δ para H_a	Abundancia (%)
1		210.542	3.16	55.17
2		253.240	2.83	17.24
3		211.254	2.99	20.68
4		254.236	2.76	6.89

Con el fin de observar si es posible la interconversión mediante efectos dinámicos en solución de los isómeros propuestos,⁹⁰ se realizaron experimentos de resonancia magnética nuclear aumentando o disminuyendo la temperatura, utilizando como disolventes acetonitrilo (p. f. = -45 °C; p. eb. = 82 °C) o metanol (p. f. = -98 °C; p. eb. = 65 °C), desafortunadamente, cuando se disminuyó la temperatura de la solución, el compuesto precipita lo que impide obtener alguna información de este experimento. Así mismo, cuando se repite el experimento aumentando la temperatura, no se observan cambios sustanciales con respecto al espectro a 25 °C, tal vez porque la temperatura máxima que se alcanzó (80 °C) no fue suficiente para conseguir la interconversión.

Aunque se puede pensar que la temperatura para pasar de un isómero a otro debe ser baja esto no es tan cierto, se ha encontrado en sistemas del tipo **ZAr₃** que esta temperatura oscila entre los 87 y los 122 °C,⁹¹ debido a que la barrera energética que hay que saltar para la interconversión normalmente es alta, dado que las conformaciones intermedias que adopta la molécula son de alta energía. Aunado a esto se ha observado que cuando existe un acortamiento del enlace **Z-Ar**, la temperatura para la interconversión es cercana a los 172 °C, estos hechos explican por que no se llegó a la temperatura de interconversión.

Con el propósito de estudiar la influencia que tienen los grupos alquilo en la reacción, ésta se realizó empleando a la *N,N*-Dietilanilina como materia prima, en este caso se prolongó el tiempo de reacción a dos horas, sin embargo se recuperó casi en su totalidad la amina de partida, sin encontrarse evidencias de la obtención de análogos de cristal violeta, estos resultados demuestran la importancia del grupo metilo en la reacción.

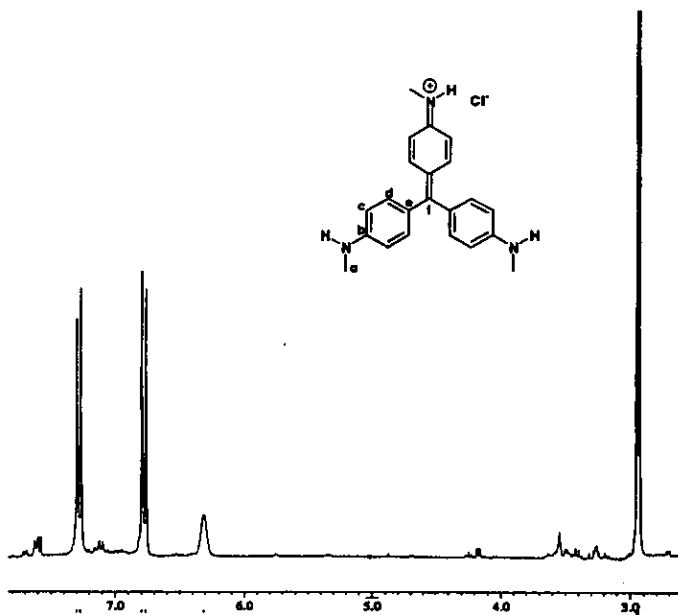
Pero, ¿Qué ocurre cuando se sustituye un grupo alquilo por hidrógeno? Para despejar esta incógnita, la reacción se repitió utilizando la *N*-Metilanilina (esquema 10), dicho sustrato posee el grupo metilo que como ya se había dicho juega un papel importante en la reacción. El único producto que se obtiene (VII) el cual se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas comunes y muestra en su espectro de masas, el ion molecular y pico base en m/z 330, además igual que en el compuesto V no se observa el fragmento $[M+H]^+$, en su espectro de infrarrojo se observa la banda característica del grupo amino en 3244 cm^{-1} , debida a la vibración del enlace N-H.



Esquema 10

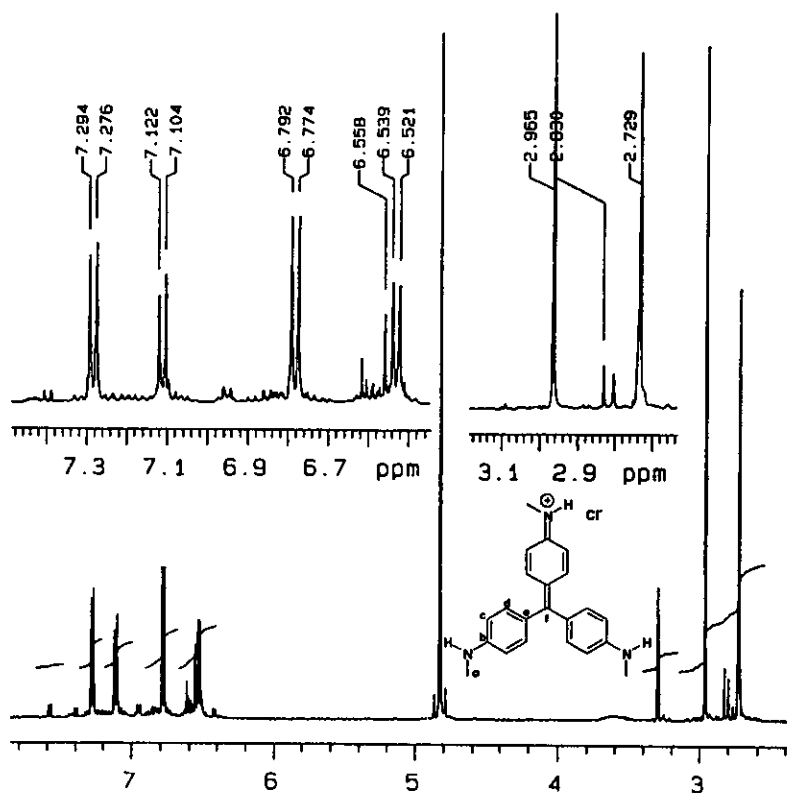
En el espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz (espectro 13) se observa un solo sistema AA'BB', sin embargo pueden verse dos señales cerca de 3 ppm que pueden asignarse a los grupos metilo que posee la molécula, además hay una señal ancha en 6.31 ppm, al realizarse el intercambio con agua deuterada esta señal desaparece, por lo que la podemos asignar inequívocamente a los hidrógenos de los grupos amino presentes en la molécula, el resto de las señales no se modifican en lo absoluto después del intercambio.

La presencia de dos señales simples sugiere que en este compuesto también se presenta el mismo fenómeno que para V, es decir, que la disolución debe contener una mezcla de isómeros.



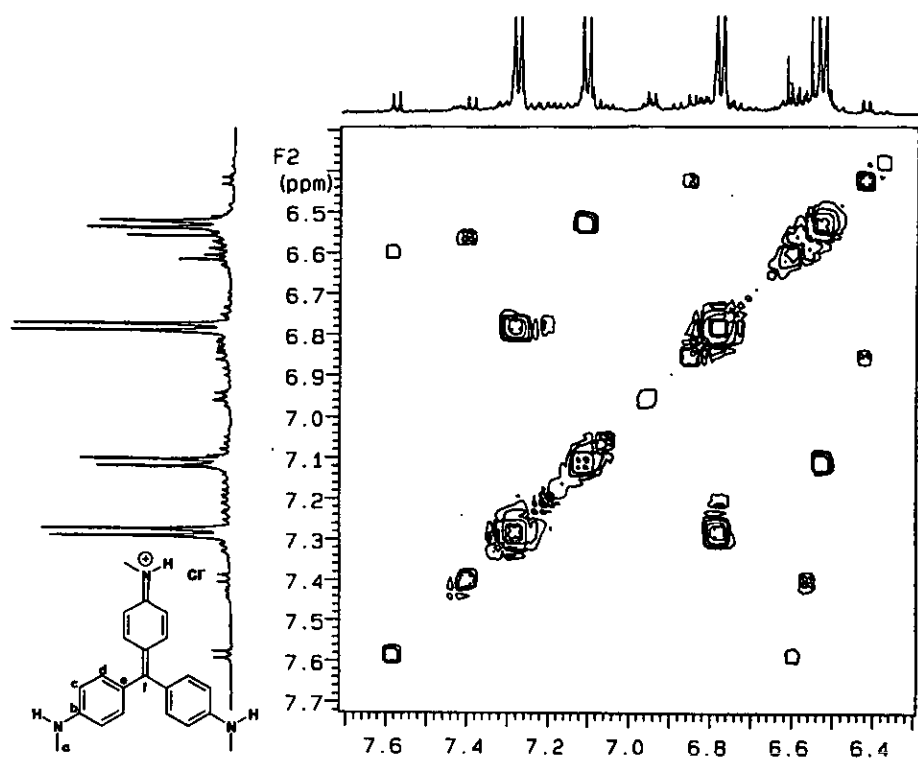
Espectro 13. Espectro de RMN ^1H (300) MHz para el compuesto VII en CD_3CN

Con el fin de observar si mejorando la resolución se pueden asignar los grupos de señales generadas por la mezcla de atropisómeros, se repitió el experimento de RMN ^1H a 500 MHz; en el espectro resultante (espectro 14) se pueden ver dos sistemas AA'BB' correspondientes a los protones de los anillos aromáticos de cada isómero, así mismo se aprecian dos dobletes muy pequeños que podrían ser de otro, también en 2.96 y 2.72 ppm hay dos señales simples generadas por los hidrógenos de los grupos metilo, junto a estas señales existen otros singuletes muy pequeños, tal que su integración es imprecisa, pero cabe mencionar que no se observa la señal asociada a los protones de la amina dado que se utilizó metanol como disolvente.



Espectro 14. Espectro de RMN ^1H (500) MHz para el compuesto VII en metanol- d_4

En el espectro de RMN ^{13}C hay dos señales para cada átomo de carbono, entre las que destacan las que se encuentran en 180.5 ppm y que se deben al carbocación que se genera por resonancia. Para asignar todas las señales correctamente se realizaron experimentos tipo DEPT, HMQC, HMBC y COSY, con este último (espectro 15) se lograron identificar las señales que corresponden a cada uno de los sistemas AA'BB', también se observa como los pares de señales pequeñas corresponden a otros sistemas AA'BB', desafortunadamente, no es posible integrarlas de forma confiable para considerarlas en un análisis posterior.



Espectro 15. Espectro de Correlación protón - protón tipo COSY para el compuesto VII

Considerando el análisis hecho para la reacción con *N*-Etil-*N*-metilanilina, el número total de isómeros que pueden existir es de cuatro. Se determinó el ΔH_f teórico para cada uno de ellos en la misma forma que para el compuesto V, este cálculo reveló que los isómeros generados por la rotación del enlace C-N tienen la menor energía, lo cual está de acuerdo con lo expuesto anteriormente dado que, como ya se dijo la rotación de uno de los anillos aromáticos se encuentra muy impedida.

En la figura 9 se presentan las estructuras propuestas para los dos atropisómeros del compuesto VII, además se incluye la proporción de éstos en la disolución, calculada mediante la integración de las señales simples correspondientes a los hidrógenos del grupo metilo.

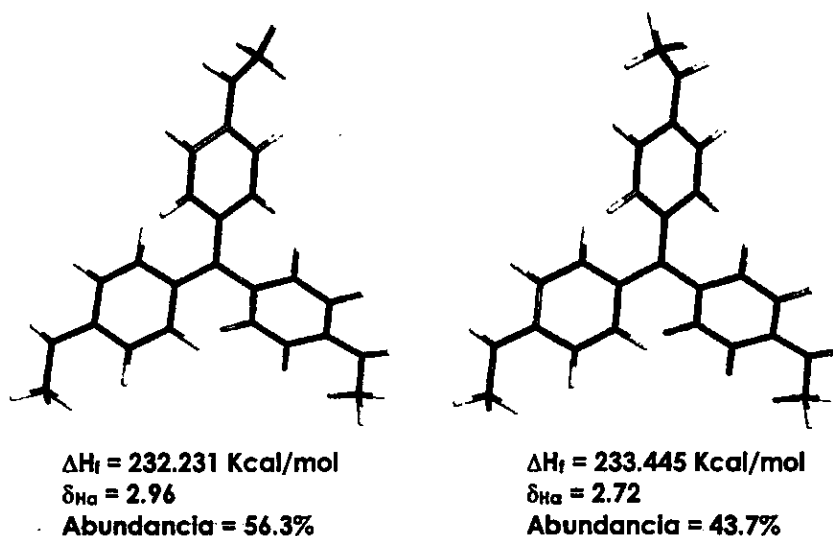
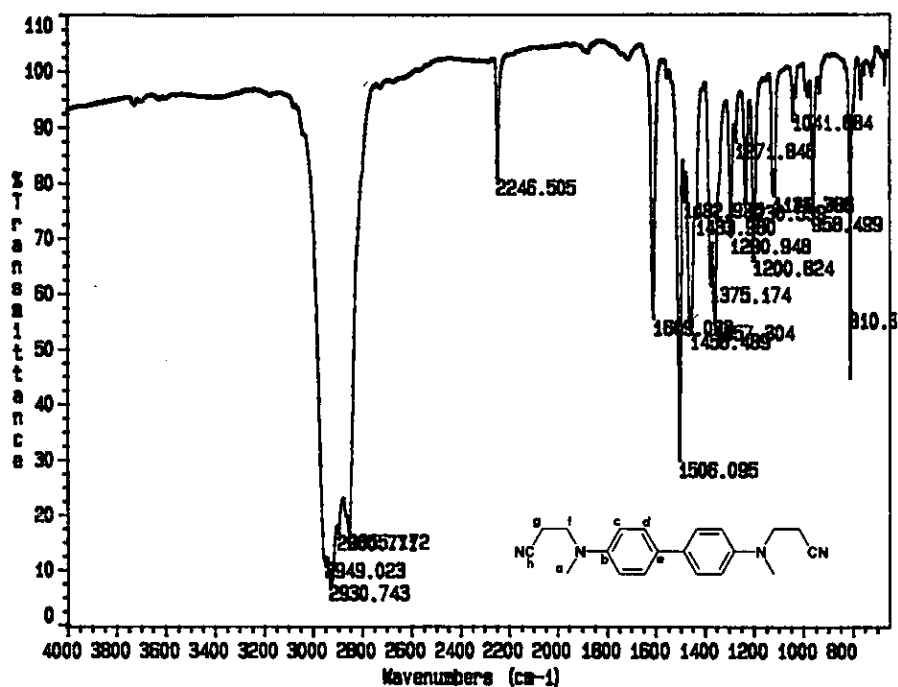


Figura 9. Calor de formación para los atropisómeros del compuesto VII

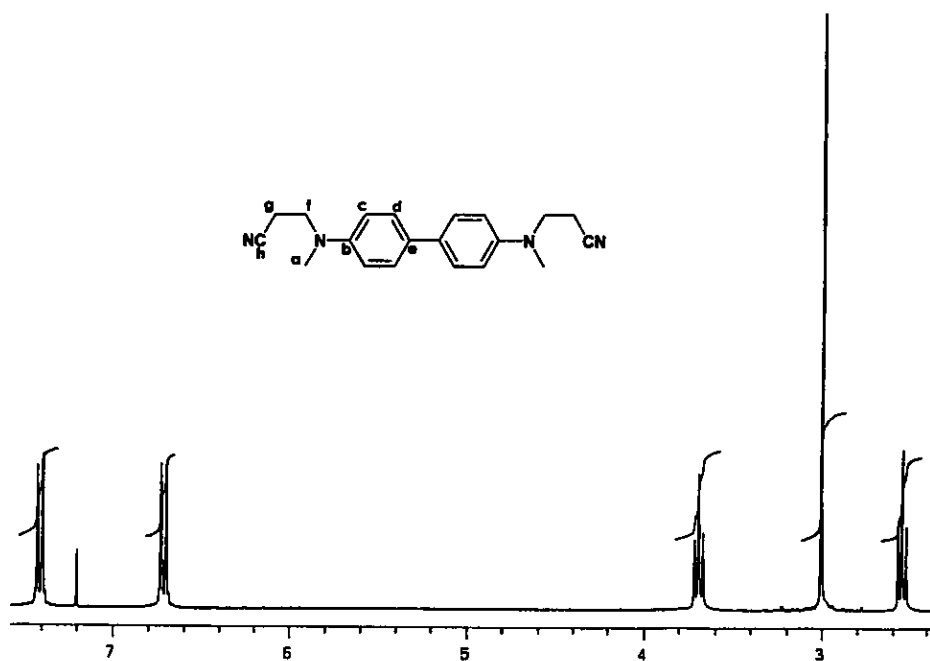
Como se ha observado, para que la reacción proceda es necesario la presencia de un grupo metilo en el sustrato a utilizar, además si la cadena alquílica no tiene sustituyentes, la reacción procede con muy buenos rendimientos, pero ¿Qué pasa cuando hay un sustituyente en dicha cadena? Para estudiar ésto, se realizó la reacción usando la *N*-(2-Cianoetil)-*N*-metilanilina, esta amina se sometió a irradiación de microondas durante 40 minutos en presencia de bentonita y ausencia de disolventes. Después de este tiempo, se purificó la reacción y se aislaron tres productos, un bifenilo VIII, un difenilmetano IX y un análogo de cristal violeta.

El compuesto VIII presenta en su espectro de masas un ion molecular en 318 m/z, además un pico base en m/z 278, para corroborar el peso encontrado se realizó un espectro de masas de alta resolución encontrándose una masa de 318.1844 y una composición elemental (C₂₀H₂₂N₄); en su espectro de infrarrojo (espectro 16) se observa una banda en 2246 cm⁻¹ característica del grupo nitrilo.



Espectro 16. Espectro de infrarrojo para el compuesto VIII

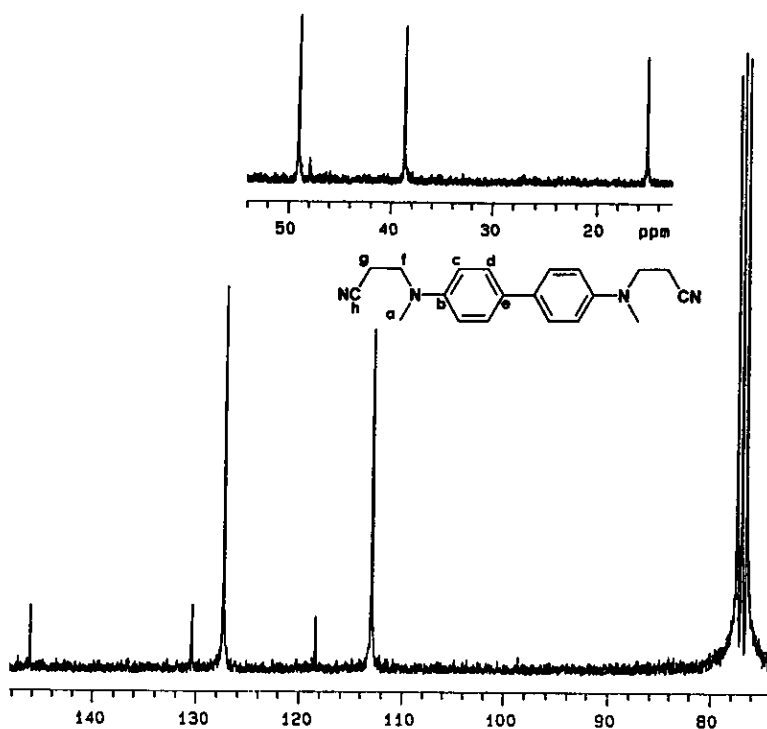
El espectro de RMN ¹H (espectro 17) para VIII, muestra dos señales triples en 2.58 y 3.72 ppm que se asignan a los hidrógenos de los metilenos unidos al nitrilo y a la amina respectivamente, además se aprecia un sistema AA'BB' que integra para los ocho hidrógenos aromáticos así como una señal simple en 3.04 ppm característica de los hidrógenos del grupo metilo unido a nitrógeno.



Espectro 17. Espectro de RMN ¹H para el compuesto VIII

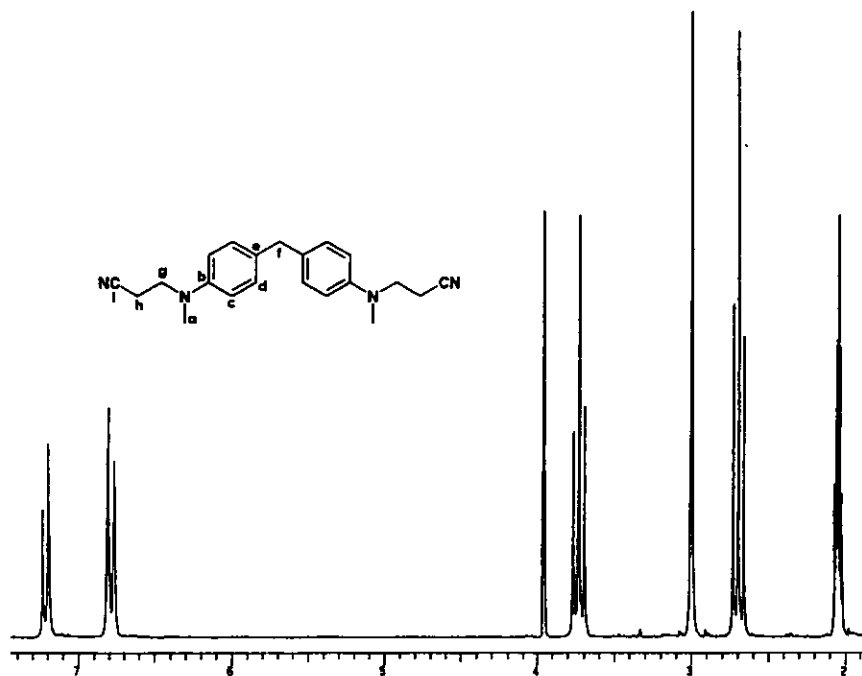
En el espectro de RMN ¹³C (espectro 18) se observa una señal en 119.2 ppm que es debida al átomo de carbono del grupo nitrilo además de ésta, otra señal importante es la que se encuentra 146.4 ppm y que corresponde al carbono *ipso* a la amina, para asignar correctamente los demás carbonos se realizó un experimento tipo DEPT, de esta forma se observó que la señal en 49.2 ppm es generada por el grupo metilo y la dos señales en 15.3 y 38.7 ppm son para los carbonos C_g y C_f respectivamente.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



Espectro 18. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto VIII

Con respecto al compuesto IX, su espectro de masas presenta un ion molecular en 332 unidades de relación masa carga y pico base en m/z 292 respectivamente; se realizó también un espectro de masas de alta resolución para este producto encontrándose una masa de 332.1996 y una composición elemental ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4$). El espectro de infrarrojo es muy similar al de VIII, la banda para el grupo nitrilo aparece en 2246 cm^{-1} , en cuanto al espectro de RMN ^1H (espectro 19) la señal que pertenece a los hidrógenos del metileno que une los dos anillos aromáticos se encuentra en 3.96 ppm, las demás señales se encuentran en desplazamientos muy parecidos con respecto a las del compuesto VIII.



Espectro 19. Espectro de RMN ¹H para el compuesto IX

Tocante al producto análogo de cristal que se obtiene de esta reacción, para determinar su estructura se realizaron todos los espectros necesarios, del análisis de ellos se determinó que éste tiene la misma estructura que el compuesto VII, incluso en la misma proporción de isómeros, este compuesto debe formarse por una fragmentación de la cadena alquímica que sustituye al nitrógeno, este fenómeno está bien documentado para compuestos aromáticos ramificados y es asociado al "tamaño" de la molécula.⁹²

En la tabla 6 se presentan los rendimientos para cada una de las reacciones descritas, éstos fueron determinados mediante el peso de los productos purificados y considerando el número de moles necesarios para su formación.

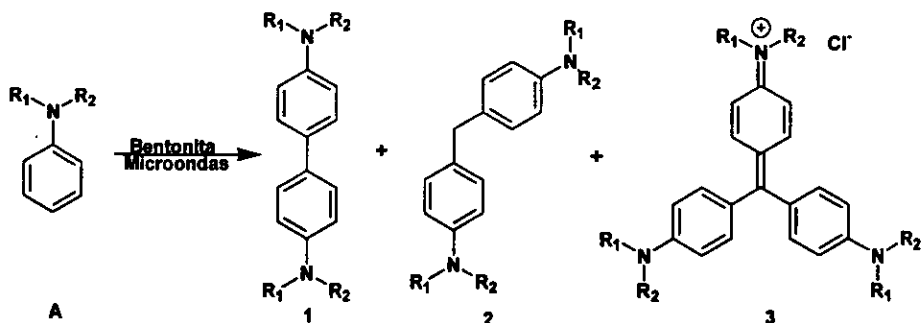


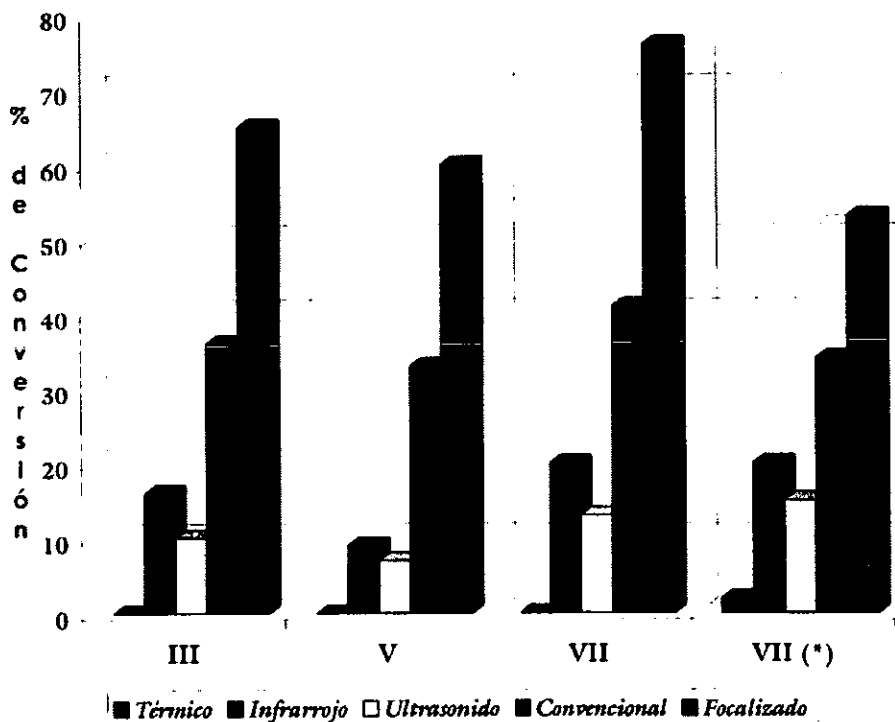
Tabla 6. Tiempos de reacción y rendimientos

Anilina		Tiempo Minutos	Rendimiento %		
-R ₁	-R ₂		1	2	3
-CH ₃	-CH ₃	25	19	34	36
		60	21	trazas	70
-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	40	-	37	50
		60	-	15	65
-CH ₃	-H	30	-	-	41
		55	-	-	72
-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CN	30	21	32	34 ^a
		75	22	trazas	56 ^a
-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	120	-	-	-

^a Se obtuvo el producto VII

De estos resultados se desprende que la reacción de obtención de análogos de cristal violeta, es reproducible en buenos rendimientos, además estos son altos si se comparan con los métodos encontrados en la literatura, donde los tiempos de reacción son mayores a las 24 horas y los rendimientos totales son menores al 45%, así mismo hay que considerar que nuestro objetivo fue la síntesis del colorante y no de los difenilmetanos y bifenilos.

Como en el caso de cristal violeta se realizó una comparación de su síntesis empleando microondas en horno convencional y los diferentes tipos de energía utilizados en síntesis orgánica (gráfica 4), ésto reveló que la mejor fuente de energía son las microondas cuando se utiliza un horno focalizado ya que los rendimientos aumentan casi al doble, además es importante destacar que la reacción no procede de forma apropiada con calentamiento convencional.



VII (*) corresponde a la reacción con N-(2-cianoetil)-N-metilnilina

Gráfica 4. Comparación de diferentes fuentes de energía para las reacciones estudiadas

En este punto es necesario mencionar que algunos autores^{17-18,93} han propuesto que la utilización de la energía de microondas proporciona un calentamiento intenso en tiempos cortos, además, este proceso se lleva a cabo desde el interior de la muestra hacia el exterior, a diferencia del calentamiento convencional en donde se lleva a cabo en sentido inverso, este hecho, aunado a las evidencias que se discutirán más adelante sobre la utilidad de pre-adsorber el sustrato en la arcilla, podrían explicar porque la reacción no procede favorablemente cuando se utiliza un baño de aceite o la mantilla como fuente de energía.

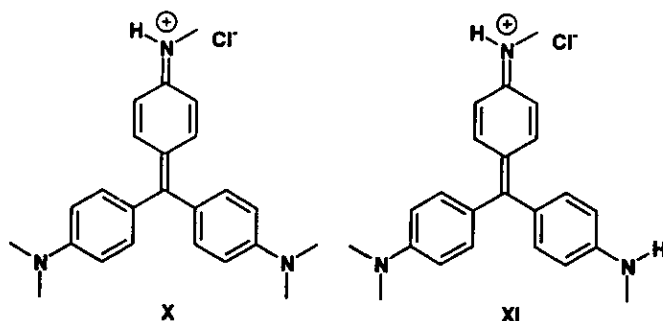
Por último, es importante puntualizar que las microondas generalmente se utilizan para optimizar los tiempos y rendimientos de una reacción conocida, sin embargo, en este trabajo se presenta uno de los pocos ejemplos en donde la transformación es promovida sólo por fuentes de energía no convencionales y no es una mejora de algún método que haya sido informado previamente en la literatura.

Mecanismo de Reacción

Una vez que se ha desarrollado el método de síntesis de análogos de cristal violeta salta a la vista una interrogante ¿Cual es la fuente del átomo de carbono central? Como se mencionó en los antecedentes todos los métodos de obtención de este tipo de colorantes se caracterizan por la forma en que se suministra este átomo de carbono. Con el propósito de comprender como es que se lleva a cabo este proceso, se repitió la reacción usando como sustrato la *N,N*-dimetilanilina a diferentes tiempos de reacción, observándose lo siguiente:

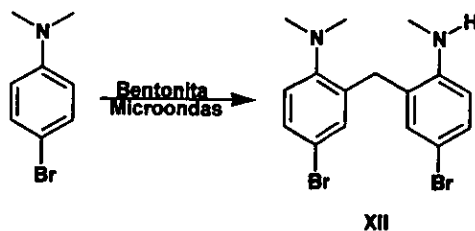
A los 10 minutos, se logró aislar tres productos de reacción, el bifenilo **I**, el difenilmetano **II**, y solo en trazas al cristal violeta **III**, a los 25 minutos se alcanzan los máximos porcentajes en que coexisten los tres productos en la mezcla (ver tabla 6), a los 40 minutos se observa la disminución del difenilmetano y el aumento en la concentración del cristal violeta, a los 60 minutos, se observa la desaparición total del difenilmetano y para el cristal violeta un rendimiento aproximado de 70%.

Después de este tiempo se observó la aparición de dos subproductos análogos de cristal violeta cuya estructura corresponde a los compuestos **X** y **XI** (esquema 11). Estos se identificaron mediante la comparación de sus tiempos de retención mediante HPLC contra muestras originales, aunado a esto, se determinó por cromatografía de gases la aparición después de 3 minutos de *N*-Metilanilina, por lo que al parecer **X** y **XI** son productos que se forman a partir de esta última.



Esquema 11

Como se ha mencionado la reacción no procede cuando se utiliza como sustrato la *N,N*-Dietilanilina, este hecho junto con los resultados a diferentes tiempos de reacción demuestra que el grupo metilo de la anilina tiene una gran importancia, dado que es la fuente del átomo de carbono central en la reacción, pero ¿Cómo es que se lleva a cabo esta transformación? Con el fin de estudiar ésto, se decidió bloquear la posición *para* en el anillo aromático de la amina con diferentes sustituyentes para de esta forma observar en primera instancia si la reacción procede y cuales son los productos de la misma. Se llevó a cabo la reacción en las condiciones descritas anteriormente, empleando como sustrato 4-Bromo-*N,N*-dimetilanilina, después de una hora, se purificó la mezcla obteniéndose un producto al que se le asignó la estructura **XII** con un rendimiento del 63% (esquema 12).



Esquema 12

El compuesto **XII** fue caracterizado por métodos espectroscópicos y su estructura fue confirmada mediante difracción de rayos-X de monocristal, como se puede ver en la figura 10 este compuesto posee en su estructura una orientación *syn*-paralela de las dos unidades de *p*-bromoanilina mono y dimetilada unidas por un grupo metileno, el ángulo entre los dos anillos aromáticos es de $111.9(8)^\circ$ valor que se desvía significativamente del esperado en un átomo de carbono metilénico (100.8°). Esta orientación está anclada por un puente de hidrógeno intramolecular entre los grupos amino secundario y terciario [H2... N1: $2.23(11)$ Å, y N2... N1: $3.118(14)$ Å, N2-H2... N1: $168(10)^\circ$], otro hecho importante acerca de la estructura es que la suma de los ángulos alrededor de los átomos de nitrógeno muestran claramente que el N1 tiene una hibridación sp^3 (suma = 339.8°) y el N2 una hibridación sp^2 (suma = 359.6°), este último tiene una fuerte interacción con el sistema aromático, lo que se pone de manifiesto por el acortamiento del enlace N2-C10 [N1-C1: $1.423(13)$ Å; N2-C10: $1.369(14)$ Å]

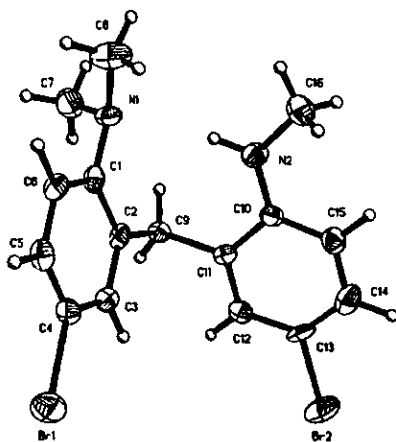
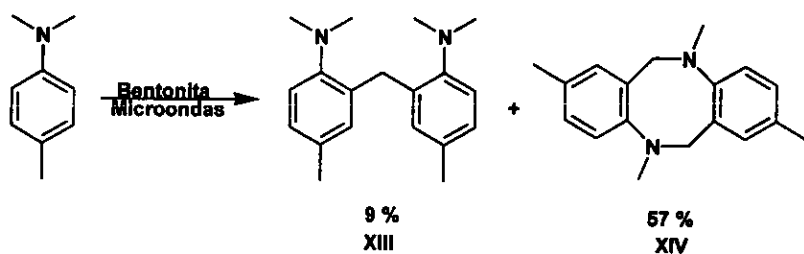


Figura 10. Estructura tipo ORTEP para el compuesto **XII**

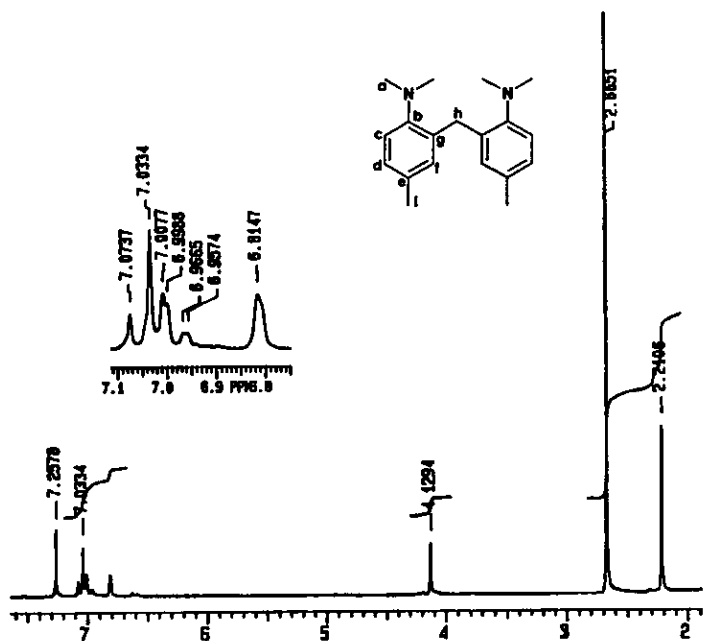
Es importante remarcar algunos puntos acerca del producto obtenido en esta reacción, el primero de ellos es la obtención de un difenilmetano en posición *orto* al grupo amino, ésto sugiere que la reacción procede mediante una sustitución electrofílica aromática, además se observa que el producto en cuestión posee un grupo amino terciario y uno secundario lo que refuerza la propuesta sobre quien es el donador del átomo de carbono central.

Con el fin de observar que sucede cuando se encuentra un grupo metilo en la posición *para* del anillo aromático, se repitió la reacción empleando como sustrato a la *N,N*-Dimetil-*p*-toluidina (esquema 13) en condiciones de ausencia de disolvente y utilizando a las microondas como fuente de energía, después de una hora se purificó la mezcla de reacción.



Esquema 13

El difenilmetano **XIII** muestra en su espectro de masas un ion molecular en 282 unidades de relación masa carga y en su espectro de RMN ^1H (espectro 20) se observan tres señales simples, entre las que destaca la que se encuentra en 4.12 ppm y que corresponde a los hidrógenos del metileno que une a los dos anillos aromáticos, además se aprecia una señal múltiple entre 6.81 y 7.07 ppm que integra para los seis hidrógenos aromáticos.

Espectro 20. Espectro de RMN ^1H para el compuesto XIII

La dibenzodiazocina XIV fue caracterizada por métodos espectroscópicos y su estructura fue confirmada mediante difracción de rayos-X. Como se puede observar en la figura 11, el compuesto XIV adopta una conformación torcida con un ángulo diedro de $48.8(1)^\circ$ entre los átomos N1, C10a, C6a y C6, esta disposición espacial difiere notablemente de la estructura conocida para el dibenzocicloocta-1,5-dieno,⁹⁴ pero es muy similar a la mostrada en el derivado dibromado del *cis,cis*-cicloocta-1,5-dieno;⁹⁵ otra característica estructural es el acortamiento del enlace $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-N}$ con respecto al enlace $\text{C}_{\text{sp}3}\text{-N}$ [C10a-N11 = 1.393(4) Å; C16-N11 = 1.446(4) Å] debido probablemente a la interacción del par de electrones del nitrógeno con el anillo aromático.

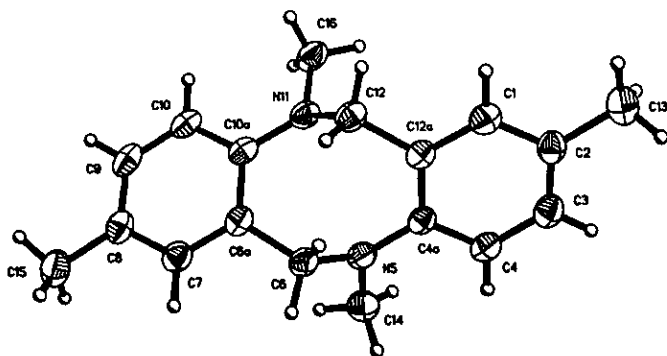
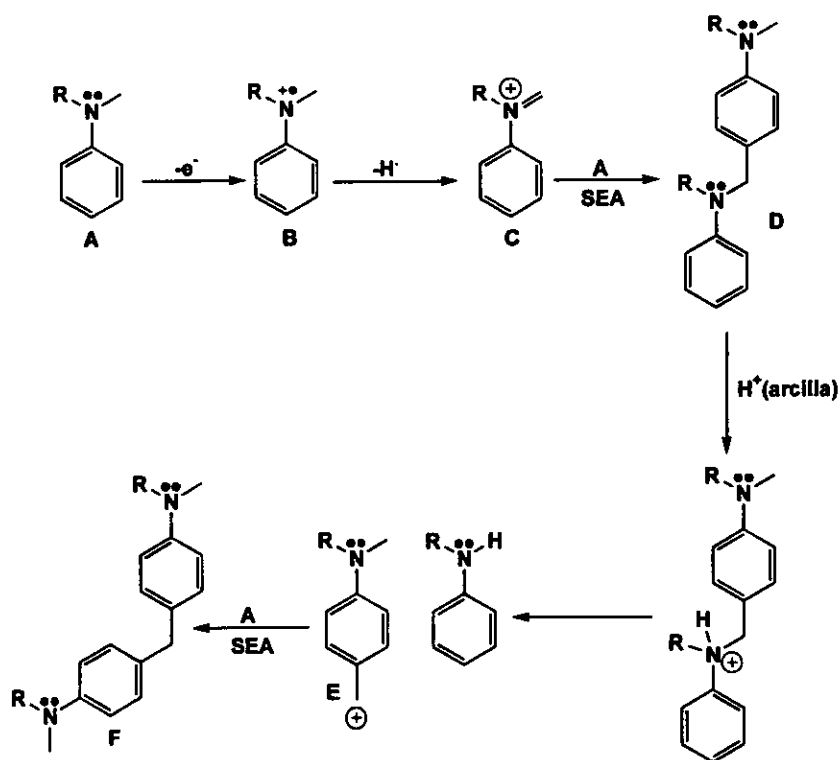


Figura 11. Estructura tipo ORTEP para el compuesto XIV

De la reacción anterior destacan dos hechos importantes, el primero es que se obtiene un difenilmetano análogo al obtenido a partir de la 4-Bromo-*N,N*-dimetilanilina, solo que en este caso es el producto minoritario y no se observa el producto desalquilado, el otro y tal vez el más importante es que el producto XIV pone de manifiesto la activación del grupo metilo en la amina de partida obteniéndose la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, es de esperarse además que el arreglo estructural que presenta este compuesto sea parecido a algún intermediario en nuestra reacción.

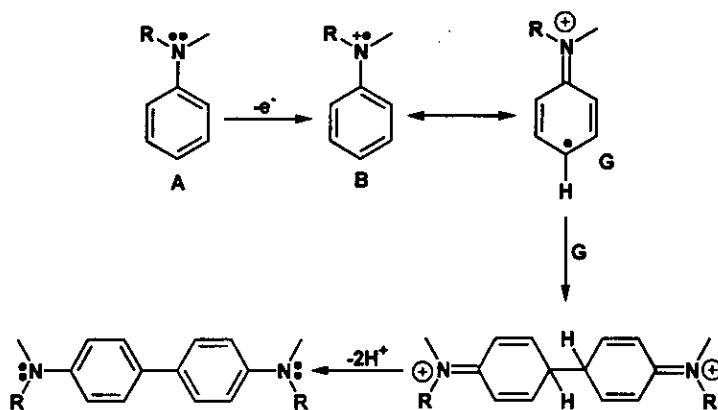
Con los resultados y observaciones anteriores y considerando las diferentes propuestas existentes en la literatura sobre la desalquilación de aminas, es posible proponer un mecanismo de reacción coherente con los diferentes productos de reacción obtenidos en nuestro estudio. En el esquema 14 se presenta el mecanismo de reacción para la obtención de los difenilmetanos.



Esquema 14

Como puede verse en este mecanismo se propone primero la oxidación de la alquilanilina al radical catión **B**. La existencia de este tipo de radicales está bien documentada, la mayoría de los estudios acerca de ellos se debe a que existen de forma estable como cofactores esenciales en algunas metaloproteínas;⁹⁶ de las muchas formas en que son generados destacan por su facilidad los métodos electroquímicos,⁹⁷ además una vez generados pueden ser estabilizados utilizando metales de transición⁹⁸ como cobalto o manganeso. Este radical catión ha sido propuesto en diferentes ocasiones como intermediario en la reacción de desalquilación de dimetilánilina, para su formación se han utilizado como oxidantes al ácido nítrico⁹⁹ o diferentes complejos de hierro.¹⁰⁰

La presencia de este radical catión se pone de manifiesto en la formación del bifenilo (esquema 15), este proceso debe ocurrir a través del acoplamiento de dos radicales libres, generados mediante estructuras resonantes a partir del radical catión **B**, este tipo de transformaciones ha sido informado previamente en la literatura y en nuestro caso particular es una evidencia de la existencia de este radical catión.



Esquema 15

El radical catión **B**, generalmente se transforma en el catión **C** mediante la pérdida de un átomo de hidrogeno,¹⁰¹⁻¹⁰² una vez formado dicho intermediario reacciona mediante una sustitución electrofílica aromática (SEA) para formar el compuesto **D**.

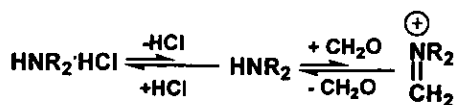
En adición a la anterior, existe otra propuesta sobre la formación del intermediario **C** (este intermediario ya había sido propuesto previamente en la oxidación de aminas¹⁰³), ésta es tomada de la reacción de Polonovski,¹⁰⁴ en donde el catión se forma a partir de un *N*-óxido.¹⁰⁵

Para poder descartar o apoyar la última propuesta, se decidió realizar la reacción empleando como sustrato al *N*-óxido de la *N,N*-dimetilalanilina, en este caso no se observó la formación de los productos esperados, apoyando entonces la existencia del radical catión **B**.

Aunado a lo anterior, se realizó la reacción empleando como sustratos *N*-Metilacetanilida y *N*-metilformanilida, en ninguno de los casos se encontraron resultados positivos, esto es de esperarse dado que el grupo amida comúnmente es utilizado para proteger aminas, lo que demuestra que la reacción procede a través de la oxidación de dicho grupo funcional.

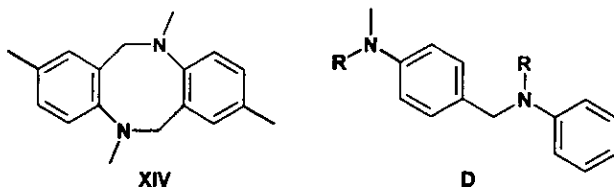
Otra de las posibilidades exploradas en la obtención del difenilmetano, esta basada en la formación *in situ* de formaldehído a partir del ion imonio **C**, esta posibilidad debe ser considerada debido a que las sales de imonio son higroscópicas y sensibles a la humedad¹⁰⁶ por lo que bajo las condiciones de reacción es probable que ocurra una hidrólisis de éstas (esquema 16).

Como se describió en los antecedentes, una de las formas para obtener difenilmetanos es utilizando formaldehído y catálisis ácida; se repitió la reacción adicionando a la mezcla un exceso de formaldehído, esperando observar que la reacción se acelere, sin embargo esta procede en los mismos tiempos de reacción y sin variación en el rendimiento, además se aisló como producto de reacción al trioxano, esto no es sorprendente dado que la formación de este tipo de heterociclos utilizando bentonita como catalizador ha sido informado previamente por C. Alvarez y colaboradores.¹⁰⁷



Esquema 16

Los resultados anteriores muestran, que en la reacción no se genera formaldehído, dado que en ninguna de las reacciones estudiadas se encontró evidencias de la formación de trioxano, además la obtención del compuesto XIV pone de manifiesto la existencia del intermediario D, cabe destacar que ambos compuestos poseen la misma conectividad de átomos como puede verse en el esquema 17.



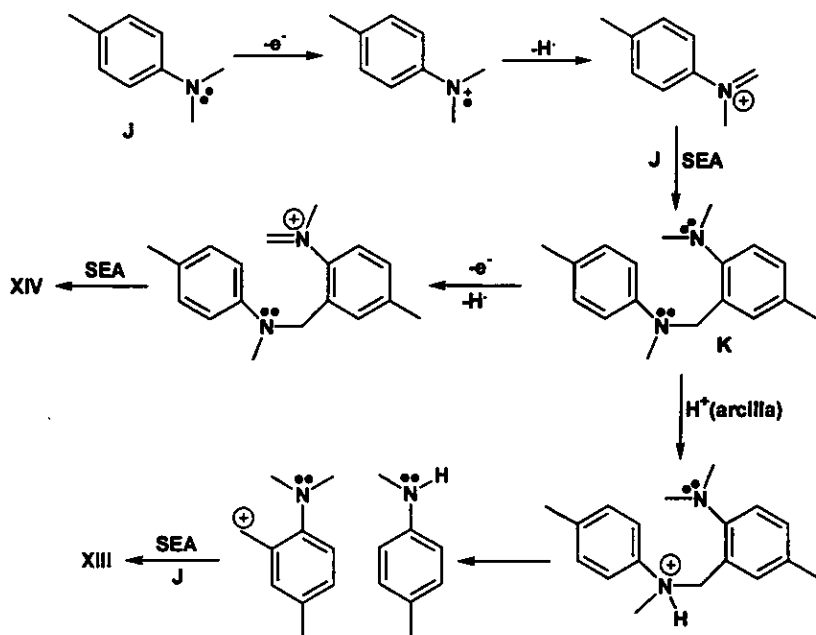
Esquema 17

Una vez formado el intermediario D, éste se protona (las montmorillonitas proporcionan acidez cercana a los ácidos nítrico y sulfúrico¹⁰⁸) generando un ion amonio, el cual para estabilizarse se fragmenta en la amina desalquilada y el carbocatión bencílico E, éste último reacciona con otra unidad de la anilina de partida A mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática (SEA), obteniéndose de esta forma el difenilmetano F.

Para poner de manifiesto la participación de la acidez inherente a la arcilla en la transformación, se preparó una suspensión de bentonita en agua en una relación peso/volumen 1:1, el pH fue determinado de manera cualitativa (pH \approx 1.5) para posteriormente adicionar una solución de NaOH al 10% hasta llegar a pH de 7. La arcilla se recuperó por filtración y se seco a 110 °C, con ésta última se repitió la reacción utilizando como sustrato *N,N*-dimetilánilina en la condiciones antes descritas, encontrándose que el rendimiento para la formación de cristal violeta disminuye drásticamente, esto demuestra la importancia de la acidez de la bentonita en la fragmentación del intermediario **D**.

La formación de los compuestos **XIII** y **XIV** (esquema 12) procede entonces mediante la activación del grupo metilo para generar un ion imonio análogo al intermediario **C** (esquema 18), el cual mediante una SEA se une al anillo aromático de otra anilina formándose un nuevo enlace C-C, el intermediario **K** puede reaccionar de dos formas, la ruta mayoritaria es la oxidación de la otra amina para generar un nuevo imonio, que reacciona con el otro anillo aromático formando el ciclo de ocho miembros mediante un cierre de tipo *8-endo-trigonal*.¹⁰⁹

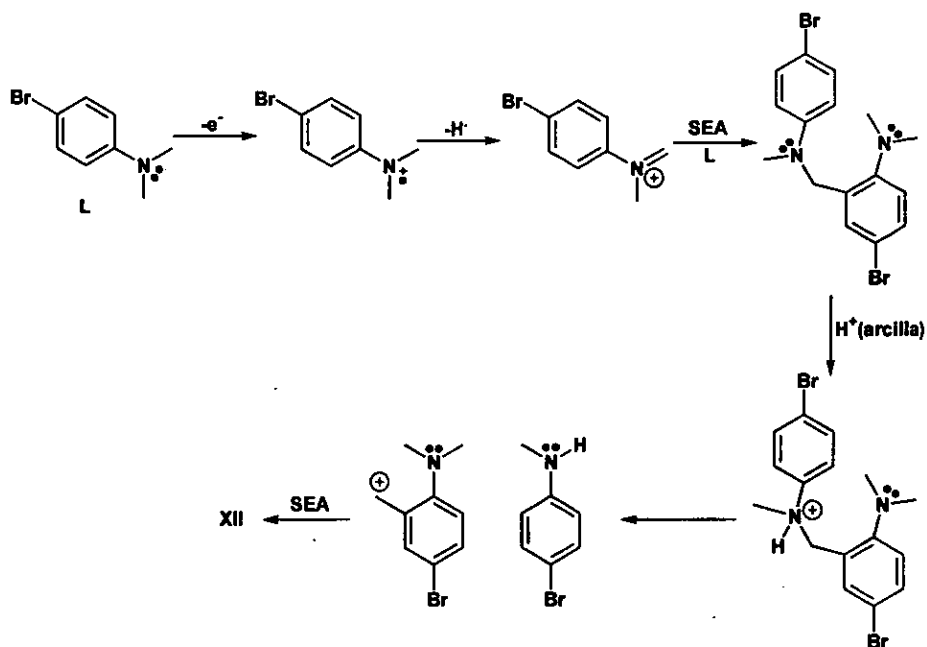
La obtención de diazocinas empleando este tipo anillación, ha sido realizada por Meth-Cohn, a través de una formilación de Vilsmeier con una subsecuente migración sigmatrópica atribuida al "efecto *t*-amino",¹¹⁰ este autor manifiesta en su trabajo que el cierre del anillo solo procede cuando existe un grupo metoxi o metilo en posición *para*, pero no da ninguna explicación de este fenómeno.¹¹¹



Esquema 18

Con respecto a la otra ruta planteada en el esquema 18, ésta procede por la fragmentación del intermediario **K** promovida por los sitios ácidos de la arcilla para generar un carbocatión bencílico que reacciona con otra unidad de amina para formar **XIII**.

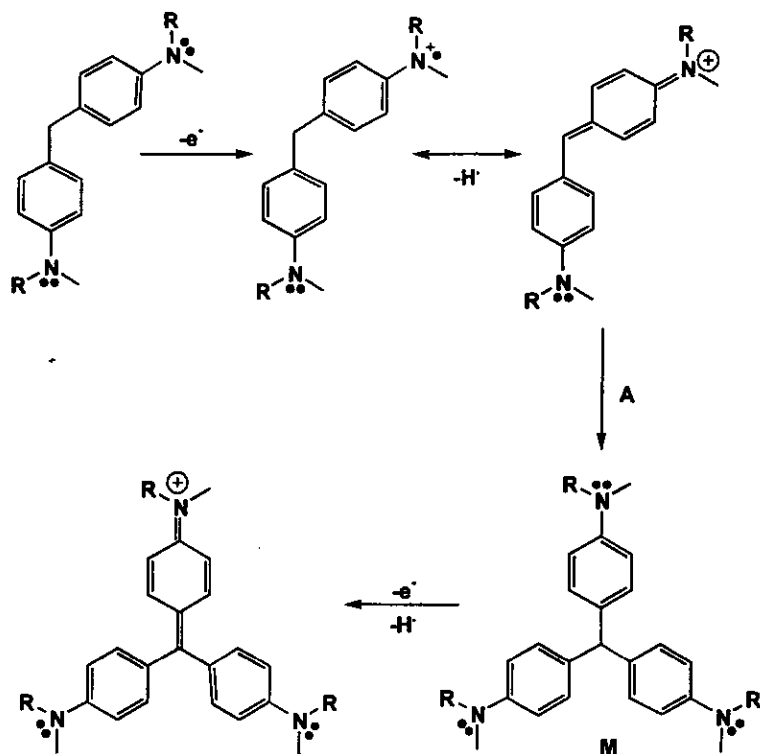
Debido a lo anterior, se puede esperar la formación del compuesto **XII** en una forma análoga, con la diferencia que en el último paso, el carbocatión bencílico reacciona con una unidad de la amina desalquilada en lugar de la materia prima (esquema 19).



Esquema 19

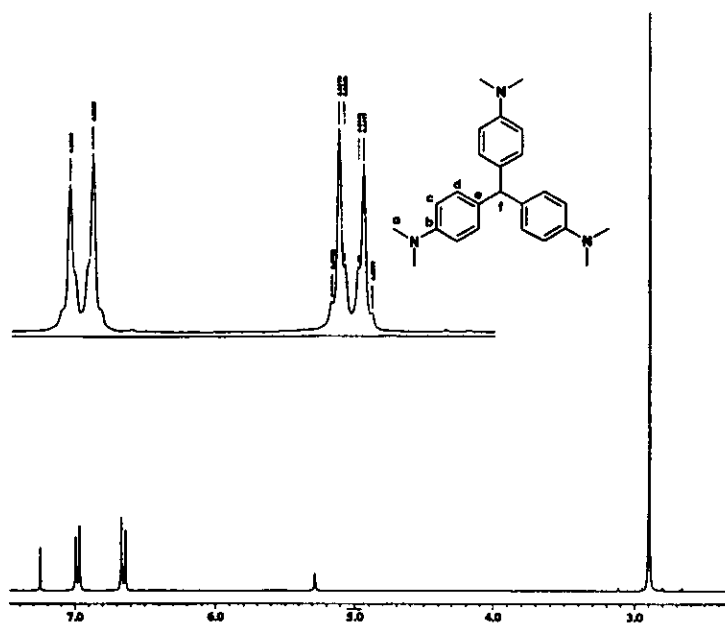
Otro hecho que apoya la reacción de sustitución electrofílica aromática es la obtención de los difenilmetanos en posición *orto* cuando la posición *para* esta bloqueada. Para tener mas argumentos que apoyen este mecanismo se hicieron reacciones con anilinas que poseen sustituyentes electroattractores en el anillo bencénico [4-Nitro y 4-nitroso-*N,N*-dimetilamino, ácido 3-(*N,N*-dimetilamino) y 4-(*N,N*-dimetilamino) benzoico] en ninguno de estos casos se obtuvieron resultados favorables como era de esperarse.

Una vez discutida la formación de los difenilmetanos, estamos en condiciones de proponer un mecanismo para la obtención de los colorantes trifenilmetanos (esquema 20).



Esquema 20

Considerando al difenilmetano como un intermediario estable, la reacción procede mediante su oxidación en forma análoga a lo expuesto en los párrafos anteriores, dando lugar al correspondiente radical catión, que a su vez se transforma en un ion imonio, este catión mediante una sustitución electrofílica aromática genera la leucobase **M** del colorante. Para poder demostrar la validez de este mecanismo, se realizó la síntesis de la leucobase de cristal violeta **XV** mediante una reducción del colorante con borohidruro de sodio, dicho compuesto se caracterizó utilizando las técnicas espectroscópicas convencionales, destacándose la RMN ^1H (espectro 22), en donde se observa la presencia de una señal simple en 5.28 ppm que corresponde al hidrogeno del átomo de carbono central.



Espectro 21. Espectro de RMN ¹H para el compuesto XV

El compuesto XV se sometió a irradiación de microondas en presencia de bentonita durante tres minutos, después de este tiempo se observó la oxidación total de la leucobase, obteniéndose cristal violeta con un rendimiento mayor al 98%, este hecho demuestra que en cuanto se forma la leucobase en el seno de la reacción, se transforma inmediatamente, debido a esto, no pudo ser aislada en ninguno de los experimentos.

Por otro lado, cuando se hace reaccionar la base de Michler II (esquema 6) en las condiciones descritas, la reacción no procede, sin embargo cuando se adiciona a la reacción *N,N*-Dimetilaniлина, y se irradia con microondas por espacio de 15 minutos se obtiene al cristal violeta con un rendimiento de 65%, este resultado revela que los difenilmetanos son intermediarios avanzados en la síntesis de análogos de cristal violeta.

En las páginas anteriores, se examinó la propuesta de un mecanismo de reacción para la transformación de metilanilinas apoyada en evidencias experimentales, tales como el aislamiento de intermediarios estables, bloqueo de los sitios reactivos, etc., sin embargo no se ha discutido hasta el momento cual es el agente oxidante en la reacción, la primera propuesta que viene a la mente es la posibilidad de la oxidación de los sustratos por la presencia de oxígeno, cuando se repite el procedimiento purgando el sistema con nitrógeno y utilizando un horno de microondas focalizado se observa que los tiempos y rendimientos de reacción no se modifican, por lo tanto el oxígeno no es responsable de la oxidación.

Ante estas evidencias, es factible considerar que el responsable directo del proceso oxidativo es la arcilla por si misma, tomando en cuenta que no se agregan otro tipo de reactivos en la mezcla de reacción. En este contexto hay que recordar que la arcilla contiene un conjunto de óxidos metálicos que pueden en un momento dado funcionar como oxidantes para algunos sustratos. Se ha demostrado que las montmorillonitas son capaces de realizar reacciones de transferencia electrónica, es decir que pueden aceptar o donar electrones en una reacción de oxido reducción.¹¹² Se ha informado también, que esta transferencia puede ser atribuida a diferentes especies de hierro que coexisten en la arcilla,¹¹³ estas especies pueden ser consideradas como un par redox (Fe^{2+}/Fe^{3+}) cuyo potencial de oxidación es lo suficientemente fuerte para llevar a cabo la formación de un radical catión a partir de las aminas empleadas. En apoyo a esto, algunos autores han realizado estudios electroquímicos para determinar el potencial de oxido-reducción para diferentes anilinas,¹¹⁴ encontrándose que estos dependen en gran medida del medio en que se encuentren.¹¹⁵

Con el propósito de demostrar que las sales metálicas contenidas en la arcilla son las responsables del proceso de oxidación, se soportó en alúmina neutra y en eventos separados, Nitrato de Cobre (II), Sulfato de Hierro (III), Sulfato de Hierro (II), Cloruro de aluminio (III) y Cloruro de Zinc (II), con estos soportes se llevaron a cabo experimentos utilizando como sustrato la *N,N*-dimetilaniлина en condiciones ácidas y solo se obtuvo cristal violeta en rendimientos del orden del 5% cuando se utilizaron los soportes que contenían sales de hierro y cobre. Estas pruebas ponen de manifiesto el papel que tienen los óxidos metálicos en la reacción, sin dejar de lado la importancia de la arcilla *per se*.

Por otro lado, las características estructurales de la bentonita^{14,15} permiten que la reacción pueda ocurrir en la superficie de la arcilla o bien en el espacio interlaminar. Para discernir en que parte de ésta se lleva a cabo la reacción, se realizaron estudios de fluorescencia de rayos-X antes y después de la síntesis, observándose que el porcentaje de los óxidos metálicos disminuye, como se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Concentración de algunos óxidos metálicos presentes en la arcilla

Componente	Cantidad (ppm)	
	Inicial	Final
Fe_2O_3^a	5.0	3.7
Al_2O_3^a	12.7	9.3
V	282	126
Cr	74	50
Cu	20	16
Ni	25	23
Zn	81	72

^a En estos dos casos se reportan los porcentajes

Rytwo y colaboradores, han estudiado la absorción de cationes orgánicos divalentes¹¹⁶ y monovalentes¹¹⁷ incluido el cristal violeta en montmorillonitas, de esta forma observan que este proceso depende en gran medida del intercambio catiónico,¹¹⁸ encontrando una disminución en la cantidad de metales en la interfase por desplazamiento de los cationes inorgánicos al absorberse los orgánicos. Con estos resultados se puede inferir que la disminución en la concentración de metales en la arcilla al terminar la reacción, se debe a que esta se lleva a cabo en el espacio interlamilar.

Para apoyar esta propuesta, se realizó la reacción empleando diferentes disolventes (*n*-hexano, metanol, acetónitrilo, benceno y xileno) y como fuente de energía a las microondas, como resultado de estas pruebas se determinó que la reacción no procede bajo estas condiciones, por lo tanto ésta depende de la correcta absorción del sustrato en la arcilla.

Para corroborar lo anterior, se llevó a cabo la reacción utilizando como sustrato la *N,N*-Dimetilalanilina en ausencia de disolvente pero soportando la materia prima en la bentonita. Como resultado de esto se observó que la reacción procede mas limpiamente, es decir, se forman menos subproductos. Cuando la materia prima no se soporta, el calentamiento debe ser paulatino y no debe sobrepasar los 105 °C, si esto ocurre, se forman muchos subproductos y como consecuencia la mezcla de reacción es difícil de purificar. Por otro lado, con el soporte previo se puede calentar de forma brusca y la reacción de todas formas procede limpiamente.

En resumen, las evidencias experimentales analizadas en este trabajo muestran que la reacción de obtención de análogos de cristal violeta procede mediante la oxidación de Metilanilinas en buenos rendimientos. El mecanismo por el cual se lleva a cabo esta transformación involucra la presencia de intermediarios que fueron en su mayoría atrapados o evidenciados. Adicionalmente, se demostró que la arcilla funge como agente oxidante y medio de reacción además de estabilizar intermediarios reactivos que en otras condiciones generarían otro tipo de productos.

CONCLUSIONES

Se desarrolló un nuevo método de síntesis de análogos de cristal violeta, utilizando una bentonita mexicana, irradiación de microondas y condiciones de ausencia de disolvente, el cual procede en buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción.

Se propuso un mecanismo de reacción coherente con los productos obtenidos y basando en evidencias experimentales, lográndose atrapar o evidenciar a la mayoría de los intermediarios de reacción mediante el bloqueo de las posiciones clave en el anillo aromático ó el estudio de los subproductos de la reacción.

Se puso de manifiesto el poder oxidante de la arcilla por si misma, dado que no se agrega a la reacción ninguno de los agentes oxidantes comunes en química orgánica, debido a esto se puede destacar la importancia que tiene la bentonita dado que puede utilizarse como medio de reacción, catalizador ó como agente oxidante de ciertos sustratos.

Se demostró que los colorantes trifenilmetanos existen en disolución como una mezcla de atropisómeros. Es importante destacar que aunque muchos autores proponen la existencia de isómeros para este tipo de compuestos, estos no habían sido evidenciados mediante resonancia magnética nuclear.

En este trabajo se presenta uno de los pocos ejemplos en la literatura en donde la reacción no procede empleando los métodos convencionales de calentamiento, dado que para que la reacción proceda se requiere del empleo de las microondas, o alguna otra fuente de energía no convencional.

La reacción procede de una forma rápida y limpia cuando se utiliza irradiación de microondas como fuente de energía, destacándose que los mejores rendimientos se obtienen cuando se utiliza un horno de microondas focalizado al poder controlar algunos de los factores que afectan la reacción química (temperatura, agitación, etc.)

Se demostró que la reacción es reproducible en buenos rendimientos, además al probar diferentes sistemas inorgánicos para la reacción, se observó que utilizando la bentonita se obtienen los mismos resultados que con la Montmorillonita K10 (Aldrich), además el bajo costo comercial de la arcilla mexicana (TAFF) (comparado con la montmorillonita K10) hace atractivo su empleo en síntesis orgánica.

Se comprobó que la bentonita empleada puede ser reutilizable. Esto aunado al no empleo de disolventes como medio de reacción permite reducir considerablemente la cantidad de desechos tóxicos que se generan en una transformación química.

Se desarrollaron dos nuevos métodos de purificación para colorantes trifenilmetanos, basados en las propiedades físicas de ellos, estos métodos cromatográficos permiten purificar cantidades adecuadas de compuesto (cerca de un gramo) con una pureza mayor al 99%.

REFERENCIAS

- ¹ *Akt. – Ges. Fur Chemiewerte, Br. Pat.*, **1924**, 231, 901; *Chem. Abstr.*, **1925**, 19, 3571
- ² R. Geyde, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Lamberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 279
- ³ J. O. Metzger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 2975
- ⁴ P. T. Anastas, T. C. Williamson, “*Green Chemistry, Designing Chemistry for the Enviroment*”, ACS, Washington DC, **1996**, pp. 1-17
- ⁵ K. Tanaka, F. Toda, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1025
- ⁶ G. Kaupp, J. Schmeyers, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5494
- ⁷ J. H. Clark, “*Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents*”, VCH, New York, **1994**
- ⁸ A. B. Searle, *Refractory Materials*, Griffin, Londres, **1924**, 55
- ⁹ W. C. Knight, *Eng, Mining J.*, **1898**, 66, 491
- ¹⁰ C. S. Ross, E. V. Sannon, *J. Am. Ceram. Soc.*, **1926**, 9, 77
- ¹¹ P. C. Wright, *J. Geol. Soc.*, **1968**, 15, 347
- ¹² R. E. Grim, “*Clay Mineralogy*”, 2nd Ed., McGraw Hill, New York, **1968**, 139
- ¹³ J. M. Dominguez , A. Montoya, L. P. Galan, L. A. Gomez, O. Guzman, I. Shiffer, *Rev. del Instituto Mexicano del Petróleo*, **1991**, 23, 52
- ¹⁴ J. G. Penieres Carrillo, “*Síntesis de Compuestos Heterocíclicos Asistida por una Arcilla Bentonítica en Ausencia de Disolventes*”, Tesis de Doctorado, Facultad de Química UNAM, **1999**
- ¹⁵ R. Miranda Ruvalcaba, “*Aportaciones a la Química Orgánica Empleando Tonsil, una Arcilla Bentonítica, como Catalizador*”, Tesis de Doctorado, Facultad de Química UNAM, **2000**
- ¹⁶ H. M. Kingston, S. J. Haswell, “*Microwave-Enhanced Chemistry. Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*”, ACS, Washington DC, **1997**, pp. 153
- ¹⁷ D. M. P. Mingos, *Res. Chem. Intermed.*, **1994**, 20, 85

-
- ¹⁸ M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today*, **2001**, *6*, 406
- ¹⁹ Ver: <http://www-ang.kfunigraz.ac.at/~kappeco/microwave.htm>
- ²⁰ K. Bäckbro, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 898
- ²¹ I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10*, 1983
- ²² A. P. Combs, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1623
- ²³ D. F. Duxbury, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 381
- ²⁴ D. F. Duxbury, *Dyes and Pigments*, **1994**, *25*, 131
- ²⁵ Q. Cao, Z. Hu, Z. Li, J. Woang, Q. Xu, *Analyst*, **1998**, *123*, 695
- ²⁶ L. L. Schramm, *Can. J. Chem.*, **1997**, *75*, 1868
- ²⁷ M. S. Baptista, G. L. Indig, *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 4678
- ²⁸ A. I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", 3rd Ed., Longmans, Londres, **1961**, pp. 982, 987
- ²⁹ D. F. Othmer, "Encyclopedia of Chemical Technology", 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, **1983**, *23*, pp. 399-402
- ³⁰ S. G. R. Guinot, J. D. Hepworth, M. Wainwright, *Dyes and Pigments*, **1999**, 151
- ³¹ D. F. Taber, R. P. Meagley, D. Suplee, *J. Chem. Educ.*, **1996**, 259
- ³² H. Zollinger, "Color Chemistry. Synthesis, Properties and Applications of Organic dyes And Pigments", VCH, New York, **1987**, pp. 1-41, 59-72
- ³³ L. Horner, H. Brügeman, K. H. Knapp, *Ann.*, **1959**, 626, 1
- ³⁴ G. Sosnovski, N. C. Yang, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 829
- ³⁵ J. I. G. Cadogan, D. H. Hey, W. A. Sanderson, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3203
- ³⁶ J. Barluenga, P. J. Campos, M. A. Roy, G. Ascencio, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1420
- ³⁷ T. Sakakibara, S. Karasumaru, I. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6417
- ³⁸ C. C. Yin, A. J. Deming, *J. Organometal. Chem.*, **1978**, *144*, 351
- ³⁹ A. R. Katritzky, X. Lang, J. N. Lam, *Synthesis*, **1990**, 341
- ⁴⁰ E. F. Pratt, R. K. Preston, J. D. Drapper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 1367

- ⁴¹ A. Burmester, H. B. Stegman, *Synthesis*, **1981**, 125
- ⁴² S. G. R. Ginot, J. D. Hepworth, M. Wainwright, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 297
- ⁴³ R. Muthyala, A. R. Katritzky, X. Lan, *Dyes and Pigments*, **1994**, 25, 303
- ⁴⁴ G. M. Sheldrick, Programa de refinamiento de estructuras cristalinas SHELXL-97, Universidad de Göttingen, Alemania, 1997
- ⁴⁵ "The Colour Index", 3rd Ed. Soc. Dyers & colourists, Bradford, **1992**.
- ⁴⁶ R. Belcher, A. J. Nutten, W. I. Stephen, "Scheme of Qualitative Inorganic Analysis", Knigh Ltd., Birmingham, 1973, pp. 29-45
- ⁴⁷ H. Sato, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1965**, 38, 1719
- ⁴⁸ F. Matysik, *J. Chromatogr. A*, **1998**, 802, 349
- ⁴⁹ H. Gaenshirt, D. Waldi, E. Sthal, "Thin Layer Chromatography", Academic Press, New York, **1965**, pp. 347-348
- ⁵⁰ H. L. Dobres, W. A. Moats, *Stain Technol.*, **1968**, 43, 27
- ⁵¹ M. T. Ball, B. Morjaria, A. I. Motara, P. M. O'Boyle, E. J. Russell, J. K. Sudgen, *Dyes and Pigments*, **1998**, 36, 223.
- ⁵² L. G. Rushing, M. C. Bowman, *J. Chromatogr. Sci.*, **1980**, 18, 224
- ⁵³ H. C. Thompson Jr., L. G. Rushing, T. Gehring, R. Lochmann, *J. Chromatogr. B*, **1999**, 723, 287
- ⁵⁴ L. G. Rushing, H. C. Thompson Jr., *J. Chromatogr. A*, **1997**, 688, 325
- ⁵⁵ C. Scarpi, F. Ninci, M. Centini, C. Anselmi, *J. Chromatogr. A*, **1998**, 796, 319
- ⁵⁶ L. G. Rushing, E. B. Hansen Jr., *J. Chromatogr. B*, **1997**, 700, 223
- ⁵⁷ S. B. Turnipseed, J. E. Roybal, H. S. Rupp, J. A. Hurlbut, A. R. Long, *J. Chromatogr. B*, **1995**, 670, 55
- ⁵⁸ El precio actual de la bentonita mexicana es cercano a los 0.35 dólares americanos por kilogramo y para la montmorillonita K-10 distribuida por Aldrich es de 25.70 dólares americanos

- ⁵⁹ R. S. Varma, *Green Chem.*, **1999**, 45
- ⁶⁰ R. Camarena, A. C. Cano, F. Delgado, N. Zuñiga, C. Alvarez, *Tet. Lett.*, **1993**, 34, 6857
- ⁶¹ G. Penieres, A. Flores, G. Mendoza, J. M. Acevez, C. Alvarez, *Heterocyclic Commun.*, **1997**, 3, 507
- ⁶² K. S. Suslick, *Science*, **1990**, 247, 1439
- ⁶³ J. Lindley, T. Mason, *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 275
- ⁶⁴ J. L. Luche, C. Einhorn, J. Einhorn, J. V. Sinisterra, *Tet. Lett.*, **1990**, 31, 4129
- ⁶⁵ A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Bollet, P. Jacquault, D. Mathé, *Synthesis*, **1998**, 1213
- ⁶⁶ L. M. Harwood, T. D. W. Claridge, "Introduction to Organic Spectroscopy", Oxford University Press, Oxford, **1997**, p. 75-77
- ⁶⁷ G. N. Lewis, T. T. Magel, D. Lipkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 1774
- ⁶⁸ H. B. Lueck, J. L. McHale, W. D. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 342
- ⁶⁹ Y. Maruyama, M. Ishikawa, H. Satozono, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6257
- ⁷⁰ A. H. Gomes de Mezquita, C. H. MacGillavry, K. Eriks, *Acta Cryst.*, **1965**, 18, 437
- ⁷¹ C. A. Mitchell, S. Lovell, K. Thomas, P. Savickas, B. Kahr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1021
- ⁷² S. Lovell, B. J. Marquardt, B. Kahr, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2241
- ⁷³ W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **1896**, 69, 596
- ⁷⁴ R. Nietzki, *Chem. Ber.*, **1896**, 29, 1442
- ⁷⁵ L. I. Proevska, I. G. Pojarlieff, *Dyes and Pigments*, **1998**, 36, 177
- ⁷⁶ J. Lye, H. S. Freeman, M. E. Mason, P. Singh, *Dyes and Pigments*, **1999**, 42, 107
- ⁷⁷ M. Ishikawa, Y. Murayama, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 219, 416
- ⁷⁸ A. C. Bhasikuttan, L. V. Shastri, A. V. Sapre, *Radiat. Phys. Chem.* **1997**, 49, 35

- ⁷⁹ Y. M. A. Naguib, C. Steel, M. A. Young, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **2001**, *141*, 33
- ⁸⁰ L. Angeloni, G. Smulevich, M. P. Marzocchi, *J. Mol. Struct.*, **1980**, *61*, 331
- ⁸¹ J. F. Blount, P. Finocchiaro, D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7019
- ⁸² K. Mislow, *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 26
- ⁸³ D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1535
- ⁸⁴ PC Spartan Plus Ver. 1.5.2, Wavefunction Inc. **1998**
- ⁸⁵ J. J. P. Stewart, *J. Computational Chem.*, **1989**, *10*, 209
- ⁸⁶ L. L. Koh, K. Eriks, *Acta Cryst. B*, **1971**, *27*, 1405
- ⁸⁷ R. J. Kurland, I. I. Schuster, A. K. Colter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2279
- ⁸⁸ E. Ruch, W. Hässelbarth, *Theor. Chim. Acta*, **1973**, *29*, 259
- ⁸⁹ E. L. Eliel, S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, New York, **1994**, pp. 1153-1161
- ⁹⁰ O. Michinori, "Application of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry", VCH, Florida, **1985**
- ⁹¹ P. Finocchiaro, D. Gust, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3198
- ⁹² J. M. Dominguez, I. Schifter, "Las Arcillas: El Barro Noble", FCE, Distrito Federal, **1992**, pp. 81-93
- ⁹³ C. R. Strauss, R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665
- ⁹⁴ W. Baker, R. Banks, D. R. Lyon, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 27
- ⁹⁵ R. K. Mackenzie, D. D. MacNicol, H. H. Mills, R. A. Raphael, F. B. Wilson, J. A. Zabkiewicz, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1632
- ⁹⁶ J. A. Stube, *Biochemistry*, **1988**, *27*, 3893
- ⁹⁷ Z. B. Alfassi, "N-Centered Radicals", John Wiley & Sons, West Sussex, **1988**, pag. 509-612

- ⁹⁸ F. N. Penkert, T. Weyhermüller, E. Bill, P. Hildebrandt, S. Lecmte, K. Wiegahrdt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9663
- ⁹⁹ R. N. Loeppky, S. P. Singh, S. Elomari, R. Hastings, T. E. Theiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5193
- ¹⁰⁰ E. Baciocchi, O. Lanzalunga, A. Lapi, L. Manduchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5783
- ¹⁰¹ S. Murata, M. Miura, M. Nomura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 116
- ¹⁰² R. N. Loeppky, S. Elomari, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 96
- ¹⁰³ M. Grodowski, T. Latowski, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 767
- ¹⁰⁴ M. Polonovski, *Bull. Soc. Chim. France*, **1927**, *41*, 1190
- ¹⁰⁵ D. Grierson, *Org. React.*, **1990**, *35*, 85-295
- ¹⁰⁶ M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*
- ¹⁰⁷ R. Camarena, A. Cano, F. Delgado, N. Zuñiga, C. Alvarez, O. Garcia, *Tet. Lett.*, **1993**, *34*, 6857
- ¹⁰⁸ A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquatt, D. Mathe, *Synthesis*, **1998**, 1213
- ¹⁰⁹ J. E. Balwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734
- ¹¹⁰ O. Meth-Cohn, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *65*, 1
- ¹¹¹ Y. Cheng, O. Meth-Cohn, D. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1998**, 1257
- ¹¹² Y. Teng, I. Chang, C. M. Wang, *J. Phys. Chem. B*, **1997**, *101*, 10386
- ¹¹³ J. M. Zen, C. W. Lo, *Anal. Chem.*, **1996**, *68*, 2635
- ¹¹⁴ R. E. Huie, P. Neta, *J. Phys. Chem.*, **1986**, *90*
- ¹¹⁵ P. A. MacFaulst, K. U. Ingold, J. Luszytk, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1316
- ¹¹⁶ G. Rytwo, S. Nir, L. Margulies, *J. Colloid Interface Sci.*, **1996**, *181*, 551
- ¹¹⁷ G. Rytwo, S. Nir, L. Margulies, *Soil Sci. Soc. Am. J.*, **1995**, *59*, 554
- ¹¹⁸ G. Rytwo, C. Serban, S. Nir, L. Margulies, *Clays and Clay Minerals*, **1991**, *39*, 551



National Research
Council Canada

Conseil national
de recherches Canada

NRC · CNRC

Reprinted from
**Canadian
Journal of
Chemistry**

Réimpression de la
**Revue
canadienne
de chimie**

**Oxidative coupling-type mechanism of *N,N*-
dialkylanilines in solvent-free conditions forming
crystal violet derivatives. A clay-mediated and
microwave-promoted approach**

**J.G. López-Cortés, G. Penieres-Carrillo, M.C. Ortega-Alfaro,
R. Gutiérrez-Pérez, R.A. Toscano, and C. Alvarez-Toledano**

Volume 78 • Number 10 • 2000

Pages 1299–1304

Canada

Oxidative coupling-type mechanism of *N,N*-dialkylanilines in solvent-free conditions forming crystal violet derivatives. A clay-mediated and microwave-promoted approach

J.G. López-Cortés, G. Penieres-Carrillo, M.C. Ortega-Alfaro, R. Gutiérrez-Pérez, R.A. Toscano, and C. Alvarez-Toledano

Abstract: In the clay-mediated reaction of *N,N*-disubstituted anilines using microwave radiation as an energy source in the absence of solvent, crystal violet and derivatives, diphenylmethanes, and biphenyls were isolated along with intermediates supporting an oxidative coupling-type mechanism.

Key words: clay, dyes, microwave radiation, solvent-free reactions.

Résumé : Les réactions d'anilines *N,N*-disubstituées effectuées en présence d'argile, sans solvant et en utilisant un rayonnement de micro-ondes comme source d'énergie, on a isolé du cristal violet et de ses dérivés, des diphenylméthanes et des biphényles, en plus d'intermédiaires qui sont en accord avec un mécanisme de type couplage oxydant.

Mots clés : argile, colorants, rayonnement, réactions sans solvant.

Introduction

Much attention has been recently focused on bis(4-*N,N*-dialkylaminophenyl)methanes because these kinds of compounds are employed as precursors of dyes and (or) indicators (1), as well as in materials science and other fields (2). 4-Bis(*N,N*-dialkylamino)biphenyls also have many uses, such as nonaqueous electrolytes in lithium batteries (3), and in photosensitive reduction or de-chlorination of chloroaromatic pesticides (4). On the other hand, crystal violet and analogues have also attracted considerable interest in recent years owing to their newer applications on surface phenomena in materials science (5), in biochemical genetics (6), etc. Some transformations of *N,N*-dialkylanilines to obtain the aforementioned compounds are, *inter alia*, oxidation reactions (7) and several oxidizing catalysts containing different metals (8). Some other methods involve e.g., the condensation of formaldehyde and aniline with concentrated HCl (9), the reduction of 4,4'-(*N,N*-dialkylamino)benzophenones

(10), using heterocyclic compounds (11) or by alkylation of methylenebisaniilines (12).

In the last years, our laboratory has been involved in the development of new synthetic strategies employing a bentonitic earth as catalyst and (or) reaction medium in solvent-free systems (13) and with the use of microwave (for leading reviews see ref. 14) or infrared energy sources. The simplicity of experimental conditions, ease of isolation of the end products, as well as avoidance of byproducts and likewise the availability of the clay, have been important and valuable features for the growing increase of studies with the bentonite-mediated approach as a performing and attracting synthetic tool for a wide-ranging assortment of organic reactions, such as oxidative couplings of naphthols, etc. (15, 16a, 16b; for reviews concerning oxidative couplings see ref. 16c). The vast majority of clay catalysts used in organic synthetic chemistry are based on the naturally occurring smectite clay, montmorillonite, also known as bentonite. Clay catalysts have been shown to contain both Brønsted and Lewis acid sites, with the Brønsted mainly associated

Received February 1, 2000. Published on the NRC Research Press website on September 26, 2000.

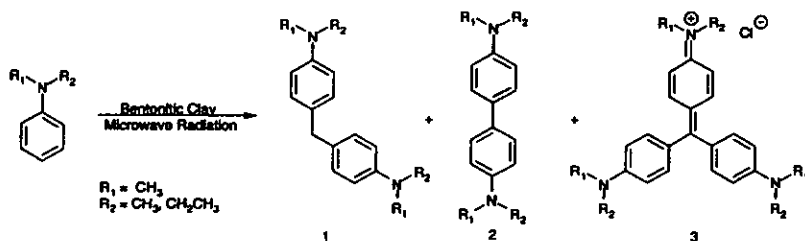
J.G. López-Cortés, M.C. Ortega-Alfaro, R.A. Toscano, and C. Alvarez-Toledano.¹ Instituto de Química, U.N.A.M., Cd. Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, C.P.04510, México, D.F.

G. Penieres-Carrillo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, U.N.A.M., Av. 1 de Mayo s/n, Campo 1, Colonia Santa María Las Torres, Cuautitlán-Izcalli, Edo. de México, C.P. 54740.

R. Gutiérrez-Pérez. Centro de Investigación. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Puebla. Apdo. Postal 1067, C.P. 72001, Puebla, Pue., México.

¹ Author to whom correspondence may be addressed. Telephone: (525) 622 45 13. Fax: (525) 616 22 17. e-mail: cecilio@servidor.unam.mx

Scheme 1.



Compound	R ₁	R ₂	Reaction Time (min)	Yields ^a (%)		
				1	2	3
a	CH ₃	CH ₃	25	34	19	36
			60	Traces	21	70
b	CH ₃	CH ₂ CH ₃	40	37	Traces	50
			60	15	Traces	65

^aYields were determined by the weight of purified products according to the moles required for their formation.

with the interlamellar region and the Lewis sites mainly associated with edge sites (17)².

Results and discussion

Thus, we wish to report our results concerning the reaction of several *N,N*-disubstituted anilines with a bentonitic clay in solvent-free conditions, using microwave radiation as an energy source affording diphenylmethanes (**1**), biphenyls (**2**), and crystal violet and analogues (**3**) (Scheme 1). Reactions were carried out by mixing *N,N*-dialkylaniline with bentonitic clay in the aforementioned conditions and irradiating in a conventional microwave oven at the higher power. It must be pointed out that the reactions were also performed employing infrared irradiation, but lower yields and longer reaction times than those observed by using microwave radiation were registered. On the other hand, unresolvable mixtures were obtained by using conventional heating (oil bath) along with other serious inconveniences, as decomposition of the starting materials due to the severe and drastic conditions involved in slowly reaching the gradient temperature needed for such chemical transformations, and that can be easily accomplished by means of rapid microwave heating. The use of solvents such as xylene, hexane, DMSO, and methanol, etc. combined with bentonite was also tested but there was no reaction at all in any case, evi-

dencing the important role of the substrate's adsorption over the clay. Finally, allowing the reaction to proceed with montmorillonite K-10,³ the yields and reaction time were almost identical to those observed with our protocol, but the difference in prices address the bentonite as the best choice.

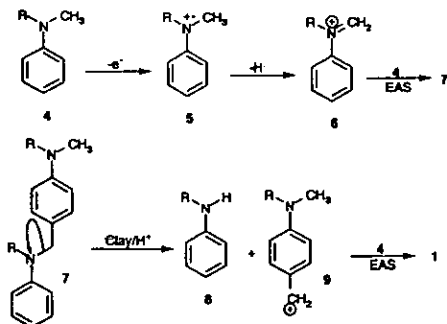
The structure of the products was established by spectroscopic techniques (IR, ¹H and ¹³C NMR, and mass spectrometry). Compounds **1a**, **2a**, **3a**, and **1b** were found to be identical with authentic samples obtained from commercial suppliers (Aldrich and Fluka). With regard to compound **2b**, a spot was observed in TLC which could correspond to such a compound, but since it is formed in traces we were not able to isolate it from the reaction mixture. The novel compound **3b** displayed in its mass spectrum a molecular ion at 414 *m/z*, which corresponds to the expected molecular weight for the cationic structure. However, in the ¹H NMR spectrum each signal appeared as sets of four lines, suggesting that compound **3b** actually occurs as a mixture of rotamers in dynamic equilibrium (18). It must be pointed out that some authors have discussed the existence of isomers in solution of such compounds (19).

To observe the methyl group role, the *N,N*-diethylaniline was employed as substrate and there was no reaction at all, as stated by several authors (8b, 20, 21), indicating that the C atom between two or three aromatic rings stems from the methyl group of the aniline molecule and accordingly, if this

²Clay used is Tonsil Actisil FF (commercial name). Chemical composition: on examination by X-ray fluorescence, the clay employed in this study was found to have the following composition (in %): SiO₂ 63.5, Al₂O₃ 12.7, MgO 3.1, Fe₂O₃ 4.9, CaO 1.5, K₂O 3.1, TiO₂ 0.6, MnO 0.03, Na₂O 0.8, P₂O₅ 0.1, H₂O (110°) 9.5. The commercial acid-activated material was obtained from Tonsil Mexicana and analyzed with a Phillips spectrometer using Cr primary radiation. The measured specific surface area was 161.074 m² g⁻¹ (B.E.T. N₂), and the pore volume was 0.3235 cm³ g⁻¹. The acidity by NH₃ thermodesorption was 12.107 mmol mg⁻¹. The particle size was 325 mesh. Commercial price to date: \$ 0.35 US/Kg.

³Available from Aldrich.

Scheme 2. Proposed formation of Michler's base derivative 1.



methyl group is absent, the reaction does not proceed. A mechanism which would account for the formation of compounds 1 is proposed in Scheme 2.

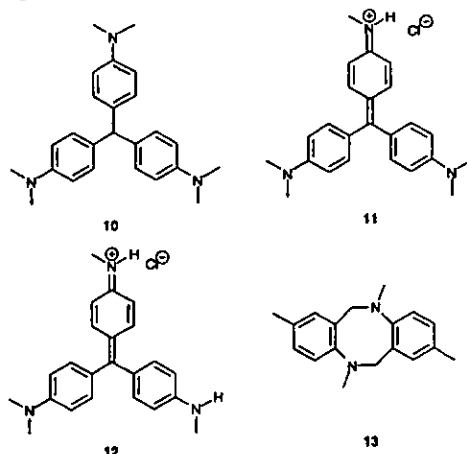
The reaction proceeds by an oxidation of *N*-methyl-*N*-alkylaniline (4) forming the radical cation 5, which we consider as the key intermediate in the reaction. This intermediate has recently been proposed in the *N*-dealkylation of methylanilines (22, 23) and gives rise to the cation 6 reacting by an electrophilic aromatic substitution (EAS) to generate the compound 7. Further reaction on the clay acidic sites produces both the monoalkylaniline 8 and the benzylic cation 9, which subsequently reacts with another aniline molecule 4 to yield 1.

When *N,N*-dimethylaniline is employed as starting material, after 4 min the formation of diphenylmethane (1a) is observed. This compound is the prevailing product even after 10 min, and then the formation of another product corresponding to crystal violet (3a) is detected by TLC, as well as the formation of the crystal violet leucobase (10) (Fig. 1). If the reaction is stopped at this moment, the three aforementioned products can be isolated but, allowing the reaction to proceed, after 25 min the diphenylmethane spot begins to vanish and the formation of at least five byproducts is observed by TLC. After 1 h, diphenylmethane had completely disappeared and only two TLC spots became neatly visible besides the crystal violet spot. HPLC allows a 70% yield of crystal violet to be isolated along with the two byproducts 11 and 12, formed by the incorporation of methylaniline (8) in the reaction. It must be pointed out that with the other substrate the yields are quite similar.

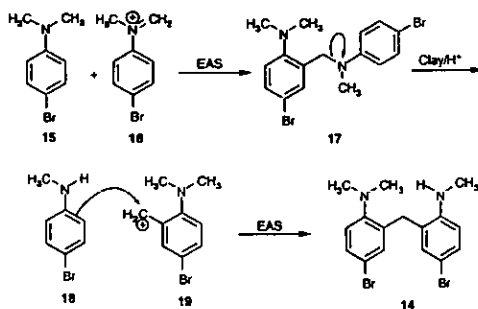
Furthermore, reaction with *p*-substituted anilines was also carried out to observe if the reaction proceeds when the key position is blocked. Thus, when *p*-methyl-*N,N'*-dimethylaniline was employed, compound 13 was obtained, whose structure was elucidated by spectroscopic methods and confirmed by single-crystal X-ray diffraction studies, finding the crystal data quite similar to those reported (24).

As can be seen, this compound presents the same structural sequence found in the intermediate 7 (consisting of an aromatic ring, a nitrogen atom, a methylene group, and an aromatic ring and so on). Isolation of this compound is significant given that it brings to light the existence of intermediate 7 and also by the fact that the carbon atom connecting

Fig. 1.



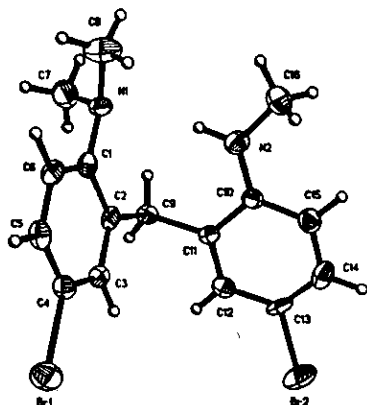
Scheme 3. Proposed formation of compound 14.



the aromatic rings in compounds 1 and 3 stems from the methyl group of aniline. It is worth noting that this class of compounds have been obtained by other methods involving, inter alia, metallic salts (25), etc. and, in our case, there are just the bentonitic clay and microwave radiation, without any other reagents, and the role of such essential physical and chemical catalysts appear to be clearly established as fundamental. Also worth mentioning is that bentonite's oxidizing performance can be attributed to redox systems such as Fe^{2+}/Fe^{3+} , present in the clay, as reported by Chang and co-workers (26).

Other strong evidence supporting the proposed mechanism in the formation of 1 was the isolation of (2-*N,N*-dimethylamino-5-bromophenyl)-(2'-*N*-methylamino-5'-bromophenyl) methane (14) when the reaction was carried out with *N,N*-dimethylamino-4-bromobenzene (15), a molecule chosen because of the hindrance on the key position (Scheme 3).

Fig. 2. ORTEP-type drawing of compound 14. Thermal ellipsoids at 30% probability level.



Formation of 14 can be explained from intermediate 16, an analogue of cation 6, which reacts with another molecule of *N,N*-dimethylamino-4-bromobenzene (15) giving rise to 17, which undergoes a heterolytic rupture on the C—N bond between the rings affording the secondary amine 18 and the benzylic cation 19. Further EAS of this species on the *ortho* position of 18 leads finally to 14.

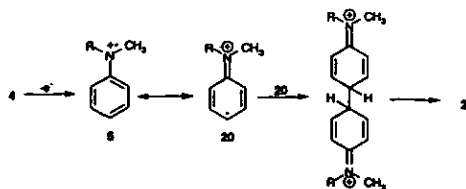
On the other hand, 14 can also be considered as a *ortho* analogue of 1, with one of the aniline moieties possessing two methyl groups and the other aniline molecule only one. The aniline moiety containing one methyl group must certainly be issued from the rupture of intermediate 17, demonstrating that the methyl group of the aniline is lost giving rise to 18 and 19.

Compound 14 was characterized by spectroscopic methods and its structure confirmed by an X-ray crystal analysis. Figure 2 shows compound 14 as possessing a *syn*-parallel orientation of the mono- and di-*N*-methylated *p*-bromoanilines, joined to the methylene group. This orientation seems to be locked by an intramolecular H—bond between the secondary and tertiary amine groups (H2...N1 2.23(11) Å, N2...N1 3.118(14) Å, N2-H2...N1 168(10)°). The angle between the phenyl rings (100.8°) deviates significantly from the tetrahedral value observed for the methylene C-atom (C2-C9-C11 111.9°). The sum of bond angles around the N-atoms clearly shows a different hybridization for N1 (sp^3 , sum = 339.8°) and N2 (sp^2 , sum = 359.6°) with an important interaction with the aromatic system for the latter, as judging by the shortening in the N—C_{phenyl} bond length (N1—C1 1.423(13) Å, N2—C10 1.369(14) Å).

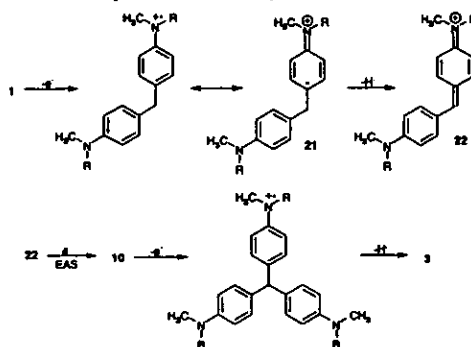
With regard to compounds 2a and 2b, their formation can be explained by a coupling of radical ions such as 20 (Scheme 4), generated from radical cation 5, involved as a key intermediate in our proposed mechanisms.

Concerning the crystal violet derivatives (Scheme 5), the formation of radical ion 21 from the Michler's base 1 leads to 22, which reacts with a molecule of the starting material 4 via an EAS to give the leuco-base intermediate 10.

Scheme 4. Proposed formation for compound 2.



Scheme 5. Proposed formation of crystal violet derivatives 3.



Further loss of an electron and a hydrogen atom affords, finally, the 3 derivatives. Intermediate 10 has been detected by TLC by comparison with a sample of commercial leucocrystal violet, i.e., when R is a methyl group. An interesting point is that crystal violet leuco-base 10 in the aforementioned conditions oxidizes to crystal violet almost quantitatively in 3 min.

In summary, crystal violet derivatives, diphenylmethanes, and biphenyls were isolated along with some important intermediates supporting a clay-mediated oxidative coupling of *N,N*-disubstituted anilines using microwave radiation as an energy source in solvent-free conditions.

Experimental section

Melting points, which are uncorrected, were determined using a MEL-TEMP II apparatus. Infrared spectra were obtained on a Perkin-Elmer 283-B instrument as KBr discs or liquid films. NMR spectra were recorded in CDCl₃ or CD₃CN solution on a JEOL GX300 or Varian ST spectrometer (500 MHz). Chemical shifts are reported in ppm while the coupling constant (*J* values) are in Hz. Mass spectra were measured on a JEOL JMS-AX505, using the technique of electronic impact. High-resolution mass spectrometry and FAB spectra were obtained at an accelerating voltage of 10 KV, samples were desorbed from a nitrobenzyl alcohol matrix using 6 KeV xenon atoms. Mass measurements in FAB were performed at 10 000 resolution using electric field scans and the polyethylene glycol ions as the reference material.

Reactions were carried out by mixing 1 g of *N,N*-dialkylaniline with 5 g of bentonitic clay in dry medium and irradiating with a conventional microwave oven (2450 MHz, Goldstar model NOMA-1465M, single phase) at the higher power. After extraction of the products in a Soxhlet apparatus for 30 min using ethyl acetate:hexane (20:80) and methanol as eluents, reaction products were separated by silica gel chromatography using as eluent either ethyl acetate–hexane or isopropanol–formic acid in different ratios.

HPLC (27) was carried out in a Waters Delta Prep 4000 apparatus, with a Waters 486 tunable absorbance detector. The detector was set at 560 nm of wavelength. Chromatographic separation was on a 19 × 300 mm Waters μ Bondapak C₁₈ preparative column. Mobile phase was 80:20 acetonitrile–buffer, with a concentration of 0.1 M of ammonium acetate and pH was then adjusted to 3.6 with glacial acetic acid. Flow rate was 10 mL/min.

Compound 1a

Yellow plates, (228 mg, 34% at 25 min), mp 85°C (from hexane). MS–EI (*m/z*): 254 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3074, 2889, 2811, 1615, 1520, 1440. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm): 6.9, 6.6 (AB system, 8H, Ph), 3.8 (s, 2H, CH₂Ph), 2.8 (s, 12H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm): 40 (MeN), 55 (CH₂Ph), 113 (CH_{ar}), 130 (CH_{ar}), 135 (CCH₂Ph), 150 (C_{ar}NMe₂).

Compound 2a

White solid, (200 mg, 21% at 60 min), mp 192°C. MS–EI (*m/z*): 240 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3005, 2926, 1611, 1517. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm): 7.0, 6.7 (AB system, 8H, Ph), 2.9 (s, 12H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm): 43 (MeN), 113 (CH_{ar}), 128 (CH_{ar}), 126 (CPh), 144 (C_{ar}NMe₂).

Compound 3a

Green solid, (563 mg, 70% at 60 min), mp 213°C. MS–EI (*m/z*): 372 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (film): 3384, 2920, 2582, 1357, 1171. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ_{H} (ppm): 7.3, 6.9 (AB system, 8H, Ph), 3.3 (s, 18H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ_{C} (ppm): 40 (MeN), 112 (CH_{ar}), 126 (C_{ar}CPh), 139 (CH_{ar}), 155 (C_{ar}NMe₂), 176 (CPh₃).

Compound 1b

Yellow solid, (243 mg, 37% at 40 min), mp 80°C. MS–EI (*m/z*): 282 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 2969, 2957, 1614, 1517. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm): 7.1, 6.7 (AB system, 8H, Ar), 3.88 (s, 2H, CH₂Ph), 3.43 (q, 4H, NCH₂CH₃), 2.97 (s, 6H, NCH₃), 1.17 (t, 6H, NCH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm): 11 (NCH₂CH₃), 38 (Me), 40 (NCH₂CH₃), 47 (CH₂Ph), 113 (CH_{ar}), 128 (C_{ar}CH₂Ph), 130 (CH_{ar}), 148 (C_{ar}N(Me)(Et)).

Compound 3b

Purple solid, (512 mg, 65% at 60 min), mp 278°C. MS–EI (*m/z*): 414 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (film): 2924, 1581, 1368, 1186. ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ_{H} (ppm): 6.917, 7.312 (AB system, 12H, Ph), 6.741, 7.643 (AB system, 12H, Ph), 6.643, 6.917 (AB system, 12H, Ph), 6.66, 6.717 (AB system, 12H, Ph), 3.62 (q, 6H, NCH₂CH₃), 3.492 (q, 6H, NCH₂CH₃), 3.354 (q, 6H, NCH₂CH₃), 3.263 (q, 6H, NCH₂CH₃), 3.166

(s, 9H, NMe), 2.996 (s, 9H, NMe), 2.837 (s, 9H, NMe), 2.761 (s, 9H, NMe), 1.234 (t, 9H, NCH₂CH₃), 1.141 (t, 9H, NCH₂CH₃), 1.048 (t, 9H, NCH₂CH₃), 1.023 (t, 9H, NCH₂CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN) δ_{C} (ppm): 11.141 (NCH₂CH₃), 11.339 (NCH₂CH₃), 12.155 (NCH₂CH₃), 37.827 (NMe), 38.556 (NMe), 47.152 (NCH₂CH₃), 47.443 (NCH₂CH₃), 47.997 (NCH₂CH₃), 111.493 (CH_{ar}), 113.212 (CH_{ar}), 113.314 (CH_{ar}), 116.360 (CH_{ar}), 116.753 (CH_{ar}), 127.331 (C_{ar}CPh), 130.667 (CH_{ar}), 132.911 (CH_{ar}), 140.721 (CH_{ar}), 152.756 (CPh₃), 155.903 (C_{ar}NMe). HR-MS C₂₄H₃₀N₃ (M⁺) calcd.: 414.2909; found: 414.2900.

Compound 13

Colorless prism, (525 mg, 57%), mp 136°C. MS–EI (*m/z*): 266 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (film): 2877, 1510, 1480. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm): 7.0, 6.7 (m, 6H, Ph), 4.1 (s, 4H, CH₂), 2.8 (s, 6H, NMe), 2.3 (s, 6H, Me). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm): 20 (MePh), 39 (MeN), 58 (PhCH₂N), 115 (CH_{Ar}), 127 (C_{Ar}), 128 (C_{Ar}), 129 (CH_{Ar}), 132 (CH_{Ar}), 145 (C_{Ar}N).

Compound 14

Yellow crystals, (605 mg, 63%). MS–EI (*m/z*): 398 (M⁺). IR ν_{\max} (cm⁻¹) (KBr): 3425, 2924, 1597, 1502, 1317, 812. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{H} (ppm): 7.35 (dt, 1H, Ph), 7.21, (dt, 1H, Ph), 6.99 (d, 1H, Ph), 6.77 (dt, 1H, Ph), 6.52 (dt, 1H, Ph), 6.34 (d, 1H, Ph), 4.17 (s, 1H, NH), 3.73 (s, 2H, CH₂Ph), 2.80 (s, 3H, MeN), 2.75 (s, 6H, MeN). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ_{C} (ppm): 37 (MeN), 30 (CH₂Ph), 45 (MeN), 110 (C_{ar}Br), 111 (C_{ar}Br), 116, (CH_{ar}), 117 (CH_{ar}), 130 (C_{ar}CH₂), 131 (C_{ar}CH₂), 132.0 (CH_{ar}), 132.1 (CH_{ar}), 132.8 (CH_{ar}), 133 (CH_{ar}), 146 (C_{ar}N), 147 (C_{ar}N).

X-ray crystallographic data for 14

14: C₁₆H₁₈N₂Br₂, MW = 398.14; light-yellow prism (0.44 × 0.28 × 0.28 mm); monoclinic, *P*2₁/*n*, *a* = 11.095 (2) Å, *b* = 9.008 (1) Å, *c* = 17.058 (2) Å, β = 105.93 (1)°, *V* = 1639.4 (4) Å³; *Z* = 4, *D_c* = 1.613 g cm⁻³. Data were collected on a SIEMENS P4 diffractometer at room temperature, with graphite-monochromated Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å). The cell parameters were obtained from 38 reflections in the range 9.62 < 2 θ < 20.48. The data collection (2 θ max = 50.0°, scans $\theta/2\theta$, range 0 < *h* < 13, 0 < *k* < 10, -20 < *l* < 19) give 2884 unique reflections (*R*_{int} = 5.25%) with 682 (*F* > 4.0 *s*(*F*)) observed reflections. All these reflections were used for structure refinement after the intensity data was corrected for background and Lorentz-polarization effects. Absorption correction based on ψ -scans (min/max transmission 0.346/0.254) and the crystal decay negligible. The structure was solved by Direct Methods and refined by full-matrix least-squares using the SHELXL-97 (28) program, which gave final discrepancy indices *R* = 7.45%, *wR*₂ = 12.54% for "observed" (*I* > 2 σ (*I*)) data. Non-hydrogen atoms refinement anisotropically; the hydrogen atoms included in idealized positions with a fixed temperature factor *U* = 1.2 times the *U*_{eq} of the parent C-atom. Final difference Fourier map was 0.452 and -0.454 e Å⁻³. Atomic coordinates, bond lengths and angles, and thermal parameters have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 146746). Copies of the data can be obtained, free of charge,

on application to the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K. (Fax: 44-1223-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Acknowledgment

Thanks are due to CONACyT 27500E for financial support and Carmen Márquez, Rocío Patiño, Isabel Chávez, as well as, Luis Velasco, for their technical assistance.

References

- (a) K. Venkataraman. The chemistry of synthetic dyes. Vol. IV. Academic Press, New York. 1971. pp. 103–160; (b) H. Zollinger. Color chemistry. Synthesis, properties and applications of organic dyes and pigments. VCH, New York. 1987. pp. 59–65.
- (a) Sanyo Chem. Industries Ltd. Jpn. Pat. Doc. JP 59 208 546 (1984); Chem. Abst. 102, P212 749 1985; (b) Nippon Mining Co., Ltd. Jpn. Pat. Doc. JP 59 230 094 (1984); Chem. Abst. Jpn. 103, P73 675 1985; (c) W. Kleeberg, H. Hacker, and K.R. Hauschildt. Dtsch. Pat. Doc. 3 327 712 (1985); Chem. Abst. 102, P 221 664 1985; (d) W. Kleeberg, H. Hacker, and K.R. Hauschildt. Dtsch. Pat. Doc. 3 327 711 (1985); Chem. Abst. 102, P221 663 1985; (e) H. Otani. Jpn. Pat. JP 06 216 420 (1994); Chem. Abst. Jpn. 122, P253 985f 1995; (f) D. Daly. U.S. Pat US 5 376 154 (1994); Chem. Abst. 122, P269 865c 1995.
- M. Yamasaki. Jpn Pat. JP 06 333 595 (1994); Chem. Abst. 122, P244 109w 1995.
- A. Galadi. *Chemosphere*, **30**, 1655 (1995); Chem. Abst. 122, 308 731c 1995.
- (a) N. Batina, M. Kunitake, and K. Itaya. *J. Electroanal. Chem.* **405**, 245 (1996); (b) D. Fischer, W.R. Caseri, and G. Hahner. *J. Colloid Interface Sci.* **198**, 337 (1998); (c) W. Haiss, R.J. Nichols, and J.K. Sass. *Surf. Sci.* **388**, 141 (1997).
- A.E. Ehrenhofer-Murray, M.K. Seitz, and C. Sengstag. *Yeast*, **14**, 49 (1998).
- (a) L. Horner, H. Brüggemann, and K. Knapp. *Ann.* **626**, 1 (1959); (b) L. Horner and E. Schwenk. *Angew. Chem.* **61**, 411 (1949); (c) J. Cadogan, D. Hey, and W. Sanderson. *J. Chem. Soc.* **3203** (1960); (d) G. Sosnovsky and N. Yang. *J. Org. Chem.* **25**, 899 (1960); (e) D. Krüger and F. Oberlies. *Chem. Ber.* **77**, 663 (1941).
- (a) H. Sato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **38**, 1719 (1965); (b) S. Murata, M. Miura, and M. Nomura. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **116** (1989); (c) J. Barluenga, P.J. Campos, M.A. Roy, and G. Asencio. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **339** (1979); (d) J. Barluenga, P.J. Campos, M.A. Roy, and G. Asencio. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1420** (1980); (e) R.C. Cambie, P.S. Rutledge, T. Smith-Palmer, and P.D. Woodgate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1161** (1976); (f) C.C. Yin and A.J. Deeming. *J. Organomet. Chem.* **144**, 351 (1978).
- (a) N. Cohn. *Chem. Ztg.* **24**, 564 (1900); (b) J.T. Scanlan. *J. Am. Chem. Soc.* **57**, 887 (1935); (c) E.C. Wagner. *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 1944 (1934); (d) E.C. Wagner. *J. Org. Chem.* **19**, 1862 (1954).
- S.R. Wann, P.T. Thorsen, and M.M. Kreevoy. *J. Org. Chem.* **46**, 2579 (1981).
- (a) A. Katritzky, X. Lan, and J. Lam. *Synthesis*, **341** (1990); (b) A. Katritzky, B. Galuszka, S. Stanislaw, and M. Black. *J. Heterocycl. Chem.* **31**, 917 (1994).
- T.D. Greenwood, R.A. Kahley, and J.F. Wolfe. *J. Polym. Sci. Part A*, **18**, 1047 (1980).
- (a) G. Penieres, V. Soto, C. Alvarez, O. García, and J.G. García. *Heterocyclic Commun.* **4**, 31 (1998); (b) G. Penieres, J.M. Aceves, A. Flores, G. Mendoza, O. García, and C. Alvarez. *Heterocyclic Commun.* **3**, 507 (1997); (c) M. Jiménez, A. Navarro, J.L. Eusebio, C. Alvarez, O. García, G. Penieres, and R. Gutiérrez. *Steroids*, **62**, 500 (1997); (d) G. Penieres, C. Alvarez, K. Franco, O. García, and O. Espinoza. *Heterocyclic Commun.* **2**, 359 (1996).
- (a) S. Deshayes, M. Liagre, A. Loupy, J. Luche, and A. Petit. *Tetrahedron*, **55**, 10851 (1999); (b) S.L. Cresswell and S.J. Haswell. *Chem. Ind. (London)*, **621** (1999); (c) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boulet, P. Jaquault, and D. Mathe. *Synthesis*, **1213** (1998); (d) S. Caddick. *Tetrahedron*, **51**, 10403 (1995).
- D. Villemin and F. Sauvaget. *Synlett*, **435** (1994).
- (a) M. Smrcina, J. Poláková, S. Vyskocil, and P. Kocovsky. *J. Org. Chem.* **58**, 4534 (1993); (b) M. Smrcina, M. Lorenz, V. Hanus, P. Sedmera, and P. Kocovsky. *J. Org. Chem.* **57**, 1917 (1992); (c) B.M. Trost. *Comprehensive organic synthesis*. Vol. 3. Pergamon Press, New York. 1991. pp. 659–703.
- K. Smith. *Solid supports and catalysts in organic synthesis*. Prentice Hall, West Sussex. 1992. pp. 3–39.
- O. Michinori. *Applications of dynamic NMR spectroscopy to organic chemistry*. VCH, Deerfield Beach. 1985. pp. 17–18, 352–354.
- (a) Y. Murayama, M. Ishikawa, and H. Satozono. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 6257 (1996); (b) H. Lueck, J. McHale, and W. Edwards. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 2342 (1992); (c) G. Lewis, T. Magel, and D. Lipkin. *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 1774 (1942).
- J.R. Lindsay, R.O.C. Norman, and W.M. Walker. *J. Chem. Soc.* **269** (1968).
- M. Grodowski and T. Latowski. *Tetrahedron*, **30**, 767 (1974).
- R.N. Loeppky, S.P. Sing, S. Elomari, R. Hastings, and T. Theiss. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 5193 (1998).
- E. Baciochi, O. Lanzalunga, A. Lapi, and L. Manduchi. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 5783 (1998).
- S.M. Prasad, S.P. Narayan, D.K. Mandal, and S.C. Gupta. *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **C49**, 531 (1993).
- (a) Y. Cheng, O. Meth-Cohn, and D. Taylor. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1257** (1998); (b) T. Sakakibara and H. Matsuyama. *Chem. Lett.* **131** (1980).
- Y. Teng, I. Chang, and C.M. Wang. *J. Phys. Chem. B*, **101**, 10386 (1997).
- (a) S. Turnipseed, J. Roybal, H. Rupp, J. Hurlbut, and A. Long. *J. Chromatogr. B*, **670**, 55 (1995); (b) L. Rushing and E. Hansen. *J. Chromatogr. B*, **700**, 223 (1995).
- G.M. Sheldrick. *SHELXL-97 Program for refinement of crystal structures*. University of Göttingen, Germany. 1997.