

ACERCA DE LA BROMACION DEL 2,5-DIMETOXIBENZALDEHIDO-UNA SINTESIS DE 4-ALQUILTIO-2,5-DIMETOXIBENZALDEHIDOS

BRUCE K. CASSELS*¹ Y SILVIA SEPULVEDA-BOZA²

¹Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago 1, Chile.

²Institut für Physiologische Chemie der Universität Bonn

Bol. Soc. Chil. Quím., Vol. 35, 313-316 (1990)

RESUMEN

La bromación del 2,5-dimetoxibenzaldehído en ácido acético dió 4-bromo-2,5-dimetoxi- y 2-bromo-3,6-dimetoxibenzaldehído en una razón de 4:1. El primero de éstos sufrió sustituciones nucleofílicas con tioles en DMF a temperatura ambiente y en presencia de K₂CO₃ para dar los correspondientes 4-alkiltio-2,5-dimetoxibenzaldehídos con excelentes rendimientos.

ABSTRACT

2,5-Dimethoxybenzaldehyde was brominated in acetic acid to give 4-bromo-2,5-dimethoxy- and 2-bromo-3,6-dimethoxybenzaldehyde in a 4:1 ratio. The former derivative underwent nucleophilic substitution with thiols in DMF at room temperature in the presence of K₂CO₃ to afford the corresponding 4-alkylthio-2,5-dimethoxybenzaldehydes in excellent yields.

INTRODUCCION

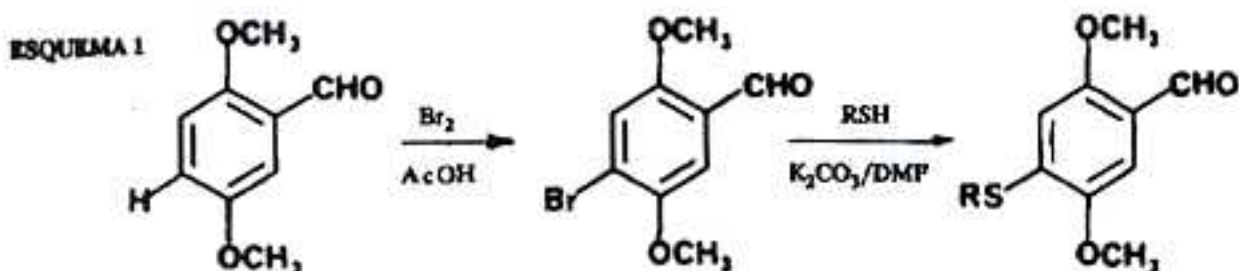
En el transcurso de una investigación sobre el efecto de la lipofilia del sustituyente del C-4' sobre las características farmacológicas de los 2-(2,5-dimetoxi-4-X-fenil)-1-aminoetanos y 1-(2,5-dimetoxi-4-X-fenil)-2-aminopropanos fue necesario disponer de una serie de 4-alkiltio- y 4-(2-Y-alkiltio)-2,5-dimetoxibenzaldehídos como intermediarios de síntesis. El derivado con el grupo 4-metiltio había sido preparado hace más de un decenio por clorosulfonación del 1,4-dimetoxibenceno, reducción del producto, S-metilación y formilación de Vilsmeier [1] y, al parecer, algunos homólogos superiores se han sintetizado por una vía análoga, aunque no se dispone de detalles experimentales [2]. Más recientemente se describió una preparación del 2,5-dimetoxi-4-metiltiobenzaldehído y de su análogo bencilado en el átomo de azufre del C-4 por sustitución nucleofílica del 4-bromo-2,5-dimetoxi-benzaldehído con las sales del sodio del metil- y del bencilmercaptano, respectivamente, en DMF [3]. Estas síntesis involucran la preparación de las sales sódicas *in situ* con hidruro de sodio bajo nitrógeno. Un camino más fácil, semejante en lo mecánico a este último, nos pareció en principio viable, general, y considerablemente más corto.

Se sabe que el desplazamiento de un grupo nitro aromático por tioglicolato de metilo desde una posición *orto* con respecto a una función aldehído se produce con rendimiento aceptable a temperatura ambiente y en menos de 24 horas cuando se utiliza DMF como solvente [4]. Una activación semejante de un grupo nitro en *para* con respecto a una función carbonílica, si bien frente a la sustitución por aniones alcoxi, se había comunicado con anterioridad [5]. Según un trabajo del año 1925, la nitración del 2,5-dimetoxibenzaldehído (disponible en el comercio) con ácido nítrico concentrado (*d* 1,42) daría 3,6-dimetoxi-2-nitro-(2) y 2,5-dimetoxi-3-nitrobenzaldehído en una razón de 4:1 [6]. Se ha señalado, sin embargo,

que trabajando a -20° el producto minoritario sería en realidad el 2,5-dimetoxi-4-nitrobenzaldehído (1) [7]. En nuestras manos, trabajando a temperatura ambiente, se repitió este resultado confirmando la estructura de los productos por sus espectros de RMN de ^1H . El 2,5-dimetoxi-4-nitrobenzaldehído (1) necesario para las reacciones ulteriores se forma, por lo tanto, en pequeña proporción y su purificación eficiente sólo se logra por cromatografía, con lo cual resulta preferible emplear otro sustrato para la sustitución nucleófila. Aunque el ion bromuro es generalmente un nucleófilo menos reactivo que el ion nitrito, reconsideramos la posibilidad de trabajar con 4-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído (3) si se pudiera acceder a éste con facilidad.

La bromación del 2,5-dimetoxibenzaldehído fue descrita por primera vez hace 65 años, junto con la nitración [6], asegurándose que el ataque del electrófilo se produce en *orto* con respecto al grupo formilo para dar 2-bromo-3,6-dimetoxibenzaldehído (4). Esta conclusión ha sido retomada y racionalizada recientemente [8], pero una publicación más nueva y de difícil acceso señala que el producto de reacción es el isómero 4-bromo-2,5-dimetoxilado (3) [9]. Nosotros hemos obtenido siempre una mezcla de ambos benzaldehídos en la cual predomina el derivado bromado en el C-4, (3) acompañado de aproximadamente 20 % del otro isómero (4). Por este método se puede obtener a partir del 2,5-dimetoxibenzaldehído el 4-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído (3), fácilmente purificable por recristalización, de manera rápida y con buen rendimiento. La literatura científica reciente registra la preparación de este aldehído por bromación del mismo precursor en CH_2Cl_2 en presencia de SnCl_4 [10], una vía que en este momento ya no parecería ofrecer ventaja alguna. También es sencillo el aislamiento del 2-bromo-3,6-dimetoxibenzaldehído (4) a partir de las aguas madres del derivado bromado en el C-4 y, por lo tanto, la bromación sin catalizador se puede considerar perfectamente adecuada para obtener ambos isómeros.

Siguiendo el modelo de la reacción de desplazamiento del grupo nitro de *orto*-nitrobenzaldehídos por tioglicolato de metilo [4], encontramos que la sustitución del átomo de halógeno del 4-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído empleando tioles como nucleófilos en DMF y en presencia de carbonato de potasio tiene lugar a temperatura ambiente y es prácticamente completa en 48 horas. De esta manera obtuvimos los 4-etiltio- (5), 4-propiltio- (6) y 4-(2-hidroxietil)tio-2,5-dimetoxibenzaldehídos (7) con rendimientos excelentes (Esquema 1).



Estos compuestos (Tablas 1 y 2) se describen por primera vez en la presente comunicación.

TABLA 1. 2,5-Dimetoxi-4-alkiltiobenzaldehídos.

Compuesto	rendimiento (% crudo)	pf (solvente de cristalización)
5	93	89° (MeOH)
6	93	80° (MeOH)
7	87	87° (MeOH-agua)

TABLA 2. Desplazamientos químicos y multiplicidades de las señales de RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) de los compuestos sintetizados.

^1H	1	2	3	4	5	6	7
CHO	10,36 s	10,36 s	10,39 s	10,33 s	10,34 s	10,31 s	10,37 s
H-3	7,52* s	7,28 s	7,34* s	7,05* s	6,78 s	6,70 s	7,12 s
H-4	-----	7,03s	-----	6,85* s	-----	-----	-----
H-6	7,42* s	-----	7,25* s	-----	7,26 s	7,22 s	7,34 s
OCH_3	3,93 s	3,84 s	3,91 s	3,83 s	3,90 s	3,85 s	3,90 s
OCH_3	3,93 s	3,93 s	3,91 s	3,83 s	3,93 s	3,90 s	3,92 s
SCH_2	-----	-----	-----	-----	3,02 q	2,97 t	3,20 t
otros	-----	-----	-----	-----	1,47 t	1,82 tq	3,80 t
otros	-----	-----	-----	-----	-----	1,13 t	-----

s = singulete; t = triplete; q = cuarteto; * asignaciones intercambiables.

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN de ^1H fueron registrados a 60 MHz con las muestras disueltas en CDCl_3 . Las composiciones elementales fueron confirmadas por espectrometría de masas de alta resolución.

2,5-Dimetoxi-4-nitrobenzaldehído (1).

Se trató 2,5-dimetoxibenzaldehído (3,00 g, 18 mmol), disuelto en AcOH (5 mL), con pequeñas porciones de HNO_3 al 65% (12 mL. en total) agitando y enfriando en baño de agua. La mezcla de reacción, parcialmente cristalizada, se dejó a temperatura ambiente durante 10 min. y luego se diluyó con agua (50 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó (3,27 g, 86%) observándose (por RMN de ^1H) que contenía aproximadamente 20% del compuesto nitrado en el C-4 (1), 3,6-dimetoxi-2-nitrobenzaldehído (2), como componente mayoritario y una pequeña cantidad de un tercer isómero no identificado. El producto crudo fue fraccionado por cromatografía en una columna de gel de sílice eluida con AcOEt, de la cual emergió primero el compuesto minoritario (1) que fue cristalizado en *i*-PrOH, pf 163-164° (lit. 163-165° [7]).

3,6-Dimetoxi-2-nitrobenzaldehído (2)

Prosiguiendo con la elución de la columna cromatográfica descrita más arriba se obtuvo el producto principal (2), cristalizado en *i*-PrOH, pf 163-164° (lit. 159°[6], 164-165° [7]).

4-Bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído (3).

Se disolvió 2,5-dimetoxibenzaldehído (25 g, 0,15 mol) en AcOH (100 mL.). Se añadió una solución de Br_2 (7,8 mL) en AcOH (48 mL) con buena agitación y la mezcla de reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 48 h. Al cabo de este tiempo se vertió la mezcla, agitando vigorosamente, en agua fría (750 mL), con lo cual los productos cristalizaron de inmediato y se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron (29 g, 79%). El espectro de RMN de ^1H indicó que el sólido estaba constituido principalmente por una

mezcla de 4-bromo-2,5-dimetoxi- (3) y 2-bromo-3,6-dimetoxibenzaldehído (4) en una razón de aproximadamente 4:1. El producto principal fue purificado por recristalización en MeOH, dando 19,3 g (53%) de placas rectangulares de color amarillo pálido con fluorescencia azul celeste bajo radiación de 366 nm, que subliman para dar agujas a los 110°, pf 130-134° (lit. 132-133° [10]). Por cromatografía del residuo de las aguas madres en una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano-CH₂Cl₂ (1:1), se obtuvo en las primeras fracciones una pequeña cantidad adicional del producto bromado en el C-4 (1,6 g, rendimiento total 57%).

2-Bromo-3,6-dimetoxibenzaldehído (4).

Prosiguiendo con la elución de la columna mencionada más arriba se obtuvo 2-bromo-3,6-dimetoxibenzaldehído (4,7 g, 13%), que cristalizó en *i*-PrOH en forma de agujas y placas incoloras que se transformaban en agujas a 95°, pf 102-104° (lit 125-126°[6]).

2,5-Dimetoxi-4-alkiltobenzaldehídos (5, 6 y 7)

Se disolvió 4-bromo-2,5-dimetoxibenzaldehído (18,1 g, 74 mmol) en DMF (185 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h con K₂CO₃ pulverizado (10,2 g, 74 mmol) y el tiol respectivo (148 mmol). La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de agua y hielo (2 L) con buena agitación y el sólido precipitado, filtrado, lavado con agua y secado, se recristalizó en MeOH o en MeOH-agua. Los rendimientos y puntos de fusión de los productos figuran en la Tabla I.

AGRADECIMIENTOS

Los autores le agradecen al Dr. Gert Eckhardt los espectros de masas de alta resolución y B.K.C. a los Profs. Fernando Castañeda, André Cavé y Meinhart Zenk el uso de sus laboratorios durante las fases iniciales de este trabajo.

REFERENCIAS

1. P. Jacob, III, G. Anderson, III, C.K. Meshul, A.T. Shulgin y N. Castagnoli, Jr., *J. Med. Chem.* 20, 1235 (1977).
2. U. Braun, G. Braun, P. Jacob, III, D.E. Nichols y A.T. Shulgin, *NIDA Res. Monogr.*, 22, 27 (1978).
3. J. A. Schwartz, *Synth. Commun.* 16, 565 (1986).
4. J.R. Beck, *J. Org. Chem.*, 37, 3224 (1972).
5. J.H. Gorvin, *Chem. Ind. (London)*, 1525 (1967).
6. L. Rubenstein, *J. Chem. Soc.*, 127, 1998 (1925).
7. C.A. Howe, A. Howe, C.R. Hamel, H.W. Gibson y R.R. Flynn, *J. Chem. Soc.*, 795 (1965).
8. L.I. Kruse y J. K. Cha, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1333 (1982).
9. F.B.H. Ahmad y J.M. Bruce, *Pertanika*, 7(2), 1 (1984); *Chem. Abst.* 102, 166403h (1985).
10. C.F. Barfknecht y D.E. Nichols, *J. Med. Chem.*, 14, 370 (1971).