

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-047183- -00012-0000

Fecha: 2011-06-30 17:08:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 44

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 06.047.183

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Carboxamidas sililadas"

Solicitante: Bayer CropScience AG

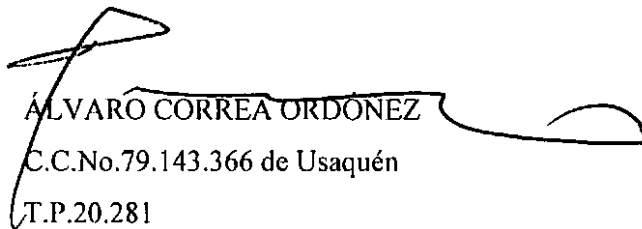
MEMORIAL DE COMPLEMENTACIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad en referencia, manifiesto lo siguiente:

El día 23 de Junio de 2011, bajo el número de radicación 06-047183-00011-0000, presenté respuesta al Oficio 5835 emanado por ese Despacho para la solicitud de Patente de la referencia, para la cual adjunté copia de los documentos solicitados en dicho Oficio. Teniendo en cuenta que el documento "*CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HELLWINKELL, DIETER ET AL: "Carbanionically induced [1,3]-migrations of p.i.- and coordinatively unsaturated groups" XP002315419 gefunden im STN Database accession no. 1984:5549 & CHEMISCHE BERICHTE, 116(10), 3375-405 CODEN CHBEAM*" se encuentra en el idioma Alemán, a la presente allego la traducción del

mencionado documento al Castellano para cumplir con los requisitos establecidos por su Despacho

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓNEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexo: Traducción documento

BOGATM/BOGDMS-735930-V1-P2006_047183-MEMORIAL_COMPLEMENTO_.DOC

Migraciones [1,3] inducidas carbaniónicamente de grupos π - y coordinativamente insaturados

Dieter Hellwinkel*, Frank Lämmerzahl y (parcialmente) Gunter Hofmann

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg (Instituto de Química Orgánica de la Universidad de Heidelberg),
Im Neuenheimer Feld 270, D-6900 Heidelberg 1

Recibido el 7 de febrero de 1983

De acuerdo con un esquema de reacción general, ésteres de *o*-lithioarilo **4a**, **b**, amidas **13a**, **b**, **17b** y amidinas **39b** de ácidos carboxílicos no enolizables, así como una correspondiente amida de ácido difenilfosfínico **51b** reaccionan bajo condiciones moderadas para producir los derivados de litio intensamente coloreados de *o*-acilfenoles **6a**, **b** y *o*-acilarenaminas **15a**, **b**, **18a**, **41a**, **52a**, que se hidrolizan finalmente en los productos neutros **7a**, **b**, **14a**, **b**, **18b**, **41b**, **52b** o. Los precursores litiados de la transposición se preparan en su mayor parte mediante reacciones de intercambio halógeno/metal. En el caso de la *N,N*-di-*p*-tolilpivalamida **33** una transposición [1,3] similar puede inducirse también por metalación directa del material de partida. En la *N*-metil-*N*-fenilpivalamida (**29**) sin embargo ocurre metalación exclusiva del grupo *N*-metilo, seguida por migración [1,2] del grupo pivaloilo. Asimismo los grupos sililo pueden experimentar desplazamientos [1,3] análogos, como se demostró por la conversión de las *N*-(trimetilsilil)anilinas *o*-litiadas **63b** en las *o*-(trimetilsilil)anilinas **65a**, **b**. Cuando un grupo benzoilo y un grupo sulfonilo se hacen competir por el desplazamiento [1,3], como en la benzamida *N*-tosilada **47b**, sólo migra el residuo benzoilo. Por el contrario, la tendencia a la migración del residuo trimetilsililo equivale a la del grupo benzoilo, como se demostró con la benzamida *N*-sililada **66b**.

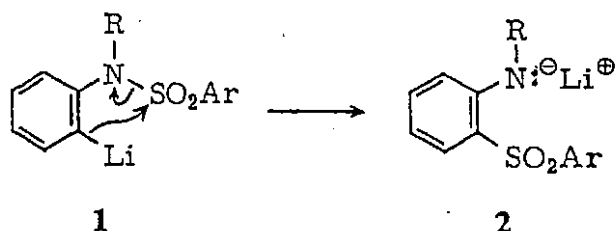
Carbanionically Induced [1,3]-Migrations of π - and Coordinatively Unsaturated Groups

According to a general reaction scheme, *o*-lithioaryl esters **4a**, **b**, amides **13a**, **b**, **17b**, and amidines **39b** of non-enolizable carboxylic acids as well as a corresponding diphenylphosphinic amide **51b** react under mild conditions to give the intensely coloured lithium derivatives of *o*-acylphenoles **6a**, **b** and *o*-acylarenamines **15a**, **b**, **18a**, **41a**, **52a**, which are finally hydrolyzed to the neutral products **7a**, **b**, **14a**, **b**, **18b**, **41b**, **52b**, respectively. The lithiated precursors of the rearrangement are mostly prepared by halogen/metal exchange reactions. In the case of *N,N*-di-*p*-tolyl-pivalamide **33** such a [1,3]-rearrangement also could be induced by direct metalation of the educt. With *N*-methyl-*N*-phenylpivalamide (**29**), however, exclusive metalation of the *N*-methyl group

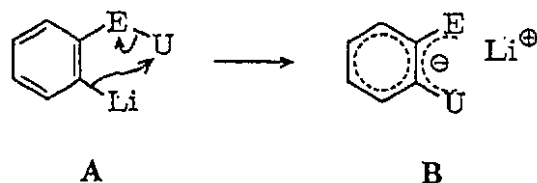
occurs, followed by [1,2]-migration of the pivaloyl group. Silyl groups, too, can undergo analogous [1,3]-shifts, as was demonstrated by the rearrangement of the *o*-lithiated *N*-(trimethyl-silyl)aniline **63b** to the *o*-(trimethylsilyl)anilines **65a, b**. When a benzoyl and a sulfonyl group can compete for the [1,3]-shift, as in the *N*-tosylated benzamide **47b**, only the benzoyl group migrates. However, the migration tendency of the trimethylsilyl group equals that of the benzoyl group as was shown with the *N*-silylated benzamide **66b**.

Concepto

Las *N*-arilarensulfonamidas terciarias se pueden transformar fácilmente con compuestos orgánicos de litio en *o*-aminodiarilsulfonas, dándose el paso decisivo de reacción en la transposición intramolecular de un fenil-anión **1**, rico en energía, a un *N*-anión estabilizado por resonancia **2**^{1,2)}. En el traslado de este principio de reacción a modelos cíclicos se obtienen ampliaciones del anillo en una unidad benzo^{1b,3,4)}.



La fuerza impulsora de tales transposiciones puede deducirse a partir de la gran diferencia en el valor pK_s de los ácidos conjugados de los aniones **1** y **2**, lo cual evidencia al mismo tiempo posibilidades para la realización de un gran número de desplazamientos [1,3] análogos, inducidos aniónicamente. Por consiguiente, generalizando, se puede postular⁵⁾ que todos los derivados de fenil-litio **A**, que se conectan en la posición *orto* a través de un grupo electronegativo **E** con un residuo insaturado **U**, deberían transponerse fácilmente a los productos **B**, en los cuales la carga negativa no sólo participa en un átomo clave electronegativo, sino que además, con inclusión del aromático, puede deslocalizarse hasta la función insaturada **U**.



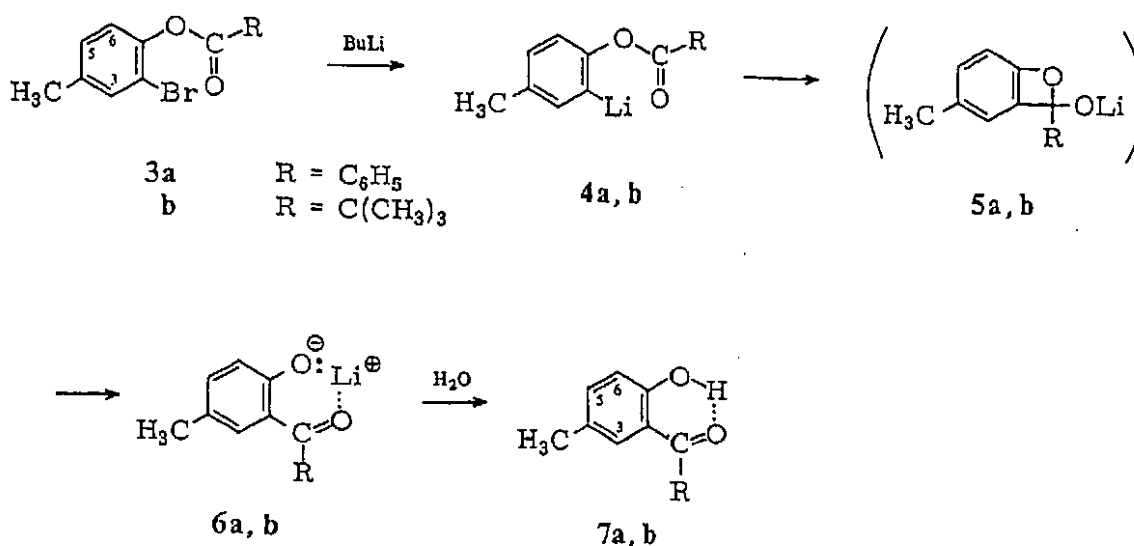
En los siguientes capítulos se muestra en qué medida diferentes combinaciones de los modelos de **E** y **U** satisfacen este postulado.

Transposiciones de sistemas π -insaturados

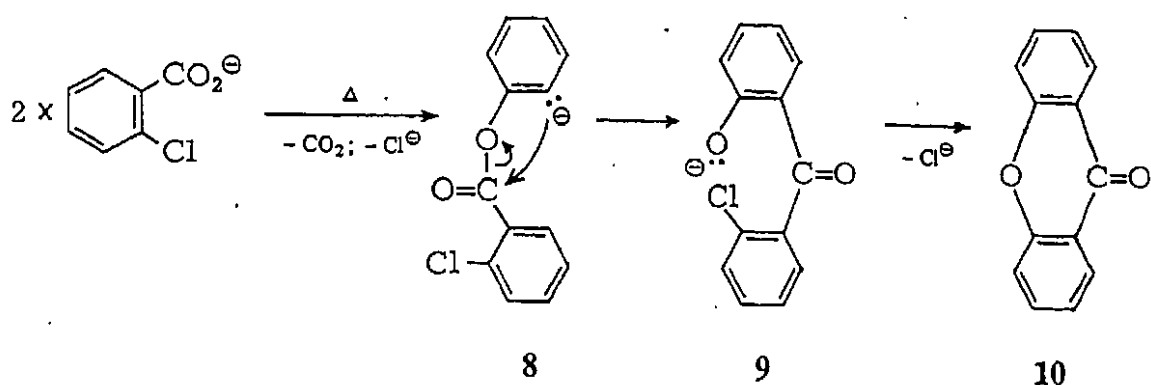
Con el fin de poder equiparar las célebres reacciones de Fries, catalizadas por ácido⁶⁾, o, estimuladas fotolíticamente⁷⁾, con una variante organometálica, se tendría que partir de los correspondientes precursores *orto*-metalados, que en primera línea deberían ser accesibles mediante reacciones de intercambio⁸⁾ halógeno/metal, ya que éstas – a diferencia de las metalaciones directas – funcionan a bajas temperaturas incluso en la presencia de grupos carbonilo⁹⁾.

Como primeros modelos de transposición se seleccionaron los ésteres de 2-bromo-4-metilfenilo **3a** y **3b**, los cuales son fácilmente accesibles de manera convencional a partir de 2-bromocresol y cloruro de benzoilo, o cloruro de pivaloilo. Si estos ésteres se transforman en tetrahidrofurano a -100°C con un equivalente, en cada caso, de *n*-butillitio, se obtienen soluciones de color profundo (azulado-oliva en **3a**, marrón rojizo en **3b**), que al calentarse adquieren una tonalidad que tiende hacia el oliva, o marrón. Luego de la hidrólisis, fuera de productos que despiden un olor parecido al cresol y ácido benzoico, o ácido pivanílico, se pueden aislar 16 o 25% de los productos amarillos de transposición esperados, 2-benzoil- o 2-pivaloil-4-metilfenol (**7a** o **b**).

En qué medida las fases intermedias **5a, b**, manifestadas aquí en la secuencia formulada de reacción, deben considerarse efectivamente como productos intermedios de corta vida, quede por el momento pendiente de discusión – al igual que con reacciones análogas posteriores. La benzofenona **7a** se identificó mediante un producto equivalente obtenido por reacción de Fries^{6a)}, catalizada con cloruro de aluminio y mediante las correspondientes 2,4-dinitrofenilhidrazonas¹⁰⁾; la pivalofenona **7b** mediante la comparación de sus datos espectroscópicos con valores de la literatura^{11,12)}.

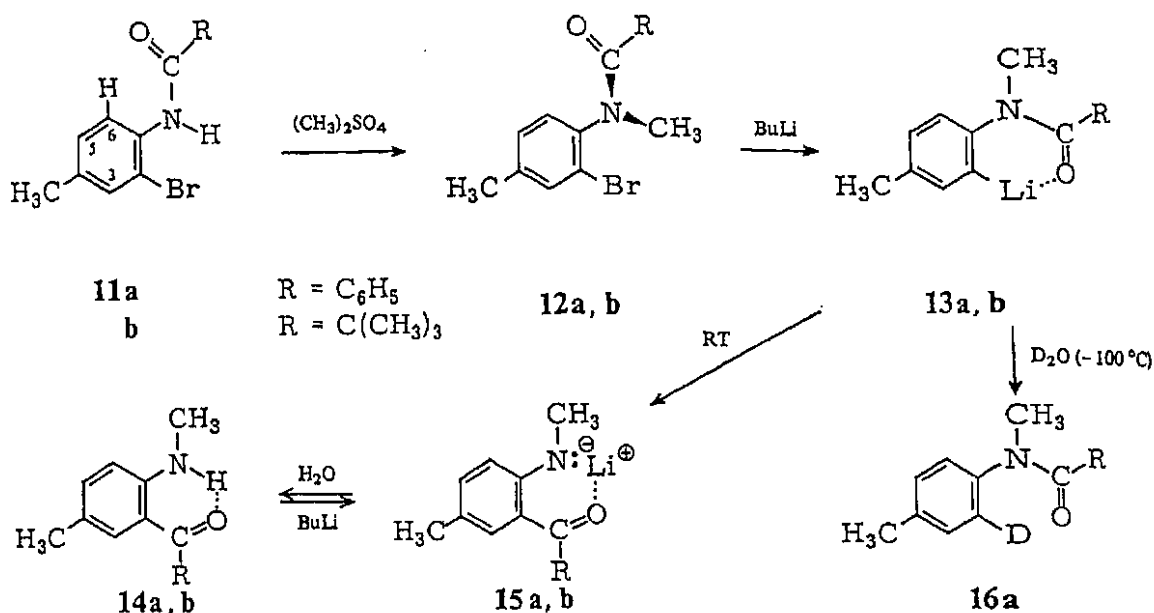


Una transposición parecida parece participar en la conversión térmica de *o*-clorobenzoato de sodio en xantona (**10**), en la que para el paso decisivo se postula¹³⁾ un desplazamiento [1,3] del residuo 2-clorobenzoilo de oxígeno (**8**) a carbono (**9**).



Debido a su reducida electrofilia y a su mayor apantallamiento estérico la función carbonilo de las amidas de ácido *N,N*-disustituidas es difícil de acometer como una función éster-carbonilo correspondiente y, en consecuencia, debería ser particularmente apropiada para reacciones intramoleculares de nuestro tipo. Para verificar este supuesto se previeron la benzamida **12a** así como la pivalamida **12b**, las cuales fueron accesibles mediante las acilaciones respectivas de *p*-toluidina, bromificación y metilación catalizada por transferencia de fases. Por supuesto, **12b** se pudo producir en mejores condiciones por transformación de 2-brom-*N*,4-di-metilanilina con cloruro de pivaloilo. Con los precursores **11a, b** el fuerte desplazamiento de campo profundo de las señales $^1\text{H-NMR}$ de 6-H ($\delta = 8.46$ o 8.30) sugiere un arreglo coplanar del grupo amida, por lo cual la función carbonilo y 6-H se aproximan mucho. Los grupos amida metilados en **12a, b** ya no están capacitados para un ajuste coplanar similar por razones estéricas, por consiguiente, sus vecinos 6-H absorben con intensidad normal de campo de resonancia ($\delta = 6.90$ o 7.12).

Durante la transformación de las amidas **12a, b** con *tert*-butil-litio (*n*-butil-litio proporciona en este caso rendimientos inferiores) en éter o, mejor, en tetrahydrofurano a -100°C se obtienen soluciones rojo anaranjado a rojo oscuro, las cuales son estables incluso a temperatura ambiente. En el caso de **12a**, luego de algún tiempo a -100°C se produce además una precipitación incolora, la cual sólo al calentarse se disuelve con una tonalidad rojo sangre. Que en este caso se trata del derivado de litio aún no transpuesto **13a** se puede demostrar mediante deuteriólisis, con la cual se obtuvo **16a** con un grado de monodeuteración determinado por espectrometría MS- y $^1\text{H-NMR}$ de aprox. 86%. En la hidrólisis, el color rojo profundo de los aniones producto **15a, b**, estabilizados por resonancia, cede el puesto momentáneamente al color amarillo de los productos de transposición **14a, b**, los cuales son aislables en rendimientos prácticamente cuantitativos y transformables de nuevo con butil-litio en las amidionas deslocalizadas **15a, b** color rojo sangre. Las poco frecuentes bandas carbonilo (1640 o 1637 cm^{-1})¹⁴⁾ y los acoplamientos ($J \approx 5\text{ Hz}$) en el espectro $^1\text{H-NMR}$ de los grupos *N*-metilo con los protones de puente¹⁵⁾ sugieren puentes de hidrógeno intramoleculares en **14a, b** en el espectro IR.

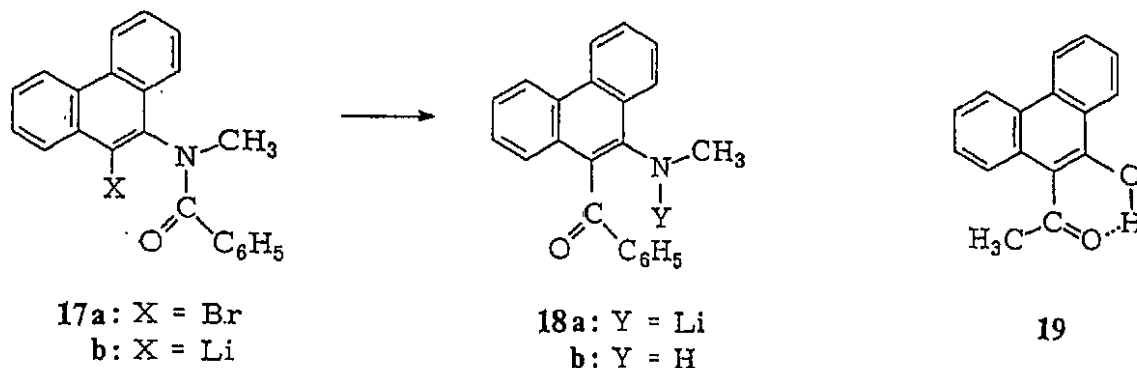


Es igualmente característico el espectro de masas de **14a**, que muestra fragmentos intensos (M)-, (M - H)- y (M - OH), como por lo demás lo hace también el de la correspondiente *o*-hidroxibenzofenona **7a**. En compuestos comparables de modelos se hicieron responsables de ello los complejos mecanismos de transposición/ciclización que, entre otros, contienen traslados hidrógeno de nitrógeno y del grupo *N*-metilo al oxígeno de la función carbonilo¹⁶⁾ en la posición *orto*.

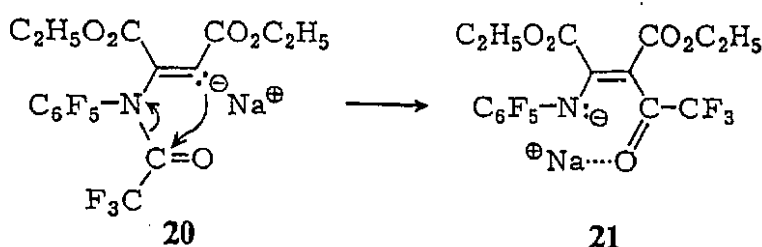
En oposición a las transposiciones inducidas carbaniónicamente **13** → **14**, las transposiciones catalizadas por ácido de Lewis¹⁷⁾ y las transposiciones fotolíticas¹⁸⁾ de acilanilinas transcurren, incluso con una *p*-posición bloqueada, con rendimientos muy variables en productos de transposición *orto*. Por ejemplo, una fotólisis de **16a** realizada con fines comparativos (H en lugar de D) produjo únicamente 2% del producto de transposición **14a**.

Con ayuda de la *N*-fenantrilbenzamida **17a**, sintetizada de manera análoga a los materiales de partida ya citados, se pudo demostrar que transposiciones carbaniónicas de este tipo son posibles también con aromáticos policíclicos. Según lo esperado, en la transformación con *tert*-butil-litio entre - 100 y - 70 °C aparecieron otra vez colores intensos, que sugieren la formación del sistema deslocalizado **18a**. Luego de la hidrólisis se pudo aislar 73% del producto de transposición **18b**, cuyas bandas de oscilación de valencia NH- y CO se sitúan con 3472 y 1667 cm⁻¹ sustancialmente con una mayor frecuencia que aquellas de los productos análogos de transposición **14**. Puesto que también en el espectro ¹H-NMR el protón HN presenta una posición amina normal (δ = 4.05) y ningún acoplamiento con el grupo *N*-metilo, hay que excluir para **18b** una conformación coplanar, puentada por hidrógeno, lo cual puede explicarse con impedimentos estéricos. Como ejemplo de un derivado puentado por hidrógeno de este tipo de estructura sirva el 10-acetil-9-fenantrenol (**19**), cuya banda con 1610 cm⁻¹ aparece sustancialmente con menos

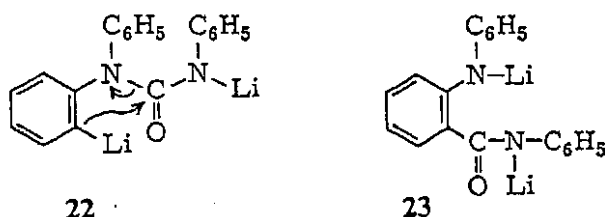
frecuencia que la de 9-acetilfenantreno (1685 cm^{-1})¹⁹.



Al estudiar la literatura nos encontramos finalmente con un caso en el cual se observó una transposición similar en un sistema puramente olefínico. En esta ocasión, el producto intermedio carbaniónico **20**, formado como consecuencia de la adición de perfluoracetanilida de sodio a éster dietílico de ácido acetilendicarboxílico se transpone a enamidina de sodio **21**²⁰.

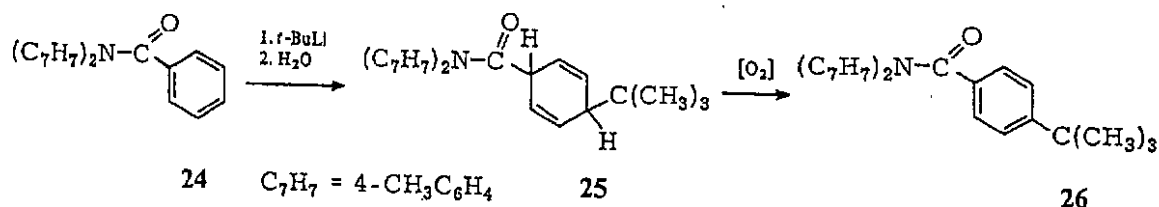


A pesar de las reservas expresadas al comienzo con respecto a utilidad de métodos directos de metalación²¹ para tales reacciones de transposición, hemos conducido algunos experimentos al respecto, estimulados también por el descubrimiento de que la trifenilurea puede metalarse directamente a derivado de di-litio **22**, el cual se transpone luego a **23** en el sentido de nuestro concepto²².



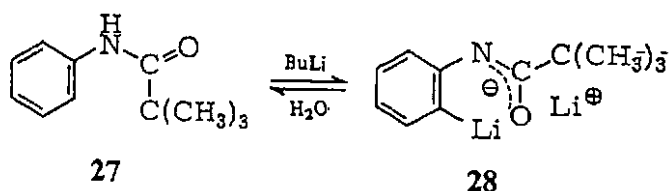
Como primer modelo se transformó *N,N*-di-*p*-tolilbenzamida (**24**) con *tert*-butil-litio en tetrahidrofurano a -100°C , observándose durante la descongelación a temperatura ambiente tonalidades amarillo marrón-anaranjado. Luego de la hidrólisis se pudieron aislar en primer término únicamente 36% de ditolilamina, 40% de ácido benzoico y 22% de material de partida. Un aceite obtenido adicionalmente (13%) cristalizó únicamente en el transcurso de varios días de permanecer al aire libre. Los análisis y espectros sugirieron la

presencia de 4-*tert*-butil-*N,N*-di-*p*-tolilbenzamida (**26**), la cual se aseguró mediante síntesis de un preparado equivalente de ditolilamina y cloruro de 4-*tert*-butilbenzoilo.

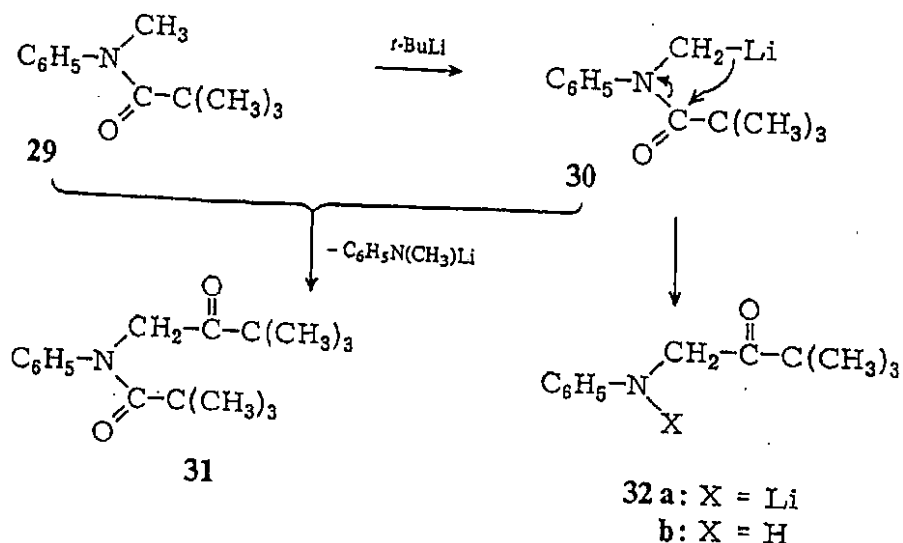


Fuera de una reacción de descomposición no definida, que no se analizó con mayor detalle, tuvo lugar aquí evidentemente una "adición fenólica de carbonilo" del *tert*-butillitio sobre la posición *p* del residuo benzolilo a **25**, a la cual siguió una lenta oxidación por aire a **26**. Una secuencia comparable de reacción se ha sugerido asimismo para la adición [1,6] de cloruro de *tert*-butilmagnesio en benzofenona²³⁾.

Con el fin de evitar tales adiciones *p*, nos hemos ocupado a continuación con la posibilidad de metalación de anilidas de ácido pivalínico. Aquí se sabía ya que la amida secundaria **27** se puede dimetalar fácilmente en el derivado *o*-litio **28**, el cual sin embargo no experimenta desplazamiento acilo [1,3]²⁴⁾.

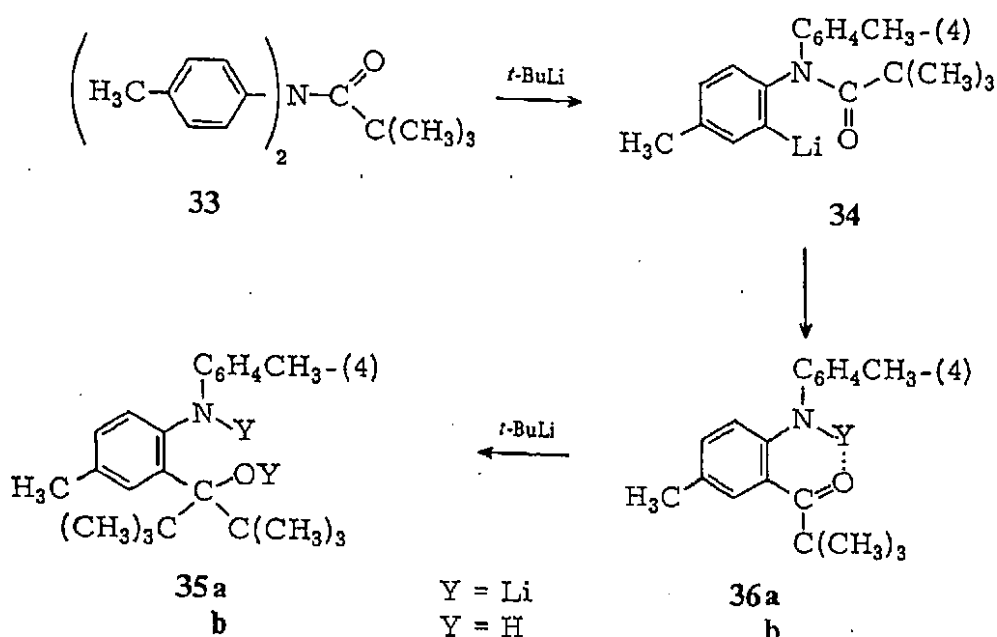


Al transformar ahora en forma habitual la amida terciaria **29** con *tert*-butil-litio, pudo aislarse efectivamente un producto isomérico **32b**, que debe sin embargo su aparición a una transposición [1,2] y no a la esperada transposición [1,3]. La aquí introductoria y decisiva metalación del grupo *N*-metilo, fuera de la constitución del producto **32b**²⁵⁾ conocido por la literatura, la sugiere también el subproducto **31** obtenido en un bajo rendimiento, que se puede considerar surgido por la acilación del producto intermedio **30** con la amida de partida **29**.



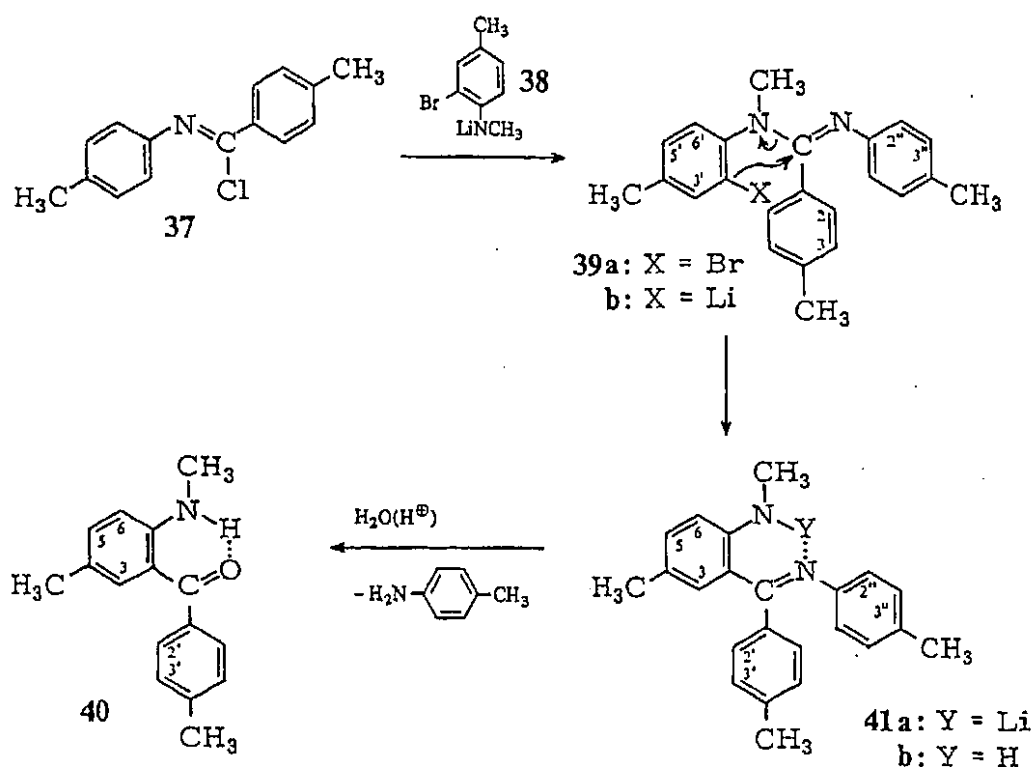
Recientemente se han observado a menudo litiaciones equivalentes de grupos *N*-, *O*- o *S*-alquilo de amidas de ácido carboxílico, sobrecargadas estéricamente^{26,27}), ésteres²⁶) o tioésteres²⁷). Por lo demás, la transposición $30 \rightarrow 32a$ está en estrecha relación con las transposiciones [1,2] conocidas como "transposiciones hetero de Wittig" de ésteres de ácidos carboxílicos²⁸), ésteres de ácido carboimídico²⁹), carboditioésteres³⁰) así como derivados de ácido fosfinico y ácido fosfórico³¹).

Sólo en la transformación de la di-*p*-tolilpivalamida (**33**) con *tert*-butil-litio se obtuvo finalmente la *orto*-metalación directa de un grupo arilo en **34**, a la que siguió entonces el desplazamiento pivaloilo [1,3]. Sin embargo, no se pudo obtener aquí el producto de transposición **36a** (o **b**), ya que éste, incluso cuando sólo se emplea 1 equivalente de butil-litio, evidentemente continúa reaccionando rápidamente a **35a**. Por consiguiente, junto con 43% de **35b**, se pudieron aislar todavía 50% del material de partida sin transformar. Al emplear 2 equivalente del metalorganilo se pudo convertir **33** en un 78% en **35b**.



Es sorprendente que el producto primario de transposición **36a**, bastante cargado estéricamente, reaccione más rápidamente con *tert*-butil-litio que el material de partida **33**. Probablemente esto se deba a una activación por acomplejamiento intramolecular (véase esquema de la fórmula).

En vista de las transposiciones [1,3] inducidas carbaniónicamente que transcurrían en forma particularmente fácil tratándose de amidas terciarias, fue muy natural transformar también en este sentido amidinas correspondientes. Seleccionamos como modelo N^1 -(2-brom-4-metilfenil)- N^1 ,4-dimetil- N^2 -(4-metilfenil)benzamidina (**39a**), que es accesible a partir del cloruro de imidoilo **37** con la sal de litio de 2-brom- N ,4-dimetilanilina (**38**) en un 34% de rendimiento. Al transformar ahora **39a** en forma habitual con *tert*-butil-litio en tetrahidrofurano a -100°C , tampoco se pudo observar, en el transcurso de 1 hora, una variación de la mezcla de reacción. Al calentar, se produjeron sucesivamente turbiedad, formación de precipitado (probablemente **39b**) y, a partir de aproximadamente -45°C , una coloración roja gradual, hasta que, a -20°C , apareció una solución ahora estable, color rojo sangre. De esto se puede concluir que la transposición del precursor incoloro **39b** se inicia en el derivado rojo de litio **41a**, que contiene un ión de amida deslocalizado, a temperatura claramente más alta que las reacciones correspondientes de las amidas de ácido *orto*-metaladas **13a, b** y **17b**. Esto se halla en consonancia con la polaridad reducida frente a una función carbonilo y la consiguiente vulnerabilidad nucleófila dificultada de una función imidoilo.

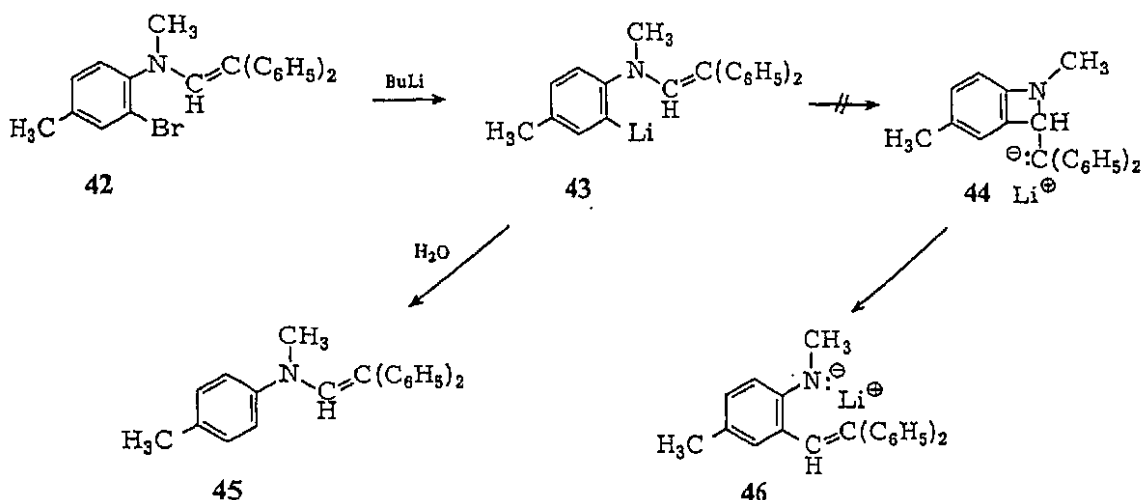


Una hidrólisis cuidadosa produjo en un rendimiento prácticamente cuantitativo una *N*,4-dimetil-2-[(4-metilfenil)(4-metilfenilimino)metil]anilina amarilla (**41b**), que para un aseguramiento adicional de constitución, se disoció ácidamente a aminobenzofenona **40** y *p*-toluidina. Debido al punto de fusión relativamente pronunciado de **41b** (45-47°C) es de suponer que en estado sólido sólo se presenta una forma, probablemente la forma *E* mostrada en la fórmula; en solución se produce una rápida isomerización *cis-trans* a una mezcla de equilibrio, que contiene $\approx 15\%$ del isómero *Z*. La relación de isómeros se pudo comprobar de las integraciones de las señales metilo en el espectro $^1\text{H-NMR}$, debiéndose anotar que el grupo *N*-metilo del isómero *E* se acopla nuevamente con el protón amino ($J = 4.4 \text{ Hz}$) como resultado de la presencia de un puente intramolecular de hidrógeno.

En el espectro de masas de la aminobenzofenona **40** se encuentra un pico igualmente intensivo ($M - \text{OH}$) como en el caso del compuesto análogo **14a**. Particularmente interesante es ahora sin embargo que para la imina **41b** se puede registrar una fragmentación comparable incluso hasta el 100%, perdiéndose naturalmente la fracción NHC_7H_7 . Posiblemente son aquí decisivos mecanismos similares de cesión de hidrógeno y ciclización como en la *o*-aminobenzofenona¹⁶⁾.

Como continuación a la anterior serie de experimentos interesaba ahora saber si, eventualmente bajo iguales condiciones, se podía predisponer también un grupo olefínico a tales transposiciones [1,3] inducidas carbaniónicamente. Esto se analizó con base en la

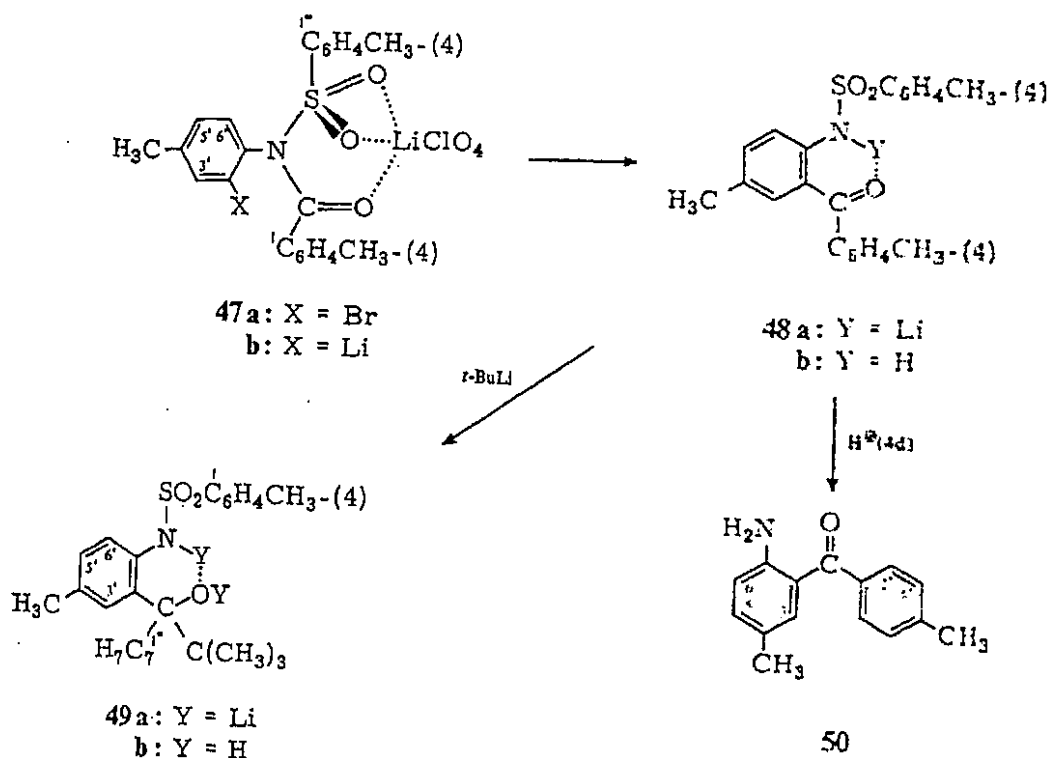
enamina **42**, la cual era accesible por métodos convencionales a partir de difenilacetaldehído y 2-brom-*N*,4-dimetilanilina. Aunque aquí el grupo difeniletnilo del material de partida **42** es sustancialmente menos polar que una función imina o incluso una función carbonilo, la formación del elemento estructural difenilmetanida, estabilizado por resonancia, en el producto intermedio **44** (o estado de transición) debería generar un impulso suficiente para la reacción deseada $43 \rightarrow 46$.



Cuando se transformó la *o*-bromenamina **42** en forma habitual con *tert*-butil-litio en tetrahydrofurano, se obtuvo luego de la hidrólisis 92% de un material de partida desbromificado (**45**). Esto demuestra que si bien tuvo lugar el intercambio halógeno/metal a **43**, no se produjo sin embargo la reacción adicional mediante **44** a **46**. Incluso condiciones más severas, ebullición de varias horas de una fórmula similar en éter dietílico, no produjo un producto de transposición, sino nuevamente tan sólo 65% de **45**, junto con porciones elevadas de subproductos no definidos.

Tal como se evidenció en el transcurso de los experimentos llevados a cabo hasta ahora, las *N*-(2-li-tioaril)benzamidás o -benzolsulfonamidás se adaptan especialmente bien para desplazamiento [1,3] de sus funciones acilo. Por consiguiente, era obvio vincular las dos funcionalidades a una y la misma guía de deslizamiento, con el fin de analizar sus tendencias relativas de migración bajo condiciones competitivas "libres". Como modelo se consideró la amida-sulfonamida **47a** combinada, que era accesible mediante sulfonilación de tolueno y toluoilación sucesivas de 2-brom-4-metilanilina. Los experimentos para la transposición de **47a** con *tert*-butil-litio en tetrahydrofurano se llevaron a cabo en presencia de un exceso de perclorato de litio, ya que en ensayos previos se había evidenciado que, de otra manera, mediante acomplejamiento el butil-litio se mantenía alejado del sitio de reacción deseado de manera análoga a **47a**. Cuando, en consecuencia, se transformó "**47a** · LiClO_4 " con un equivalente de *tert*-butil-litio, se produjeron, fuera de productos "formales" de hidrólisis, 55% del producto de transposición **48b**, observándose nuevamente de manera intermedia una coloración intensiva azul verdosa. Aún con la utilización de 1.3 equivalentes de butil-litio, aparte de 47% de material de transposición **48b**, se aislaron

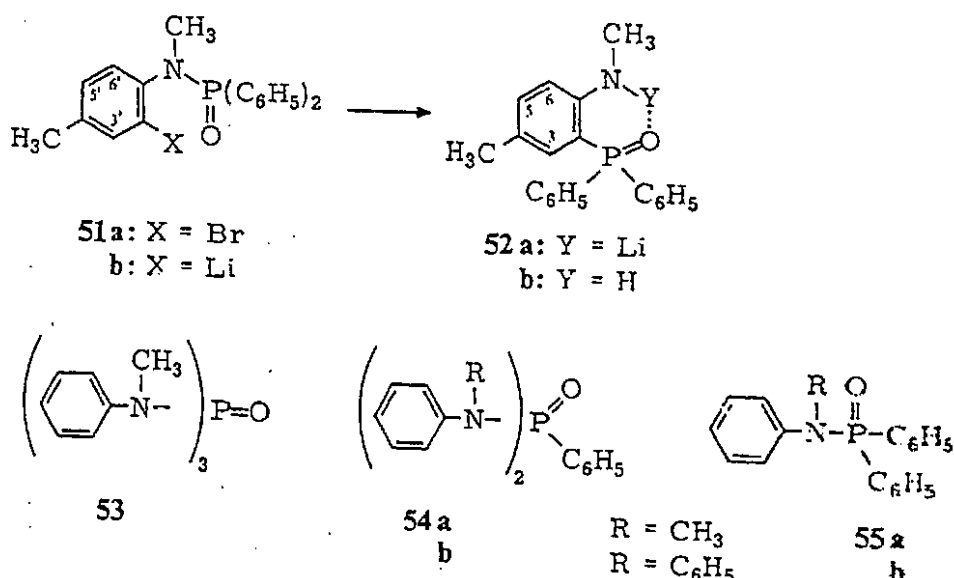
todavía 14% del material de partida y adicionalmente también 11% de **49b**, el cual debe su aparición a la reacción posterior de la benzofenona **48a** con exceso de butil-litio. Esto demuestra que aquí migró el residuo 4-metilbenzoilo y no el residuo toсило, totalmente en consonancia con el resultado de la hidrólisis (que sólo transcurrió lentamente) de **48a** a la aminobenzofenona **50** conocida³²⁾. Permítase recordar que bajo condiciones más restrictivas, cuando las dos funciones susceptibles de migración se incorporan en un anillo de 5 miembros, el ataque intermolecular, que amplía allí el anillo, del anión fenilo se produce exclusivamente sobre el grupo sulfonilo, lo cual puede sustentarse con argumentos estereoelectrónicos³³⁾.



En las respectivas transformaciones de la *N,N*-dibenzoil-2-brom-4-metilanilina análoga **48** se observó un curso de reacción muchísimo más complejo, ya que aparte de los productos formales de hidrólisis sólo se pudieron aislar pequeños rendimientos en productos de transposición y productos de reacciones intermoleculares³³⁾.

Tal como ya se sugirió reiteradamente, en la mayoría de las transformaciones de anilinas *N*-aróiladas y también de los correspondientes ésteres fenólicos con butil-litio, aparte de los productos de transposición propiamente dichos, aparecieron siempre cantidades fuertemente variables de productos "formales" de hidrólisis – ácidos, anilinas y genoles – en una proporción aproximadamente equimolar. Sin embargo, en simulaciones pudo evidenciarse que en este aspecto no venían al caso reacciones efectivas de hidrólisis de los materiales de partida en el curso del tratamiento. Actualmente estamos analizando si a lo mejor tales reacciones de disociación se pueden encauzar mediante trasposos de un

electrón de metalorganilo a la función acilo³⁴⁾.

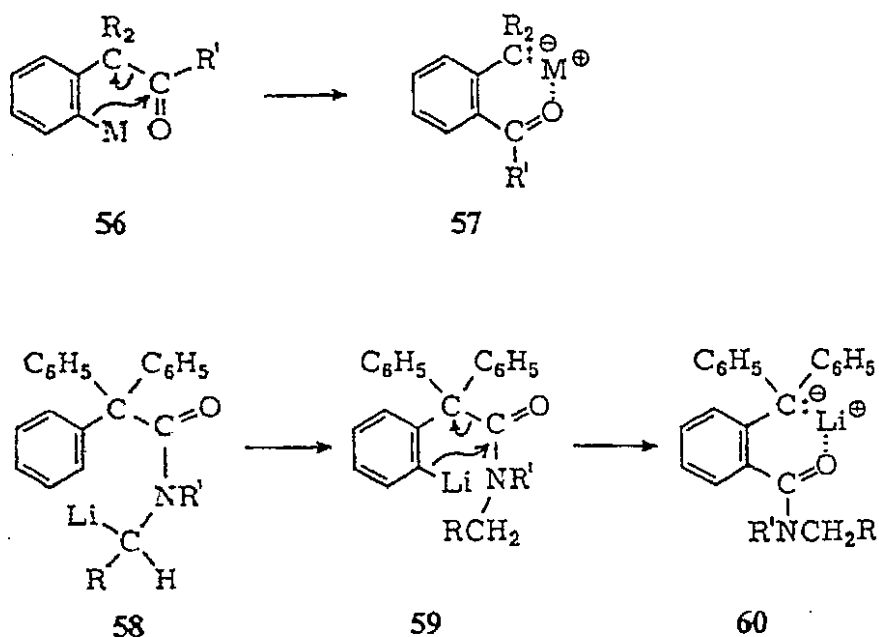


Redondeando este capítulo pudimos mostrar finalmente que incluso una amida de ácido fosfínico **51a**, correspondiente a los modelos anteriores, puede reaccionar según nuestra idea central^{5,35)}. Cuando la **51a**, de fácil obtención a partir de la sal de litio o sodio de la 2-brom-N, 4-dimetilanilina y cloruro de difenilfosfinilo, se transformó en forma habitual con *n*-butil-litio a -70°C y luego se calentó a temperatura ambiente, se pudieron observar nuevamente los conocidos juegos de colores, en este caso de rojo marrón a rojo cereza. Luego del tratamiento hidrolítico se pudieron aislar hasta 48% de producto de tranposición **52b**, el cual se identificó en particular por sus datos espectroscópicos característicos ($\nu_{\text{NH}} = 3360$, $\nu_{\text{PO}} = 1175 \text{ cm}^{-1}$, $\delta(\text{NCH}_3) = 2.76$, d, $J = 5 \text{ Hz}$, s luego del intercambio H/D).

Los intentos de encaminar las amidas de ácido fosfórico, ácido fosfónico y ácido fosfínico **53**, **54**, **55** mediante metalaciones directas en reacciones de tranposición análogas no se vieron favorecidos por el éxito³⁵⁾.

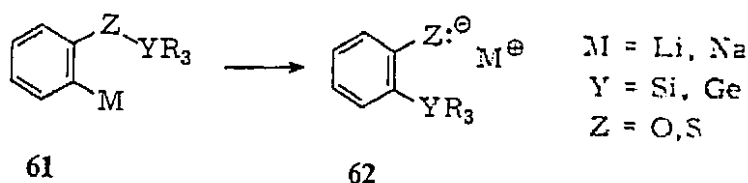
Cuando, resumiendo, se evalúan los resultados obtenidos hasta ahora, se llega necesariamente a la conclusión de que el modelo general de tranposición $\text{A} \rightarrow \text{B}$ presentado al comienzo debería servir igualmente en última instancia para modelos en los cuales E represente un grupo carbono CR_2 . También aquí se transformaría un anión fenilo, estabilizado inductivamente en el mejor de los casos, en un anión estabilizado por resonancia — en este caso un anión bencilo. Efectivamente se pueden encontrar en la literatura más reciente algunos ejemplos de que materiales de partida fenilanionoides **56** generados de diferente manera se transponen a productos benzilanionoides **57**³⁶⁾. En relación especialmente estrecha con nuestros propios experimentos se encuentra en este aspecto una reacción de tranposición descrita por Seebach et al.³⁷⁾, en la cual el precursor directo de tranposición **59** se formó incluso en una transmetalación del producto de

metalación primaria 58.



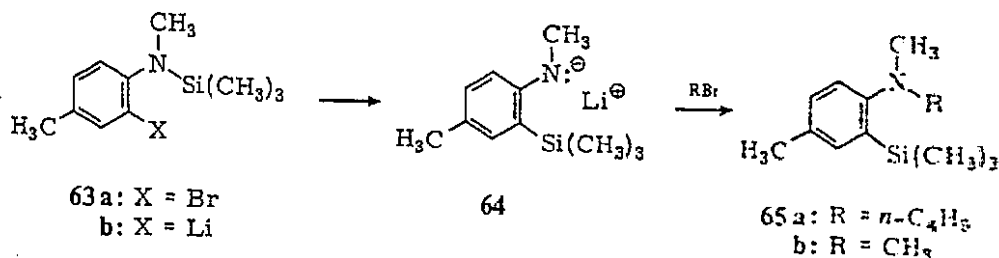
Transposición de sistemas coordinativamente insaturados

Una ampliación de nuestro concepto original de transposición se hizo entonces igualmente posible cuando grupos coordinativamente insaturados del tipo sililo debieron habilitarse básicamente para desplazamientos [1,3] análogos, ya que desde hace mucho tiempo se sabe que derivados del silicio tetra-coordinado pueden reaccionar fácilmente con los nucleófilos más diversos a compuestos intermedios penta-coordinados más o menos estables³⁸⁾. Efectivamente se han realizado ya migraciones similares de sililo e igualmente germilo por diferentes grupos de trabajo con éteres de arilsililo³⁹⁾ *orto*-metalados, ariltioéteres⁴⁰⁾ y éteres de germilo⁴¹⁾ 61, tal como se documenta aquí en forma meramente esquemática según 61 $\rightarrow$ 62.



En este contexto era de especial interés determinar las tendencias relativas de migración de grupos sililo coordinativamente insaturados, por un lado, y de grupos benzoilo π -insaturados, por el otro, en uno y el mismo sustrato. A este respecto tenía que analizarse sin embargo en primer lugar si el grupo trimetilsililo estaba capacitado también en un compuesto amino 61 análogo para migración [1,3]⁴²⁾. Cuando se trató en este sentido

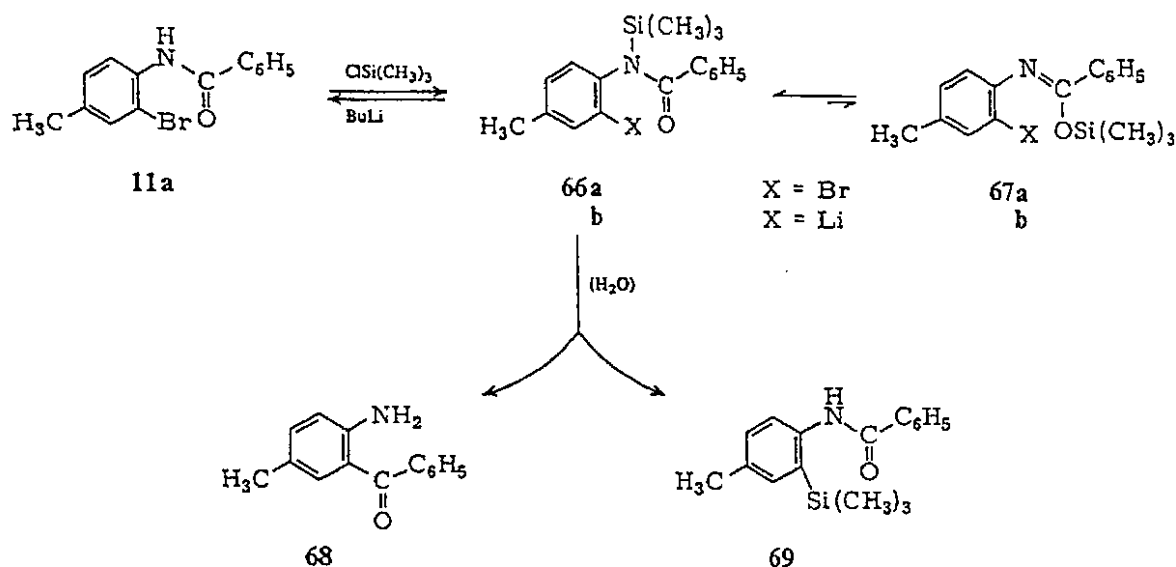
el derivado de *o*-bromanilina sililado **63a** en forma habitual con *n*-butil-litio o también con metilitio, se obtuvieron efectivamente, a través del derivado *o*-litio **63b** y sin apreciables manifestaciones de color (!), los productos de transposición **65a** o **b**, los cuales deben su surgimiento a la rápida reacción de absorción del producto de transposición propiamente dicho **64** con los bromuros de alquilo provenientes del intercambio iniciador metal-halógeno.



Para la ejecución del experimento concurrente se preparó mediante trimetilsililación de la benzanilida **11a** la *N*-silil-*N*-acilanilina **66a**, que en solución con el sililéster de ácido imídico presente al 5% **67a** se encuentra en equilibrio⁴³⁾. Si esta mezcla de equilibrio se transforma en tetrahydrofurano a -100°C con 1 equivalente de *tert*-butil-litio, se obtiene una solución rojo cereza, la cual ya no cambia más al calentarla a temperatura ambiente. Luego del tratamiento hidrolítico se pueden aislar 30% de 2-benzoil-4-metilanilina (**68**), 33% de *N*-[4-metil-2-(trimetilsilil)fenil]benzamida (**69**) y 28% de *N*-(2-brom-4-metilfenil)benzamida (**11a**).

Un preparado equivalente a **69** se preparó mediante transformación sucesiva de **11a** con 2 equivalentes de *n*-butil-litio y cloruro de trimetilsililo en exceso e hidrólisis posterior.

El experimento concurrente confirmó asimismo desde el punto de vista puramente formal una tendencia equilibrada de transposición para el residuo trimetilsililo y el grupo bezoilo, pero trajo consigo al mismo tiempo una desililación, que muy probablemente se opera por el ataque directo del *tert*-butil-litio al grupo sililo del material de partida **66a** (o **67a**). La evidencia sugiere que también una formulación que se mantuvo hasta 22 h entre -100 y -78 °C, arrojó prácticamente los mismos rendimientos de producto, lo cual excluye la mera hidrólisis del material de partida no transformado **66a** (o **67a**) como fuente para el producto desililado **11a**. No obstante, no se puede excluir que el traslado del grupo sililo se produce únicamente mediante la forma sililéster **67b**, de manera que, tomado en sentido estricto – ya que entonces estarían presentes diferentes mecanismos de migración – no se podría hablar de "tendencias de transposición iguales".



Consideraciones finales con respecto a la importancia general de reacciones de transposición inducidas organometálicamente

Los resultados del presente trabajo se pueden resumir de tal manera que los desplazamientos [1,3] de grupos insaturados en el sentido de una reacción de Fries se producen entonces bajo condiciones particularmente moderadas y, ante todo, inequívocamente cuando el curso de la reacción se controla a través de etapas intermedias (carb)aniónicas. Por qué esto es así, tiene que ser así, se hace evidente con ayuda de una observación esquemática del perfil de reacción, por ejemplo, de la transposición amida de ácido *N*-arilcarboxílico (Figura 1).

Con base en los datos termoquímicos para la pareja acetato de fenilo/*o*-hidroxiacetofenona⁴⁴⁾ y de acuerdo con estimativos de incrementos de unión⁴⁵⁾ se pueden asumir por regla general para los sistemas de materiales de partida y productos I y IV aproximadamente los mismos contenidos de energía. Independientemente de ello, sin embargo, para transposiciones meramente térmicas $\text{I} \rightleftharpoons \text{IV}$ se requieren energías de activación tan elevadas que, de todos modos, no se les asigna ninguna importancia práctica, o, se ponen en marcha más bien reacciones de descomposición. Esto resulta, entre otros, de que por ejemplo ambos componentes de la pareja de modelos 16a (H en lugar de D), 14a aún después de un calentamiento de cinco días a 250°C continúan estando en gran medida sin modificación⁴⁶⁾.

Relaciones completamente distintas se encuentran en las transposiciones inducidas carbaniónicamente de esta clase, cuyo proceso se discute con ayuda de la Figura 1. Mediante combinación con un metalorganilo rico en energía RLi se carga energéticamente en primer lugar la parte del material de partida; el sistema I^* excitado ahora altamente reacciona de acuerdo con los grados de acidez relativos de RH ($\text{p}K_s \approx 45$) y ArH ($\text{p}K_s \approx 35$)⁴⁷⁾ al sistema arilaniónico intermedio II, debiéndose superar, en particular con el empleo

de la variante de intercambio halógeno/metál, tan sólo una baja barrera de activación. A una diferencia similar en el valor pK_s , debe el ahora siguiente paso de transposición propiamente dicho su fuerza impulsora, que lleva al sistema estabilizado por resonancia **III** (pK_s de *o*-acilanilina < 27)⁴⁷⁾. La hidrólisis final genera entonces el sistema de producto **IV**. Bajo estas condiciones se transforma también de manera irreversible el sistema-material de partida **I** en el sistema-producto **IV**. Por lo demás, Figura 1 permite reconocer inmediatamente en qué manera tales transposiciones podrían revertirse también dado el caso. En otras palabras, si mediante cantidades catalíticas de una base fuerte (nuevamente RLi) se sube energéticamente una proporción mínima del sistema-producto **IV** a **IV***, debería entonces formarse inmediatamente a partir de éste nuevamente el sistema estabilizado por resonancia **III**. Aún cuando ahora se formara únicamente una cantidad extremadamente pequeña del anión más inestable del sistema **II**, éste podría re-protolizarse mediante un sustrato-producto presente aún más abundantemente **IV** a **I**. Simultáneamente se formaría otra vez el anión del sistema **III** y todo podría continuar hasta la completa reconversión de **IV** en **I**. Desafortunadamente no se pudo realizar esta posibilidad en el caso de las transposiciones aquí tratadas. No obstante, no se debe pasar por alto que, eventualmente, los aniones **III** se podrían extraer mediante reacciones alternativas completamente distintas de la re-conversión en **I**. Sin embargo, con determinados tipos de transposiciones [1,2] iniciadas aniómicamente se han observado efectivamente tales reversibilidades con cantidades de base catalíticas⁴⁸⁾.

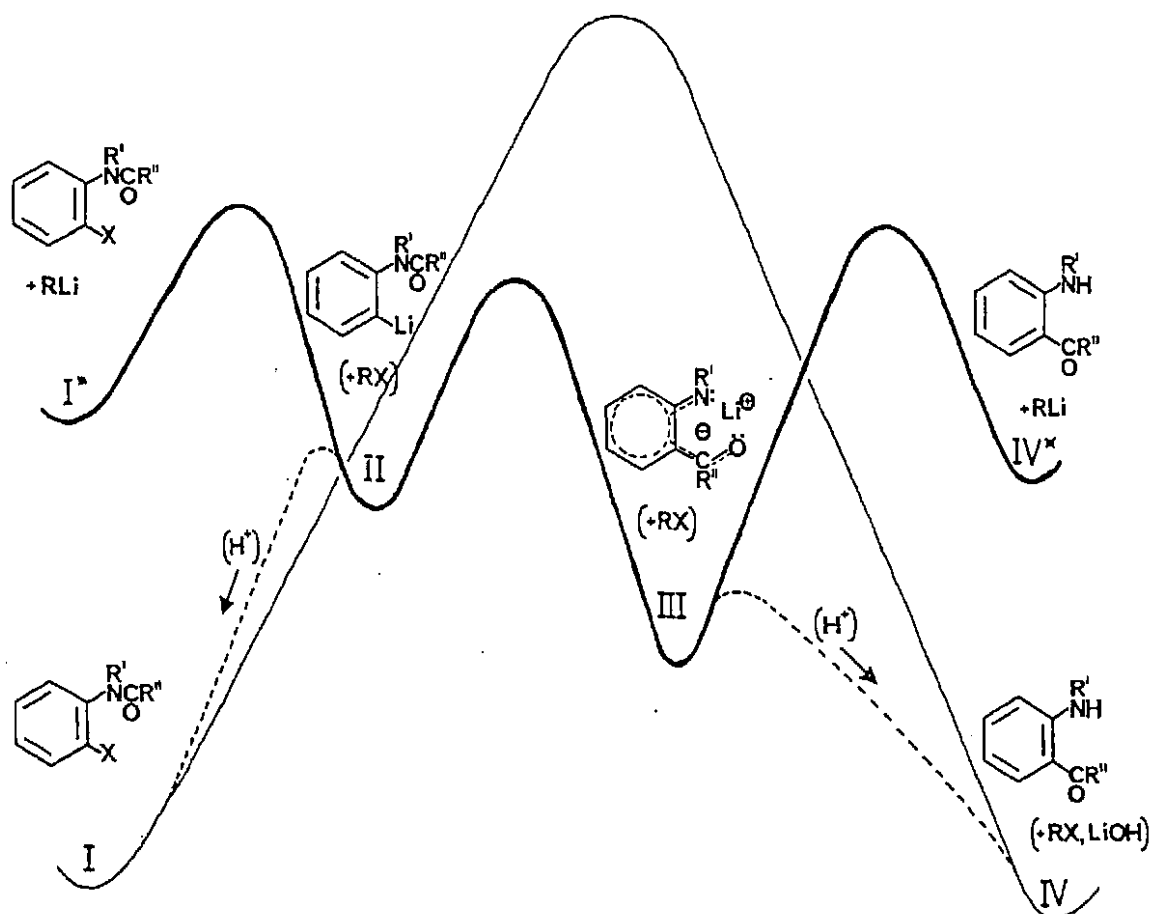


Figura. 1. Representación esquemática de los perfiles de energía de transposiciones [1,3] comparables térmicas y aniónicamente inducidas. (— reacción térmica potencial, - - - - - secuencias aniónicas de reacción, interrupción de la reacción por protólisis. X = H, Br; R, R' = alquilo, arilo; R'' = arilo, *terc*-alquilo)

Estos trabajos fueron patrocinados por la *Deutsche Forschungsgemeinschaft*, el *Fonds der Chemischen Industrie* y la *BASF AG*, Ludwigshafen/Rh., patrocinio que agradecemos.

Parte Experimental

Transformaciones con reactivos organometálicos se realizaron en aparatos calentados a la llama bajo vacío bajo nitrógeno puro. El *n*-butil-litio en hexano y el *terc*-butil-litio en pentano se adquirieron de la firma Metallgesellschaft, Hanau; el metil-litio se preparó a partir de cloruro de metilo con metal de litio en éter dietílico (*U. Schöllkopf in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 13.1, S. 135, Thieme 1970) y se empleó en esta forma algo salina. El contenido de las soluciones se determinó por análisis volumétrico con ácido difenilacético (*W. G. Kofron und L. M. Baclawsky, J. Org. Chem.* 41, 1879 (1976)). Éter dietílico y tetrahydrofurano para todas las formulaciones

organometálicas se secaron sobre cordón de sodio y, antes del empleo, se destilaron sobre hidruro de litio y aluminio. Se alcanzaron temperaturas de $\approx -80^{\circ}\text{C}$ en una mezcla de metanol/hielo seco, las de -100°C mediante mezcla de aire líquido a metanol hasta su solidificación.

Cromatografías: separaciones en columna con óxido de aluminio neutro o gel de sílice 0.05-0.2 mm Merck; cromatografía preparativa de capa fina PF 254 Merck; análisis cualitativos de capa fina: cintas recubiertas con 0.25 mm gel de sílice GF 254 sobre hoja de aluminio. Las fracciones, o las sustancias, se relacionan en la secuencia de sus valores R_F , y precisamente con el máximo valor R_F en primer lugar. – Valores de fusión: no corregidos, aparatos según Dr. Tottoli de la firma Büchi. – Análisis elementales: Laboratorio microanalítico de los Chemische Institute der Universität Heidelberg. – Espectros Infrarrojos: Aparato BE 4240 Beckman, si no se menciona lo contrario, en bromuro de potasio. – Espectros $^1\text{H-NMR}$: Aparatos A 60, EM 360 (60 MHz), EM 390 (90 MHz) de la firma Varian y WH 300 (300 MHz) de la firma Bruker, estándar interno TMS. Las muestras de disociación se analizaron básicamente según el primer orden. Por consiguiente, las constantes de acoplamiento son únicamente valores aproximados. – Espectros de masas: aparatos Atlas CH₄ de la firma Friedrich Krupp, CEC 21/110 B de la firma DuPont de Nemours o ZAB de la firma Vacuum, Generators GmbH. Abreviaturas: QT = temperatura de la fuente, PT = temperatura de la muestra. Energía de excitación de electrones 70 eV, si no se indica lo contrario. En general, se indican únicamente los fragmentos característicos con intensidades relativas $> 10\%$.

Trasposiciones de Ésteres

Se preparó 2-brom-4-metilfenol según Lit.⁴⁹⁾ con 89%, punto de ebullición $95.5-98.5^{\circ}\text{C}/13$ Torr (Lit.⁴⁹⁾ $77^{\circ}\text{C}/2$ Torr), $n_D^{20} = 1.5791$. – IR: 3515 cm^{-1} (OH). – $^1\text{H-NMR}$: (CCl_4): $\delta = 2.26$ (s, 3H); 5.29 (s, OH); 6.84 (d, $J = 9$ Hz, 6-H); 7.00 (d, $J = 9$ Hz, 5-H); 7.23 (s, 3-H).

Se preparó (2-brom-4-metilfenil)-benzoato (3a) según Lit.⁵⁰⁾ de 2-brom-4-metilfenol y cloruro de benzoilo con 72% de rendimiento. Punto de fusión 69°C (Lit.⁵¹⁾ $71-72^{\circ}\text{C}$), agujas en forma de asbesto de etanol. – IR: 1744 cm^{-1} (CO). – $^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3): $\delta = 2.37$ (s, 3 H); 7.16 (s, 2H, 5', 6'-H); 7.50-7.66 (m, 4H); 8.29 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (291.15) Calculado C 57.26 H 3.81 Br 27.45 Hallado C 57.64 H 3.90 Br 27.63

Se preparó (4-metilfenil)-benzoato de *p*-cresol y cloruro de benzoilo con 62% de rendimiento, punto de fusión 69°C (Lit.⁵²⁾ 70°C), bloques incoloros de etanol. – $^1\text{H-NMR}$: (CCl_4): $\delta = 2.37$ (s, 3H); 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2', 6'-H); 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 3',5'-H); 7.50 (m, 3,4,5-H); 8.18 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$ (212.25) Calculado C 79.23 H 5.70 Hallado C 79.04 H 5.80

Se preparó (2-brom-4-metilfenil)-pivaloato (3b) de 2-brom-4-metilfenol y cloruro de pivaloilo con 82% de rendimiento⁵⁰⁾. Punto de ebullición 81-87°C/0.1 Torr; $n_D^{20} = 1.5123$. - IR: 1761 cm^{-1} (CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.36$ (s, 9H); 2.31 (s, 3H); 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 6'-H); 7.06 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 5'-H); 7.37 (s amplio, 3'-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (271.2) Calculado C 53.15 H 5.58 Br 29.47 Hallado C 53.17 H 5.75 Br 29.67

Se preparó (4-metilfenil)-pivaloato de p-cresol y cloruro de pivaloilo con 63% de rendimiento⁵⁰⁾. Punto de fusión 39°C (Lit.¹¹⁾ 40°C), laminillas incoloras de etanol. - IR: 1756 cm^{-1} (CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 1.30$ (s, 9H); 2.30 (s, 3H); 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2',6'-H); 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 3',5'-H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (192.3) Calculado C 74.97 H 8.39 Hallado C 75.01 H 8.40

Especificación general de trabajo para transposiciones inducidas carbaniónicamente

Un matraz de dos cuellos con agitador magnético, embudo de goteo y enfriador Dimroth, con tubo superpuesto de introducción de gas, se calienta a la llama tres veces bajo vacío y se lava en cada caso con nitrógeno puro seco. Luego de enfriarse el aparato, se sobrepone un tubo de secado y se introduce bajo nitrógeno la sustancia respectiva perfectamente secada, así como el disolvente absoluto. Una vez completa la disolución, el matraz se suspende en un baño frío, se espera 10 min a que la temperatura se equilibre y se agrega rápidamente por goteo el organilo de litio, agitando bien al mismo tiempo. Una vez terminado el intercambio halógeno/metal (aproximadamente 1/2-1 h; ocasionalmente asociado con la formación de precipitados), se deja descongelar lentamente y se hidroliza a temperatura ambiente con pocos ml de una solución acuosa de cloruro de amonio. Si el disolvente era THF, entonces éste se extrae en gran parte por destilación y se reemplaza con éter. Para separar los ácidos carboxílicos se extrae la fase orgánica con solución de bicarbonato, de la cual se liberan los ácidos con ácido clorhídrico diluido. Se separan los productos fenólicos mediante extracción subsiguiente con agitación con soda cáustica diluida y liberación de ésta última con ácido clorhídrico diluido. Se separan las aminas mediante extracción con ácido clorhídrico al 15%; la separación reiterada se lleva a cabo enfriando bien y agitando vigorosamente con soda cáustica diluida.

Transposición aniónica de 3a a 2-benzoil-4-metilfenol (7a) (Chem.-Abstr.-Name: (2-hidroxi-5-metilfenil)fenilmetanona)

a) Con *n*-butil-litio en THF a -78 °C: según la especificación general se disuelven 2.26 g (7.8 mmol) 3a en 70 ml THF y se enfría a -78 °C. La solución clara incolora se vuelve azulosa verde oliva al agregar por goteo un equivalente de *n*-butil-litio. Al descongelar entre -50 y -40°C, el color cambia a amarillo oliva, volviéndose entonces con la hidrólisis amarillo intenso. Del extracto de bicarbonato se obtiene 63% de ácido benzoico, del extracto de soda cáustica, mediante acidificación a pH 9-8 y absorción en éter, un aceite

amarillo, que cristalizó rápidamente, el cual huele todavía fuertemente a cresol. De etanol 0.055 g (3%) **7a**, agujas amarillas o laminillas, punto de fusión 82°C (muestra mezclada, comparación IR).

b) Con *n*-butil-litio en THF a -100°C: 2.91 g (10 mmol) **3a** en 50 ml THF con el mismo procedimiento y desarrollo de la reacción como bajo a). Aparte de 15 -17% de ácido benzoico se obtienen 0.34 g (16%) de **7a** en bruto, o 0.205 g (10%) puro, punto de fusión 82°C (muestra mezclada).

c) Con *tert*-butil-litio en THF a -100 °C: formulación de manera análoga a b) con un equivalente *t*-BuLi; solución rojo marrón a temperatura ambiente, luego de la hidrólisis verde amarillo; rendimiento 0.18 g (9%) **7a** (junto con $\approx$ 15% de ácido benzoico). Punto de fusión 82°C (muestra mezclada). Se preparó un preparado equivalente mediante calentamiento de (4-metilfenil)-benzoato con AlCl₃^{6a}, punto de fusión 82°C (83-84°C^{6a}). - IR: 1635, 1609 cm⁻¹ (CO)⁵³. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.24 (s, 3H); 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 6-H); 7.1-7.7 (m, 7H); 11.72 (s, OH)⁵³. - MS (PT = temperatura ambiente, QT = 160°C): *m/z* (intensidad relativa %) = 212 (86, M); 211 (100, M - H); 195 (3, M - OH); 135 (45, M - C₆H₅); 134 (14, M - H, - C₆H₅); 107 (6, M - COC₆H₅); 105 (23, COC₆H₅); 77 (30, C₆H₅).

C₁₄H₁₂O₂ (212.25) Calculado C 79.23 H 5.70 Hallado C 79.00 H 5.83

De los dos productos se produjeron las 2,4-dinitrofenilhidrazonas, las cuales eran idénticas. Punto de fusión 240°C (agujas de color anaranjado claro de ácido acético glacial, muestra mezclada, comparación IR).

Transposición de 3b a 2-pivaloil-4-metilfenol (7b) (Chem.-Abstr.-Name: 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)-2,2-dimetil-1-propanona): según la especificación general se obtiene, a partir de 13.56 g (50 mmol) **3b** en 150 ml THF a -100°C con 1 equivalente de *n*-butil-litio, una solución débilmente amarilla, que en el curso de 2 h se vuelve intensamente amarilla. Al descongelar, la solución adquiere a -80°C un color anaranjado, a -65°C rojo marrón y a temperatura ambiente amarillo parduzco; con la hidrólisis, finalmente, amarillo claro. Del extracto de soda cáustica con se puede separar con un pH 9-8 un aceite amarillo, el cual se destila a través de un columna Vigreux. Fracción 1: punto de ebullición 25-50°C/0.3 Torr (según cromatografía de capa fina, cresol); fracción 2: punto de ebullición 51 °C/0.3 Torr, 2.43 g (25%) **7b**, n_D^{20} = 1.5341. Al enfriar sobre hielo seco y triturando con una varilla de vidrio, el aceite amarillo claro se vuelve cristalino. Laminillas de color amarillento pálido de etanol, punto de fusión 32°C (Lit.¹¹) 40°C). Una formulación análoga con *tert*-butil-litio produjo únicamente trazas de **7b**. - IR: 1638, 1611 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 1.43 (s, 9H); 2.28 (s, 3H); 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 6-H); 7.15 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 5-H); 7.70 (d, *J* = 1 Hz, 3-H); 11.24 (s amplio, OH). - MS (QT = 100°C): *m/z* (intensidad relativa %) = 192 (17, M); 135 (100, M - C(CH₃)₃, *m** = 95); 107 (9, M - C(CH₃)₃, - CO, *m** = 85); 77 (8, C₆H₅).

C₁₂H₁₆O₂ (192.3) Calculado C 74.97 H 8.39 Hallado C 74.68 H 8.40

Transposiciones de amidas

Se obtuvo *N*-(4-metilfenil)benzamida de *p*-toluidina y cloruro de bezoilo en tolueno con 99% de rendimiento. Punto de fusión 154°C (Lit.⁵⁴) 161 °C), agujas largas, incoloras de etanol. - IR: 3321 (NH); 1650 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3H); 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 3'-5'-H); 7.30-7.60 (m, 5H); 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2,6-H); 8.26 (s amplio, NH).

C₁₄H₁₃NO (211.3) Calculado C 79.59 H 6.20 N 6.63 Hallado C 78.60 H 6.17 N 6.52

Se obtuvo *N*-(2-brom-4-metilfenil)benzamida (**11a**) de la amida anterior y bromo en cloroformo con un 89%⁵⁵). Punto de fusión 143°C (147-148°C⁵⁶), agujas en forma de lentejuelas de etanol. - IR: 3260 (NH); 1652 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.33 (s, 3H); 7.20 (d amplio, *J* = 8 Hz, 5'-H); 7.41 (s amplio, 3'-H); 7.47-7.65 (m, 3H); 7.98 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2,6-H); 8.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 6'-H; aplanado por HN, intercambio D₂O!).

C₁₄H₁₂BrNO (290.2) Calculado C 57.95 H 4.17 Br 27.54 N 4.83
Hallado C 57.96 H 4.26 Br 27.35 N 4.65

Se obtuvo *N*-(2-brom-4-metilfenil)-*N*-metilbenzamida (**12a**) de **11a** según un método catalítico de transferencia de fases⁵⁷) como un aceite marrón, parcialmente cristalino. De metanol 36.9 g (61%), prismas incoloros, punto de fusión 70°C. - IR: 1649 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.26 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 6.90 (s, 2H, 5',6'-H); 7.05-7.36 (m, 6H). - MS (PT = 60°C, QT = 150°C): *m/z* (intensidad relativa %) = 303 (4, M); 224 (95, M - Br); 198 (4, M - COC₆H₅); 118 (8, M - Br, - COC₆H₅); 105 (100, COC₆H₅); 91 (16, C₇H₇); 77 (38, C₆H₅).

C₁₅H₁₄BrNO (304.2) Calculado C 59.23 H 4.64 Br 26.27 N 4.60
Hallado C 58.96 H 4.71 Br 26.25 N 4.37

Transposición aniónica de 12a a 2-benzoil-N,4-dimetilanilina (14a)

a) Con *n*-butil-litio en THF a -100 °C: 6.08 g (20 mmol) **12a** en 100 ml THF se tratan según especificación general de transposición con 1 equivalente de *n*-butil-litio a -100°C. De la solución rojo cereza se produce luego de aproximadamente 1 h un precipitado incoloro el cual, al descongelar posteriormente, aparece otra vez como solución. A -45°C se presenta entonces una solución clara color rojo sangre profundo que, con la hidrólisis, adquiere un color amarillo intenso. Con el tratamiento se produce **14a** como un aceite amarillo, el cual se vuelve cristalino luego de la adición de un poco de etanol a 0°C; rendimiento 3.24 g (72%), punto de fusión 63°C, agujas amarillas largas. De poco etanol o éter de petróleo 2.69 g (60%), punto de fusión 65 °C, laminillas de color amarillo brillante.

b) Con *terc*-butil-litio en THF a -100 °C se obtiene de manera análoga 96% en bruto de **14a** y, luego de re-cristalizar a partir de éter de petróleo, 85% puro, punto de fusión 65 °C

(muestra mezclada).

c) Con *terc-butil-litio* en éter a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un procedimiento análogo, bajo una débil coloración rosada, se obtiene inmediatamente un precipitado incoloro del arilo de litio evidentemente menos soluble en éter. Al calentar, la solución se vuelve también de color rojo sangre, pero el precipitado no se disuelve, de manera que a temperatura ambiente se tiene un lodo rojo. La hidrólisis lleva a una solución marrón amarillo rojizo, de la cual se aíslan 35% de aminobenzofenona en bruto **14a**, punto de fusión $61\text{ }^{\circ}\text{C}$. De etanol 22% de producto puro (muestra mezclada), punto de fusión $64.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

d) Con *terc-butil-litio* en éter a $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ se obtiene de manera análoga 71% de **14a** en bruto y 58% pura de etanol, punto de fusión 65°C (muestra mezclada). - IR: 3375 (NH) ; $1640\text{ cm}^{-1}\text{ (CO)}$. - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.15\text{ (s, 3H)}$; $2.92\text{ (d, } J = 5\text{ Hz, 3H, s luego de intercambio D}_2\text{O)}$; $6.55\text{ (d, } J = 8.5\text{ Hz, 6-H)}$; $7.11\text{ (dd, } J = 8.5, 1.8\text{ Hz, 5-H)}$; $7.18\text{ (s amplio, 3-H)}$; $7.3\text{--}7.7\text{ (m, 5H)}$; $8.30\text{ (s amplio, intercambio D}_2\text{O)}$. - MS (PT = $45\text{ }^{\circ}\text{C}$, QT = 150°C): m/z (intensidad relativa %) = 225 (100, M) ; 224 (78, M - H) ; $209\text{ (14, M - H, -CH}_3\text{)}$; 208 (55, M - OH) ; $193\text{ (9, M - OH, -CH}_3\text{)}$; $148\text{ (23, M - C}_6\text{H}_5\text{)}$; $120\text{ (7, M - COC}_6\text{H}_5\text{)}$; $112.5\text{ (5, M}^{2+}\text{)}$; $112\text{ (3, M - H}^{2+}\text{)}$; $105\text{ (12, COC}_6\text{H}_5\text{)}$; $91\text{ (21, C}_7\text{H}_7\text{)}$; $77\text{ (30, C}_6\text{H}_5\text{)}$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.3) Calculado C 79.97 H 6.71 N 6.22 Hallado C 79.94 H 6.99 N 5.98

Un preparado equivalente obtenido fotolíticamente¹⁸⁾ con tan sólo 2% de rendimiento únicamente a partir de *N*-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamida (**16a**, H en lugar de D) se mostró idéntico con el producto de la transposición inducida carbaniónicamente (muestra mezclada, comparación IR- y $^1\text{H-NMR}$).

Cuando se mantuvo una formulación en forma análoga a b) 1 h a -100°C y luego se hidrolizó con D_2O , se pudo aislar entonces 83% de **16a**, la cual según $^1\text{H-NMR}$ y MS se monodeuteró a aproximadamente 86%. - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.26\text{ (s, 3H)}$; 3.37 (s, 3H) ; $6.9\text{ (m, 3.1--}3.2\text{H en lugar de 4H como en 16a, H en lugar de D)}$; 7.15 (m, 5H) . - MS: grado de deuteración con $E = 12\text{ eV}$ 84.8%; con $E = 15\text{ eV}$ 87.3%; grado medio de deuteración $86 \pm 2.5\%$.

Se preparó *N*-metil-*N*-(4-metilfenil)benzamida (**16a**, H en lugar de D) a partir de *N*-(4-metilfenil)benzamida y sulfato de dimetilo de manera análoga a Lit.⁵⁷⁾. Punto de fusión $68\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.⁵⁸⁾ $53\text{ }^{\circ}\text{C}$), prismas incoloros de metanol. - IR: $1636\text{ cm}^{-1}\text{ (CO)}$. - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 2.27\text{ (s, 3H)}$; 3.40 (s, 3H) ; 6.93 (s, 4H) ; 7.18 (m, 5H) .

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.3) Calculado C 79.97 H 6.71 N 6.22 Hallado C 79.84 H 6.80 N 6.28

Se obtuvo *N*-(4-metilfenil)pivalamida de *p*-toluidina y cloruro de pivaloilo en tolueno con un rendimiento de 75%, punto de fusión 118°C (Lit.⁵⁹⁾ 120°C), prismas incoloros de etanol. - IR: 3315 (NH) ; $1655\text{ cm}^{-1}\text{ (CO)}$. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.29\text{ (s, 9H)}$; 2.29 (s, 3H) .

3H); 7.08 (d, 3,5-H); 7.39 (d, 2,6-H); J = cada vez 8.5 Hz; 7.34 (s amplio, NH, intercambio D_2O).

$C_{12}H_{17}NO$ (191.3) Calculado C 75.35 H 8.96 N 7.32 Hallado C 75.51 H 9.09 N 7.41

Se preparó *N*-(2-brom-4-metilfenil)pivalamida (**11b**) de manera análoga a **11a** con 69% de rendimiento, punto de fusión 63 °C, prismas largos, incoloros de etanol. - IR: 3323 (NH); 1660 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR(CCl_4): δ = 1.31 (s, 9H); 2.29 (s, 3H); 7.08 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 5-H); 7.29 (s, J = 1.8 Hz, 3-H); 7.80 (s amplio, NH, intercambio D_2O); 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 6-H).

$C_{12}H_{16}BrNO$ (270.2) Calculado C 53.35 H 5.97 Br 29.58 N 5.18
Hallado C 53.52 H 6.16 Br 29.31 N 4.92

Se preparó *N*-(2-brom-4-metilfenil)acetamida según Lit.⁶⁰⁾ con 89% de rendimiento, punto de fusión 114°C (Lit.⁶⁰⁾ 116- 117°C), agujas incoloras de etanol.

Se obtuvo *N*-(2-brom-4-metilfenil)-*N*-metilacetamida de manera análoga a **12a** (según Lit.⁵⁷⁾) con 91% de rendimiento, punto de fusión 55 - 56°C, cristales incoloros de éter de petróleo. - IR: 1665 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR (CCl_4): δ = 1.70, 2.40, 3.10 je (s, 3H); 7.15 (s, 2H, 5,6-H); 7.45 (s, 3-H).

$C_{10}H_{12}BrNO$ (242.1) Calculado C 49.61 H 5.00 Br 33.00 N 5.79
Hallado C 49.89 H 5.26 Br 33.01 N 5.55

Se preparó 2-brom-*N*,4-dimetilanilina a partir de la acetamida anterior mediante 12 h de ebullición en metanol/KOH (120 g acetamida, 403 g KOH en 1 l metanol) con rendimiento de 60%. Punto de ebullición 121-124°C/ 13 Torr; n_D^{20} = 1.5915. - IR: 3430 cm^{-1} (NH). - 1H -NMR (CCl_4): δ = 2.20 (s, 3H); 2.85 (d, J = 5 Hz, 3H); 4.05 (s amplio, 1H, NH); 6.40 (d, J = 8.5 Hz, 6-H); 6.90 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 5-H); 7.15 (d, J = 1.5 Hz, 3-H).

$C_8H_{10}BrN$ (200.1) Calculado C 48.03 H 5.04 Br 39.94 N 7.00
Hallado C 47.88 H 5.13 Br 40.01 N 6.97

N-(2-Brom-4-metilfenil)-*N*-metilpivalamida (**12b**)

a) Metilación con transferencia de fases ⁵¹⁾ de **11b** produjo un aceite amarillo, cuya destilación a través de una columna Vigreux llevó únicamente a un enriquecimiento del producto deseado. Fracción 1: punto de ebullición 72-83°C/0.07 Torr, aceite incoloro (cromatografía de capa fina: 3 sustancias), fracción 2: punto de ebullición 84-90°C/0.07 Torr, aceite incoloro (cromatografía de capa fina: 2 sustancias). Al agregar algunos cristales de ensemillamiento a la fracción 2, cristalizaron a 0°C luego de 2 días 7.4 g (13%) de **12b**. Punto de fusión 47°C, agujas incoloras de metanol.

b) Calentando 20 g (0.10 mol) de 2-brom-*N*,4-dimetilanilina y 0.10 mol de cloruro de pivaloilo en tolueno se obtiene un aceite marrón, el cual se destila a través de una columna Vigreux. Fracción 1: punto de ebullición 52-85 °C/0.05 Torr, aceite rojo (primera destilación), fracción 2: punto de ebullición 86-90°C/0.05 Torr, aceite amarillo (cromatografía de capa fina: aún con impurezas). Luego de la cromatografía de columna (gel de sílice/cloruro de metileno) se destila de nuevo. Punto de ebullición 90°C/0.07 Torr, aceite débilmente amarillento, n_D^{20} 1.5425. Mediante congelación y trituración se obtiene un sólido incoloro, el cual re-cristaliza a partir de un poco de metanol. Rendimiento 17.73 g (62%), punto de fusión 47°C. - IR: 1644 cm^{-1} (CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.00 (s, 9H); 2.38 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 7.12 (s amplio, 2H, 5,6-H); 7.42 (s amplio, 3-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ (284.2) Calculado C 54.94 H 6.38 Br 28.12 N 4.93
Hallado C 54.76 H 6.65 Br 27.90 N 4.87

Transposición aniónica de 12b a N,4-dimetil-2-pivaloilanilina (14b)

a) Con *terc-butil-litio* en éter a -100 °C de manera análoga a la especificación general de transposición se obtiene de 2.84 g (10 mmol) **12b** en 50 ml de éter a -100°C y 1 equivalente de *t*-BuLi una solución de color rojo anaranjado, la cual al descongelar se vuelve poco a poco rojo vino. La hidrólisis lleva a una solución amarilla de la cual, mediante el tratamiento usual, se obtienen 1.59 g (78%) **14b**. De etanol 1.19 g (58%) cristales incoloros, punto de fusión 52°C.

b) Con *terc-butil-litio* (1 equivalente) en THF a -100 °C se obtiene con el mismo proceso de reacción 1.354 g (66%) de **14b** en bruto y pura (48%) de etanol 0.972, con punto de fusión 52°C.

c) Con 1.5 equivalentes de *terc-butil-litio* en THF a -100 °C se obtienen con el mismo proceso de reacción 2.04 g (99%) **14b** en bruto y pura (81%) de etanol 1.655 g (81%), punto de fusión 52°C. - IR: 3370 (NH); 1637 cm^{-1} (CO). - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 1.36 (s, 9H); 2.25 (s, 3H); 2.84 (s amplio, 3H); 6.52 (d, J = 8.5 Hz, 6-H); 7.03 (dd, J = 8.5, 2 Hz, 5-H); 7.55 (s amplio, 3-H); 7.80 (s muy amplio, NH, intercambio D_2O). - MS (PT = 20°C, QT = 80°C): m/z (intensidad relativa %) = 205 (26, M); 148 (100, M - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 130 (4, M - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, - H_2O , m^* = 114); 120 (11, M - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, - CO, m^* = 97.5); 91 (11, C_7H_7).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ (205.15) Calculado C 76.06 H 9.33 N 6.82
Hallado C 76.04 H 9.54 N 6.63

N-(9-Fenantril)benzamida: de 6.25 g (32.3 mmol) 9-fenantrenamina y 4.55 g (32.3 mmol) cloruro de benzoilo en tolueno se obtiene una mezcla de producto, que se hierve con cloruro de metileno; el residuo insoluble se re-cristaliza de etanol. 4.16 g (43%), punto de fusión 194-195°C, agujas incoloras. - IR: 3269 (NH); 1648 cm^{-1} (CO). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.50-7.80 (m, 7H); 7.90-8.25 (m, 5H); 8.80-9.00 (m, 2H, 4',5'-H); 10.00 (s, 1H, NH, intercambio D_2O).

$C_{21}H_{15}NO$ (297.4) Calculado C 84.82 H 5.09 N 4.71 Hallado C 84.44 H 5.21 N 4.30

N-(10-Brom-9-fenantril)benzamida: de 4.05 g (13.6 mmol) de *N*-(9-fenantril)benzamida se obtiene con bromo en cloroformo un producto en bruto, que se disuelve en acetona. Se mezcla durante tanto tiempo con tetraclorometano hasta que la solución se enturbia, luego se calienta hasta ebullición y se solubiliza nuevamente el precipitado con acetona; a continuación se deja enfriar lentamente, separándose cristales incoloros. Rendimiento 4.57 g (89%), punto de fusión 238°C. - IR: 3289 (NH); 1659 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ = 7.50-7.90 (m, 7H); 7.95-8.25 (m, 3H); 8.40 (m, 1H); 8.90 (m, 2H, 4',5'-H); 10.71 (s, 1H, NH).

$C_{21}H_{14}BrNO$ (376.3) Calculado C 67.04 H 3.75 Br 21.24 N 3.72
Hallado C 67.05 H 3.83 Br 21.07 N 3.51

Se obtuvo *N*-(10-Brom-9-fenantril)-*N*-metilbenzamida (17a) con 67% de rendimiento según Lit.⁵⁷⁾, punto de fusión 163-164°C, placas de cristal incoloras de acetona. - IR: 1650 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.47 (s, 3H); 6.75-7.10 (m, 3H); 7.20-7.40 (m, 2H); 7.50-7.80 (m, 4H); 8.00-8.35 (m, 2H); 8.40-8.80 (m, 2H). - MS (PT = 130°C, QT = 140°C): m/z (intensidad relativa %) = 389 (2, M); 310 (100, M - Br); 243 (7, M - $C_6H_5COCNCH_3$); 190 (10, M - Br, - CH_3 , - COC_6H_5); 176 (9, M - Br, - $C_6H_5CONCH_3$); 164 (6, M - Br, - $C_6H_5COCNCH_3$); 105(42, C_6H_5CO); 77 (42, C_6H_5).

$C_{22}H_{16}BrNO$ (390.3) Calculado C 67.71 H 4.13 Br 20.47 N 3.59
Hallado C 67.09 H 4.27 Br 21.86 N 2.31

Transposición aniónica de 17a a 10-(metilamino)-9-fenantrofenona (18b): según la especificación general de transposición se produce, con la transformación de 1.95 g (5.0 mmol) 17a en 50 ml THF a -100°C con 1 equivalente de *tert*-butil-litio, una solución marrón amarillo la cual, bajo cambio de color pasando por amarillo naranja, se enturbia hacia un amarillo intenso y, luego de aproximadamente 1 1/4 h, permite reconocer una precipitación incolora. Al descongelar, la precipitación se solubiliza enrojeciendo paulatinamente hasta -70°C. A temperatura ambiente, se tiene una solución roja que tira a amarillo la cual, con la hidrólisis, se vuelve amarillo anaranjado. Con el tratamiento usual se obtiene 1.139 g (739b) de un aceite que cristaliza rápidamente. De etanol 1.06 g (689b), agujas de color amarillo intenso en agregados esféricos, punto de fusión 105.5-106°C. - IR: 3472 (NH); 1667 cm^{-1} (CO). - 1H -NMR ($CDCl_3$, la asignación fue sólo parcialmente posible⁶¹⁾): δ = 2.86 (s, 3H); 4.05 (s breit, NH); 7.35-7.51 (m, 5H); 7.57 (t, J = 7.35 Hz, 1H, 4'-H); 7.67 (td, J = 7.7, 7.35, 1.5 Hz, 1H); 7.74 (td, J = 8.1, 7.35, 1.5 Hz, 1H); 7.90 (dd, J = 7.35, 1.5 Hz, 2H, 2',6'-H); 8.22 (d amplio, J = 8.1 Hz, 1H, 4-H); 8.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 1-H); 8.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 5-H). - MS (PT = 99°C, QT = 174°C): m/z (intensidad relativa %) = 311 (94, M); 310 (13, M - H); 294 (100, M - OH); 234 (43, M - C_6H_5); 206 (9.5, M - COC_6H_5); 204 (14, M - C_6H_5 , - $HNCH_3$); 191 (11, M - COC_6H_5 , - CH_3); 190 (11.5, M - COC_6H_5 , - CH_3 , - H); 179 (14.5, M - COC_6H_5 , - HCN); 178 (13, M - COC_6H_5 , - HCN, -

H); 177 (9, M - COC₆H₅, - NCH₃); 176 (14, M - COC₆H₅, - NHCH₃); 163 (10, M - COC₆H₅, - CH₃, - HCN, - H); 105 (9.5, C₆H₅CO); 77 (15.5, C₆H₅).

C₂₂H₁₇NO (311.4) Calculado C 84.86 H 5.50 N 4.50
Hallado C 84.61 H 5.44 N 4.25

Se preparó *N,N*-Bis(4-metilfenil)benzamida(24)⁶²⁾ de di-*p*-tolilamina y cloruro de benzoilo en piridina con 79% de rendimiento, punto de fusión 123-124°C, prismas incoloros de etanol. - IR: 1660 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.29 (s, 6 H); 6.95 (s, 8H); 7.05-7.50 (m, 5H)..

C₂₁H₁₉NO (301.4) Calculado C 83.69 H 6.35 N 4.65 Hallado C 83.39 H 6.63 N 4.41

Transformación de 24 con butil-litio: al transformar 3.014 g (10 mmol) 24 en 100 ml THF a -100°C en forma habitual con 1 equivalente de *tert*-butil-litio, se produce primeramente una solución amarilla, la cual luego de 1 h se vuelve marrón; al descongelar, marillo anaranjado y, con la hidrólisis, débilmente amarilla. Una cromatografía de capa fina (DC - *Dünnschicht-Chromatographie*) muestra varias sustancias incoloras y una sustancia amarilla. Con ácido clorhídrico se pueden separar sin embargo únicamente 0.703 g (36%) de di-*p*-tolilamina (punto de fusión 77-78°C). Con solución de bicarbonato se pueden separar 0.486 g (40%) de ácido benzoico (punto de fusión 118-120°C, muestra mezclada). El residuo de la fase orgánica se disuelve en un poco de etanol y la solución se enfría a -20°C, cristalizándose 0.654 g (22%) de material de partida (punto de fusión 122.5 °C, muestra mezclada, comparación NMR). El aceite residual, luego de secar algunos días al aire libre, se deja reposar, separándose unos cristales incoloros, que se re-cristalizan tres veces de etanol: 0.46 g (13%) 4-*tert*-butil-*N,N*-bis(4-metilfenil)benzamida (26), punto de fusión 164°C (muestra mezclada, comparación de espectros). - IR: 1663 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.24 (s, 9H); 2.29 (s, 6H); 7.03 (s, 8H); 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, 3,5-H); 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2,6-H).

C₂₅H₂₇NO (357.5) Calculado C 83.98 H 7.61 N 3.93 Hallado C 84.04 H 7.60 N 4.06

Se preparó un preparado equivalente idéntico de 3.55 g (18 mmol) di-*p*-tolilamina y 3.55 g (18 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilbenzoilo en tolueno: rendimiento 6.07 g (94%), punto de fusión 169°C, agujas incoloras de etanol.

Se preparó *N*-metil-*N*-fenilpivalamida (29) se preparó de 5.36 g (50 mmol) *N*-metilanilina y 6.03 g (50 mmol) de cloruro de pivaloilo en tolueno. Luego de la purificación con carbón activado se obtienen de etanol prismas incoloros alargados; rendimiento 5.7 g (60%), punto de fusión 79°C (Lit.⁶³⁾ 82°C). - IR: 1630 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR: (CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H); 3.20 (s, 3H); 7.1-7.5 (m, 5H).

Conversión de 29 con butil-litio: al convertir 1.91 g (10 mmol) 29 en 50 ml THF a -100 °C en forma habitual con 1 equivalente de *t*-BuLi, se produce entonces una solución

amarilla, la cual se vuelve turbia luego de 2 h, a - 80 °C se torna marrón claro y, con la hidrólisis, nuevamente amarilla. La cromatografía de capa fina muestra un producto principal y varios subproductos. Con ácido clorhídrico se pueden separar 1.21 g (63%) de *1-anilino-3,3-dimetil-2-butanona* (**32b**); punto de fusión 70°C (Lit.²⁵) 72-73°C), agujas de etanol. - IR: 3404 (NH); 1707 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.23 (s, 9H); 4.08 (s, 2H); 4.65 (s breit, NH); 6.59 (dd, *J* ≈ 8.5, 1 Hz, 2,6-H); 6.68 (tt, *J* = 8.0, ≈ 1 Hz, 4-H); 7.16 (t, *J*_{1,2} ≈ 8.5 Hz, 3,5-H).

C₁₂H₁₇NO (191.3) Calculado C 75.35 H 8.96 N 7.32 Hallado C 75.19 H 8.98 N 7.22

Mediante tratamiento mediante cromatografía de columna (gel de sílice/cloruro de metileno) de las proporciones no extraíbles de la formulación se obtiene 0.12 g (4%) de *N-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-N-fenil-pivalamida* (**31**), punto de fusión 90°C, agujas incoloras de etanol. - IR: 1717 (CO-cetona); 1636 cm⁻¹ (CO-amida). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 9H); 1.13 (s, 9H); 4.36 (s, 2H); 7.15 (s, 5H). -MS (PT = temperatura ambiente, QT = 200°C): *m/z* (intensidad relativa %) = 275 (0.4, M); 218 (10.3, M - C₄H₉); 190 (25.1, M - C₄H₉CO); 106 (35.9, M - C₄H₉, - C₄H₈, - 2CO); 105 (5, M - 2C₄H₉CO); 104 (4.7, M - C₄H₉, - C₄H₁₀, - 2 CO); 85 (44.5, C₄H₉CO); 77 (6.5, C₆H₅); 57 (100, C₄H₉).

C₁₇H₂₅NO₂ (275.4) Calculado C 74.14 H 9.15 N 5.09 Hallado C 74.01 H 9.27 N 4.87

Se preparó *N,N-bis(4-metilfenil)pivalamida* (**33**) de manera análoga a **24** de 19.7 g (0.10 mol) de di-*p*-tolilamina y 18.1 g (0.15 mol) de cloruro de pivaloilo en piridina. Rendimiento 15.95 g (57%), punto de fusión 97 °C, laminillas finas, incoloras de etanol. - IR: 1639 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ - 1.12 (s, 9H); 2.28 (s, 6H); 7.10 (s, 8H).

C₁₉H₂₃NO (281.4) Calculado C 81.10 H 8.24 N 4.98 Hallado C 81.26 H 8.50 N 4.95

Transposición de 33 a 2,2,4,4-tetrametil-3-[2-(4-metilfenilamino)-5-metilfenil]-3-pentanol (35b)

a) *Con 1 equivalente de terc-butil-litio*: de 2.814 g (10 mmol) **33** en 50 ml THF a - 100 °C se obtiene en la forma habitual con 1 equivalente *t*-BuLi una solución turbia color rojo marrón, la cual apenas muestra cambios de color luego de 2 h a -100°C y aproximadamente 10 h a -78 °C, así como al descongelarse a temperatura ambiente. Con la hidrólisis se produce una solución amarillo pálido, cuya cromatografía de capa fina sólo permite reconocer un producto y un material de partida sin transformar. El producto se puede extraer con ácido clorhídrico semiconcentrado: 1.66 g (49%) **35b** en bruto. De etanol/éter de petróleo (1:1) 1.47 g **35b** pura (43%), punto de fusión 143 °C, agujas incoloras que, a la luz, se tornan lentamente amarillas. Luego de la extracción con ácido clorhídrico se puede recuperar de la fase final 1.395 g (50%) de material de partida sin transformar.

b) *Con 2 equivalentes de terc-butil-litio*: 1.407 g (5.0 mmol) **33** se transforman de manera análoga a la anterior con 2 equivalentes de *t*-BuLi. Con el mismo proceso de

reacción ya no se puede comprobar mediante cromatografía de capa fina la presencia de ningún material de partida y, fuera del producto **35b**, sólo se puede reconocer una pronunciada mancha marrón al pie de la columna. Se aísla 1.323 g (78%) de **35b** en bruto. De etanol/éter de petróleo (1:1) 1.02g (60%) **35b** pura, punto de fusión 143 °C. - IR: 3286 (NH); 3094 cm^{-1} (OH). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ acetona): δ = 1.15 (s, 18H); 2.20 (s, 3 H); 2.32 (s, 3H); 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2',6'-H); 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 3',5'-H); 6.96 (m, 3H, 3,4-H + HN); 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 6-H); 7.77 (s, OH, intercambio D_2O). - MS (PT = temperatura ambiente, QT = 210°C): m/z (intensidad relativa %) = 339 (8.9, M); 282 (100, M - C_4H_9); 264 (31, M - C_4H_9 , - H_2O); 249 (13.4, M - C_4H_9 , - H_2O , - CH_3); 226 (15.6, M - C_4H_9 , - C_4H_8); 225 (13.4, M - $2\text{C}_4\text{H}_9$); 224 (28.5, M - $2\text{C}_4\text{H}_9$, - H); 210 (12.2, M - $2\text{C}_4\text{H}_9$, - CH_3); 197 (26.6, $(\text{C}_7\text{H}_7)_2\text{NH}$); 57 (15.2, C_4H_9).

$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$ (339.5) Calculado C 81.36 H 9.80 N 4.13 Hallado C 81.21 H 9.79 N 4.01

Transposición de amidina

4-Metil-*N*-(4-metilfenil)benzamida se obtuvo de *p*-toluidina y cloruro de *p*-toluoilo con 95% de rendimiento, punto de fusión 158°C (Lit.⁶⁴ 160°C), cristales incoloros de etanol. - IR: 3358 (NH); 1648 cm^{-1} (CO). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.30 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 3',5'-H); 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 3,5-H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2',6'-H); 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2,6-H); 8.08 (s amplio, NH, intercambio D_2O).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.3) Calculado C 79.97 H 6.71 N 6.22 Hallado C 79.77 H 6.77 N 6.02

Se obtiene cloruro de 4-metil-*N*-(4-metilfenil)benzimidóilo (**37**) de manera análoga a Lit.⁶⁵ de la amida anterior y pentacloruro de fósforo con un rendimiento de 89%. Punto de ebullición 149-155 °C/0.6 Torr, sólido amarillo claro, punto de fusión 47 -48 °C. De éter de petróleo laminillas amarillo claro con punto de fusión 55 - 56 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 2.32 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2',6'-H); 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 3',5'-H); 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 3,5-H); 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2,6-H).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClN}$ (243.7) Calculado C 73.92 H 5.79 Cl 14.54 N 5.75
Hallado C 74.07 H 5.98 Cl 14.25 N 5.46

*N*¹-(2-Brom-4-metilfenil)-*N*¹,4-dimetil-*N*²-(4-metilfenil)benzamidina (**39a**): se añade por goteo a 19.2 g (96 mmol) de 2-brom-*N*,4-dimetilanilina en 100 ml de éter a 0°C 1 equivalente de *n*-butil-litio y, luego de 1/2 h, 23.4 g (96 mmol) de **37** en 50 ml de éter. De la solución producida, en esta ocasión débilmente rosada, se produce después de 5 min un precipitado incoloro. Se deja agitar aproximadamente 12 h a temperatura de la sala, se reemplaza entonces el éter por cloruro de metileno, se separa por filtración del cloruro de litio insoluble en él y se separa el disolvente por destilación. El aceite viscoso restante, amarillo, se mezcla con un poco de tetraclorometano y se conserva varios días a 0 °C. Según análisis, los cristales amarillos de lento crecimiento contienen alrededor de 50% de tetraclorometano; asimismo, al recrystalizarse a partir de tolueno, se incluye el disolvente y

tampoco puede eliminarse en la pistola de secado. Punto de fusión 137-139°C (de tetraclorometano), 153 - 154°C (de tolueno). Se pueden obtener cristales libres de disolvente, disolviendo en un poco de cloruro de metileno, agregando éter de petróleo con alto punto de ebullición, eliminando cuidadosamente a baja temperatura el cloruro de metileno en un evaporador rotatorio y, agitando finalmente todavía algunas horas a temperatura ambiente, con la adición de algunos cristales de ensemillamiento, precipitándose paulatinamente cristales amarillo claro. Luego de repetir este procedimiento tres veces, el punto de fusión es constante. Rendimiento 13.17 g (34%), punto de fusión 90°C - IR: 1610, 1598 cm^{-1} (C = N). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.10 (s, 3H); 2.17 (s, 6H); 3.36 (s, 3H); 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 2",6"-H); 6.7-7.1 (m, 8H); 7.28 (s, 3'-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrN}_2$ (407.4) Calculado C 67.81 H 5.69 Br 19.62 N 6.88
Hallado C 67.82 H 5.95 Br 19.65 N 6.91

Transposición aniónica de 39a a N,4-dimetil-2-[(4-metilfenil)(4-metilfenilimino)-metil]anilina (41b): 4.074 g (10 mmol) **39a** en 50 ml THF se transforman a - 78°C con 1 equivalente *tert*-butil-litio de manera análoga a la especificación general. Se produce una solución verde oliva, que cambia su color pasando por amarillo marrón a amarillo anaranjado y lentamente se enturbia. Al descongelar, se produce hasta aproximadamente - 55 °C una pasta incolora, espesa que, al descongelar aún más a partir de -40 °C bajo disolución, empieza a enrojecer, hasta que a -20 °C se tiene una solución clara rojo sangre profundo. La hidrólisis lleva a una solución amarilla que, luego de la adición de éter, se separa de la fase acuosa, se seca sobre sulfato de sodio y se libera del disolvente. El aceite amarillo restante, viscoso, puede destilarse para purificación o re-cristalizarse; los rendimientos son en ambos casos iguales. Todos los trabajos tienen que ejecutarse bajo nitrógeno. Rendimiento 3.15 g (96%), punto de ebullición 175-180°C/0.07 Torr, aceite amarillo se solidifica en forma de vidrio, punto de fusión 45-47°C (puro según análisis y por cromatografía de capa fina; a la cromatografía de capa fina, descomposición rápida). De éter de petróleo, cristales amarillo claro, punto de fusión 107°C. - IR: 3406 (NH); 1623 cm^{-1} (C = N). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.09 (s, $\approx$ 2.5H) + 2.16 (s, $\approx$ 0.5H); 2.21 (s, 3H); 2.30 (s, $\approx$ 2.5H) + 2.39 (s, $\approx$ 0.5H); 2.56 (s, $\approx$ 0.5H) + 2.95 (d, J = 4.4 Hz, $\approx$ 2.5 H); el intercambio D_2O hace desaparecer el acoplamiento de la señal a δ = 2.95 e intensifica la señal a 2.56. De las intensidades de señal del metilo resulta la relación *E/Z* a $\approx$ 5:1. Debido a superposiciones parciales de la señal pueden asignarse en el área de los aromáticos únicamente las señales del isómero *E* preponderante. 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 2",6"-H); 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 6-H); 6.82 (d, J = 1.5 Hz, 3-H); 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 3",5"-H); 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 3',5'-H); 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2',6'-H); 7.12 (dd, $J_{1,2}$ = 8.1, 1.5 Hz, 5-H); 9.25 (d amplio, J = 4.5 Hz, NH). - MS (PT = temperatura ambiente, QT = 200 °C): m/z (intensidad relativa %) = 328 (18.7, M); 327 (13.3, M - H); 222 (100, M - $\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}$); 221 (22.1, M - $\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}_2$); 207 (13.1, M - $\text{C}_7\text{H}_7\text{NH}$, - CH_3); 91 (12.1, C_7H_7).

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2$ (328.5) Calculado C 84.11 H 7.36 N 8.53 Hallado C 83.86 H 7.48 N 8.69

Hidrólisis de 41b: Se disuelven 3.15 g (9.6 mmol) **41b** en 100 ml de éter, se extrae agitando con ácido clorhídrico al 15% varias veces y se separan las fases. La fase ácido

clorhídrico rojo oscuro se extrae con cloroformo, con lo cual el producto rojo queda encima. El extracto restante de ácido clorhídrico se neutraliza con bicarbonato y se eteriza el aceite marrón que se separa. El secamiento sobre sulfato de sodio, evaporación en un evaporador rotatorio y la re-cristalización de ciclohexano producen 0.756 g (74%) de laminillas incoloras de *p*-toluidina, punto de fusión 42.5 °C (muestra mezclada). El residuo del extracto de cloroformo, un aceite amarillo marrón que se cristaliza, se re-cristaliza de ciclohexano. Se obtiene 1.44 g (63%) de agujas intensamente amarillas de *N*,4-dimetil-2-(4-metilbenzoil)-anilina (**40**), punto de fusión 97°C. - IR: 3380 (NH); 1643 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 2.93 (d, *J* = 4.4 Hz, se vuelve s con la adición de D₂O, 3H); 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 6-H); 7.22-7.27 (m, 4H); 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2',6'-H); 8.26 (s amplio, NH). - MS (PT = temperatura ambiente, QT = 180°C): *m/z* (intensidad relativa %) = 239 (100, M); 238 (76, M - H); 224 (24.5, M - CH₃); 222 (49, M - OH); 207 (7.1, M - CH₃, - OH); 148 (13, M - C₇H₇); 119 (7.6, M - C₇H₇NCH₃); 91 (18, C₇H₇).

C₁₆H₁₇NO (239.3) Calculado C 80.30 H 7.16 N 5.85 Hallado C 80.54 H 7.42 N 5.86

Experimento para la transposición de enamina

Difenilacetaldehído se produjo de acuerdo con tres métodos:

1. Mediante transposición de pinacolona ⁶⁶⁾ de *meso*-1,2-difenil-1,2-etanodiol⁶⁷⁾ con 42% de rendimiento.

2. Mediante transformación de éster etílico de ácido etoxiacético⁶⁸⁾ con bromuro de fenilmagnesio y subsiguiente transposición de pinacolona según Lit.⁶⁹⁾ con 75% de rendimiento.

3. Mediante transposición de pinacolona de 1,1-difenil-1,2-etanodiol⁷⁰⁾ con 73% de rendimiento.

Punto de ebullición 105-110°C/0.05 Torr (Lit.⁶⁶⁾ 116-117°C/1.5 Torr); *n*_D²⁰ = 1.5892. - IR: 2809, 2724 (CO-H); 1730 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 4.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H); 7.0-7.4 (m, 10H); 9.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H).

2-Brom-N-(2,2-difenilvinil)-N,4-dimetilanilina (42): se calientan 19.4 g (0.10 mol) de difenil-acetaldehído, 21 g (0.105 mol) 2-brom-*N*,4-dimetilanilina y 0.020 g de ácido *p*-toluenosulfónico en 50 ml de tolueno en el separador de agua. Cuando ya no queda más agua encima (aproximadamente 2 h), se deja enfriar, se extrae agitando dos veces con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en un evaporador rotatorio. El residuo se destila a través de una columna Vigreux. Fracción 1: punto de ebullición 65-165°C, aceite amarillo, en gran parte amina de partida, fracción 2: punto de ebullición 165-205°C/0.07 Torr, aceite marrón (cromatografía de capa fina: con impurezas). Re-destilación de la fracción 2: punto de ebullición 200 - 205 °C/0.05 Torr, aceite marrón (cromatografía de

capa fina: con impurezas). La adición de un poco de éter de petróleo y la conservación a -20 °C llevan después de 10 días a la cristalización de 2.22 g (6%) de agujas largas, finas, incoloras, punto de fusión 50-51 °C. **42** es muy sensible al aire y se descompone a temperatura ambiente en pocas horas completamente en una resina marrón; conservada a 0°C sobre nitrógeno es estable aproximadamente durante 3-4 semanas. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.20 (s, 3H); 2.95 (s, 3H); 6.38 (s, 1 H); 6.75 (dd, *J* = 8.4, < 2 Hz, 5-H); 6.9-7.3 (m, 1H).

C₂₂H₂₀BrN (378.3) Calculado C 69.85 H 5.33 Br 21.12 N 3.70
Hallado C 69.92 H 5.56 Br 20.98 N 3.56

Transformación de **42** con *tert*-butil-litio

a) *En THF*: 1.365 g (3.6 mmol) de **42** en 50 ml THF se transforman a -100 °C en la manera usual con 1 equivalente de *t*-BuLi. Si se deja descongelar la solución amarillo claro después de 2 h, se produce a partir de 0°C un cambio de color hacia el rojo violeta. La hidrólisis lleva de nuevo a una solución débilmente amarilla, cuya cromatografía de capa fina, fuera de un producto principal, muestra aún algo de una mancha marrón al pie de la columna. Luego del secamiento y retiro del THF, se agrega un poco de éter de petróleo, se enfría a -20°C y se obtiene mediante raspado 0.99 g (92%) de cristales incoloros de *N*-(2,2-difenilvinil)-*N*,4-dimetilanilina (**45**), punto de fusión 82°C. De éter de petróleo 0.915 g (85%) **45** pura, punto de fusión 90°C. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (s, 3H); 2.79 (s, 3 H); 6.63 (s, 1H); 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2,6-H); 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 3,5-H); 7.23 (s, 5H); 7.26 (s, 5H).

C₂₂H₂₁N (299.4) Calculado C 88.25 H 7.07 N 4.68 Hallado C 88.47 H 7.22 N 4.42

c) *En éter*: 1.514 g (4.0 mmol) de **42** en 50 ml de éter se transforman a -78 °C de manera análoga a a). Luego de descongelar, la solución amarillo claro se calienta aún 3 h a reflujo, resultando una solución rojo anaranjado. La hidrólisis lleva a una solución amarilla, cuya cromatografía de capa fina, aparte del material de partida desbromificado (**45**) y una mayor proporción de mancha marrón al final de la columna, muestra un subproducto reducido. Luego de la cromatografía a través de una columna (gel de sílice/cloruro de metileno): fracción 1: 0.91 g (85%) **45** crudo, de éter de petróleo 0.773 g (72%), punto de fusión 90°C (muestra mezclada); fracción 2: 0.05 g (7%) de aceite parduzco de benzofenona! (comparaciones de espectros).

Migración de benzoilo versus benzolsulfonilo

Se preparó *N*-(2-brom-4-metilfenil)-4-metilbenzolsulfonamida de manera análoga a Lit.⁷¹⁾ con 61% de rendimiento de 2-brom-4-metilbenzolanilina y cloruro de *p*-tosilo en piridina, punto de fusión 115°C (Lit.⁷²⁾ 118°C), prismas incoloros de etanol. - IR: 3260 (NH); 1339, 1170 cm⁻¹ (SO₂). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.23 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 6.80 (s, 1H, NH); 7.01 (dd, *J* = 8.4- 2.0 Hz, 5'-H); 7.2 (m, 3H); 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 6'-H); 7.57 (d, *J* = 8 Hz, 2,6-H).

$C_{14}H_{14}BrNO_2S$ (340.25) Calculado C 49.42 H 4.15 Br 23.49 N 4.12 S 9.42
Hallado C 49.30 H 4.41 Br 23.56 N 3.97 S 9.47

N-(2-Brom-4-metilfenil)-4-metil-*N*-(4-metilfenilsulfonil)benzamida (**47a**) se preparó en de manera análoga a Lit.⁷³⁾ de 10.2 g (30 mmol) de *N*-(2-brom-4-metilfenil)-4-metilbenzolsulfonamida y 7.0 g (45 mmol) de cloruro de *p*-toluilo. Rendimiento 13.4 g (97%), punto de fusión 201 °C, agujas incoloras de acetona. - IR: 1697 (CO); 1371, 1174 cm^{-1} (SO₂). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.22 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 2.44 (s, 3H); 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 3", 5"-H?); 7.05 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 5'-H); 7.15-7.45 (m, 6H); 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2,6-H).

$C_{22}H_{20}BrNO_3S$ (458.4) Calculado C 57.65 H 4.40 Br 17.43 N 3.05 S 7.00
Hallado C 57.50 H 4.57 Br 17.28 N 2.88 S 6.83

Transformación de **47a** con butil-litio

a) Con un equivalente de *terc*-butil-litio: de 4.58 g (10 mmol) **47a** en 200 ml THF a -100°C y 1 equivalente *t*-BuLi se obtuvieron únicamente 1.98 g (43%) de material de partida, punto de fusión 201 °C (muestra mezclada), 0.448 g (33%) de ácido *p*-toluílico, punto de fusión 176°C (muestra mezclada), y 0.67 g (20%) *N*-(2-brom-4-metilfenil)-4-metilbenzolsulfonamida, punto de fusión 115°C (muestra mezclada).

b) Con exceso de perclorato de litio y 1 equivalente de *terc*-butil-litio: 2.29 g (5.0 mmol) **47a** y 2.7 g (25 mmol) de perclorato de litio en 150 ml THF a -100° C y 1 equivalente de *t*-BuLi se transformaron de manera análoga a la especificación general. La solución azul profundo producida se colorea luego de 1/2 h hacia amarillo. Al descongelar e hidrolizar ya no presenta ningún cambio de color. Luego de la extracción del THF y adición de éter resultan 0.35 g (15%) de material de partida sin transformar. La extracción con bicarbonato produce 0.151 g (22%) de ácido *p*-toluílico. El resto de la formulación se somete a cromatografía de columna (gel de sílice/cloruro de metileno): fracción 1: 0.415 g (24%) de *N*-(2-brom-4-metilfenil)-4-metilbenzolsulfonamida, punto de fusión 112-113 °C (muestra mezclada); fracción 2: 1.037 g (55%) 4-metil-*N*-[4-metil-2-(4-metilbenzoil)fenil]benzolsulfonamida (**48b**), punto de fusión 112°C, cristales incoloros de etanol. - IR: 3195 (NH); 1636 (CO); 1310, 1167 cm^{-1} (SO₂). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.18 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 3", 5"-H); 7.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 3'-H); 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 3,5-H); 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2,6-H); 7.32 (dd, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 5'-H); 7.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 2", 6"-H); 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 6'-H); 9.57 (s, NH, intercambio D₂O). - MS: *m/z* (intensidad relativa %) = 379 (58.8, M); 224 (100, M - SO₂, -C₇H₇); 223 (15.5, M - SO₂, -C₇H₇, -H); 91 (10.8, C₇H₇).

$C_{22}H_{21}NO_3S$ (379.48) Calculado C 69.63 H 5.58 N 3.69 S 8.45
Hallado C 69.52 H 5.73 N 3.41 S 8.35

c) Con perclorato de litio y 1.3 equivalentes de *terc*-butil-litio: con la transformación

análoga de 4.584 g (10 mmol) de **47a** y 5.4 g (50 mmol) de perclorato de litio en 200 ml THF a -100°C con 1.3 equivalentes de *t*-BuLi se obtiene 0.621 g (14%) de material de partida y 0.233 g (17%) de ácido *p*-toluílico. El resto se somete a cromatografía de columna como se indica bajo b): fracción 1: 0.643 g (19%) de *N*-(2-brom-4-metilfenil)-4-metilbenzolsulfonamida; fracción 2: 1.788 g (47%) **48b**; fracción 3: 0.47 g (11%) de *N*-[2-[1-hidroxi-2,2-dimetil-1-(4-metilfenil)propil]-4-metilfenil]-4-metil-benzosulfonamida (**49b**), punto de fusión 159.5°C , cristales incoloros de etanol. - IR: 3568 (OH); 3233 (NH); 1324, 1158 cm^{-1} (SO_2). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.17 (s, 9H); 2.21 (s, 3H); 2.35 (s, 6H); 2.62 (s, OH); 6.93 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 5'-H); 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 3'', 5''-H); 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2'', 6''-H); 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 3, 5-H); 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 3'-H); 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2, 6-H); 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 6'-H); 9.10 (s, NH). - MS (PT = temperatura ambiente, QT = 200°C): m/z (intensidad relativa %) = 381 (8.3, M - C_4H_8); 380 (33, M - C_4H_9); 379 (4.2, M - C_4H_9 , - H); 265 (4.6, M - OH, - $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$); 264 (20, M - H_2O , - $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$); 225 (100, M - C_4H_9 , - $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$); 224 (51, M - C_4H_9 , - $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, - H); 210 (10.5, M - C_4H_9 , - $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, - CH_3); 134 (13.5, M, C_4H_9 , - $\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, - C_7H_7); 119 (57, M - C_4H_9 , - $\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_7\text{H}_7$, - C_7H_7); 91 (26, C_7H_7); 57 (11, C_4H_9).

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S}$ (437.6) Calculado C 71.36 H 7.14 N 3.20 S 7.33
Hallado C 71.10 H 7.26 N 3.14 S 7.12

Para un aseguramiento adicional de la estructura se hidrolizaron 300 mg (0.80 mmol) de **49b** durante 4 días con ácido sulfúrico al 70%/ácido acético glacial a 75°C . En esta ocasión resultaron 33 mg (20%) de 4-metil-2-(4-metil-benzoil)anilina (**50**) [(2-amino-5-metilfenil)(4-metilfenil)metanona], punto de fusión $89-90^{\circ}\text{C}$ (Lit.³²⁾ $91-92^{\circ}\text{C}$), agujas amarillas de ciclohexano/éter de petróleo. - $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): δ = 2.14 (s, 3 H); 2.39 (s, 3H); 5.75 (s amplio, 2H, NH_2); 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 6-H); 6.95 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 5-H); 7.11 (s, 3-H); 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 3', 5'-H); 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2', 6'-H). - IR: 3369 (NH_2); 1633 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$ (225.3) Calculado C 79.97 H 6.71 N 6.22 Hallado C 78.99 H 6.62 N 6.05

Transposición de fosfinamida³⁵⁾

Cloruro de difenilfosfinilo se preparó según Lit.⁷⁴⁾ de clorodifenilfosfano⁷⁵⁾ mediante reacción sucesiva con cloro y dióxido de azufre con 88% de rendimiento. Punto de ebullición $162-165^{\circ}\text{C}/1$ Torr, punto de fusión $20-22^{\circ}\text{C}$.

Amida de ácido *N*-(2-brom-4-metilfenil)-*N*-metildifenilfosfinico (**51a**): a 12.0 g (60 mmol) de 2-brom-*N*,4-dimetilanilina en 120 ml de THF absoluto se agrega 1.8 g (60 mmol) de hidruro de sodio al 80% y la suspensión se calienta aproximadamente 2 1/2 h a reflujo, hasta que ya no se observa desarrollo de hidrógeno. La suspensión inicialmente gris adquiere en este tiempo una tonalidad que tiende al oliva marrón. Luego de enfriar se agregan mediante gotco con enfriamiento 14.2 g (60 mmol) de cloruro de difenilfosfinilo en 40 ml de THF absoluto, resultando bajo decoloración un precipitado incoloro. A

continuación se calienta aún durante 2 días a reflujo, se extrae por filtración cloruro de sodio (85%) y se retira el disolvente en un evaporador rotatorio. El residuo se toma en 400 ml de tetraclorometano, se extrae la solución por agitación tres veces con ácido clorhídrico diluido (1:3) y se lava con agua hasta quedar libre de cloruro. Para eliminar el ácido difenilfosfinico, que cristaliza bien, se extrae por agitación la fase orgánica tres veces, en cada caso con 100 ml de soda cáustica al 10%. Luego de secar sobre sulfato de sodio se extrae el disolvente. Mediante adición de algunas gotas de éter de petróleo (40-60°C) y luego de triturar durante varias horas con una varilla de vidrio, se obtienen 20.1 g (84%) de un producto en bruto, cristalino, color marrón claro, cuya purificación mediante re-cristalización no fue posible. Mediante cromatografía de columna se obtuvieron entonces con éter acético/cloroformo (1:1), a partir de 10 g de sustancia en bruto empleada, 6.2 g (52%) de un aceite incoloro (1 kg gel de sílice, 6.5 x 62 cm). Triturando con una varilla de vidrio y agregando algunas gotas de éter de petróleo (40-60°C) cristalizó **51a**, punto de fusión (luego de secar varios días a 90°C) 100-112°C. - IR (KBr): 1212, 1180 cm⁻¹ (PO). - ¹H-NMR (CCl₄) = 2.18 (s, 3H); 2.93 (d, *J* = 10Hz, 3H); 6.86 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 5'-H); 7.15-7.45 (m, 7H); 7.60 (d, *J* = 8 Hz, 6'-H); 7.70-8.20 (m, 4H, 2,6-H). - ³¹P-NMR (CCl₄): δ = 25.33.

C₂₀H₁₉BrNOP (400.25) Calculado C 60.02 H 4.78 Br 19.96 N3.50 P 7.74
Hallado C 59.76 H 4.72 Br 19.70 N 3.41 P 7.52

51a puede producirse también mediante la sal de litio de la 2-brom-*N*,4-dimetilanilina. Para ello se mezclan 2.0 g (10 mmol) de 2-brom-*N*,4-dimetilanilina en 50 ml de éter a -40°C con 7.3 ml (10 mmol) de butil-litio. A la suspensión se agregan gota a gota 2.4 g (10 mmol) de cloruro de difenilfosfinilo, formándose un precipitado incoloro, el cual al descongelar a temperatura ambiente se solubiliza nuevamente con excepción de un pequeño residuo. Para completar la reacción se calienta 4 h a reflujo. El tratamiento se produce de manera análoga a la anterior especificación de trabajo. Se obtienen 3.2 g de un producto aceitoso. Se separa 0.50 g mediante una placa grande preparativa de cromatografía de capa fina con éter acético/cloroformo (1:1), la zona media se compone según comparación IR de **51a**. Rendimiento 0.35 g extrapolado a 3.2 g de producto en bruto (56%). La zona superior consta de la amina de partida.

Transposición de 51a a 2-(difenilfosfinil)-N,4-dimetilanilina (52b): 1.0 g (2.5 mmol) **51a** en 50 ml de THF absoluto se transforma a -70°C de la manera usual con 1 equivalente de *n*-butil-litio. La solución de reacción adquiere en esta ocasión una tonalidad desde incolora al principio a rojizo marrón. Por encima de 0°C el color cambia a un rojo cereza intenso, que se mantiene durante todo el tiempo de reacción de 20 h. Luego de extraer el THF se obtiene un residuo rojo marrón que, de conformidad con el espectro ¹H-NMR, consta de una mezcla 3.5:1.0 de material de partida y producto de transposición. Luego de mezclar con 20 ml de agua se extrae con 50 ml de tetraclorometano. Luego de secar, el producto en bruto aceitoso se separa a través de dos placas preparativas de cromatografía de capa fina (20 x 40 cm) con éter acético/cloroformo (1:1). La zona media (*R_F* = 0.5) se compone del producto de transposición **52b**, rendimiento 0.18 g (22%), un aceite viscoso. Mediante trituración y adición de algunas gotas de éter de petróleo, se cristaliza el

producto, el cual se purifica por disoluci3n en éter de petr3leo en ebullici3n (40- 60 C) con acetona como solubilizador y enfriamiento posterior a -60C bajo inoculaci3n. Punto de fusi3n 109-111 C. - IR (KBr): 3360 (NH); 1175 cm⁻¹ (PO). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.10 (s, 3H); 2.78 (d, *J* = 5 Hz, 3H, luego de intercambio D₂O: s); 6.30-7.75 (m, 14H; 13 H luego de intercambio D₂O).

C₂₀H₂₀NOP (321.4). Calculado C 74.75 H 6.27 N 4.36 P 9.64
Hallado C 74.94 H 6.37 N 4.60 P 9.39

Si en el curso de la reacci3n se agregan por debajo de -10C dos equivalentes más de *n*-butil-litio, entonces puede aumentarse el rendimiento de **52b** hasta 48%.

Transposici3n de Sililamina

2-Brom-*N*,4-dimetil-*N*-(trimetilsilil)anilina (**63a**): de manera análoga a Lit.⁷⁶⁾ se obtiene de 13 g (65 mmol) de 2-brom-*N*,4-dimetilanilina en THF y 1 equivalente de *n*-butil-litio, luego de la adici3n de 10 g (92 mmol) de trimetilclorosilano, una soluci3n roja, que a temperatura ambiente en el curso de 12 h cambia su color pasando por amarillo a marr3n. Se destilla el aceite marr3n que queda luego del retiro de exceso de silano, del cloruro de litio separado y del disolvente. Rendimiento 13.69 g (78%), punto de ebullici3n 45-46C/0.02 Torr, *n*_D²⁰ = 1.5211. - IR: 1253 (SiMe₃ sim3trico); 839 + 854cm⁻¹ (SiMe₃ asim3trico). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.06 (s, 9H); 2.28 (s, 3 H); 2.76 (s, 3H); 6.93 (s amplio, 2H, 5,6-H); 7.33 (s amplio, 1H, 3-H). - MS (PT = N₂ líquido, QT = 154C): *m/z* (intensidad relativa %) = 271 (89, M); 256 (100, M - CH₃); 241 (20, M - 2CH₃); 199 (50, M - CH₂SiMe₂); 198 (34, M - SiMe₃); 177 (91, M - Br, - CH₃); 176 (77, M - HBr, - CH₃); 147 (17, M - Br, - 3 CH₃); 120 (15, M - Br, - CH₂SiMe₂); 119 (14, M - Br, - SiMe₃); 118 (18, M - HBr, - SiMe₃); 91 (21, C₇H₇); 73 (23, SiMe₃).

C₁₁H₁₈BrNSi (272.3) Calculado C 48.53 H 6.66 N 5.14 Br 29.35
Hallado C 48.50 H 6.74 N 4.37 Br 32.64 (*Si* interfiere!)

Transposici3n de **63a** con *n*-butil-litio a *N*-butil-*N*,4-dimetil-2-(trimetilsilil)anilina (**65a**): seg3n la especificaci3n general de transposici3n, con 2.723 g (10 mmol) de **63a** en THF a -100 C y 1 equivalente *n*-butil-litio, se obtiene una soluci3n amarillo pálido, de la cual resulta despu3s de 1/2 h un precipitado incoloro, de modo que luego de 1 h a -100C se tiene una pasta amarillenta. Al descongelar, el precipitado se solubiliza a aproximadamente -70C. Con el tratamiento usual se obtiene un aceite marr3n claro, que se destila: punto de ebullici3n 53-72C/0.04 Torr, 1.5 g (60%) aceite amarillento. Puesto que la cromatografía de capa fina permite reconocer todavía una pequeña impureza, se somete a cromatografía (gel de sílice/cloruro de metileno). La primera fracci3n contiene el producto puro, todas las demás fracciones estn otra vez d3bilmente contaminadas. Se destila la fracci3n 1, punto de ebullici3n 84C/ 0.05 Torr, *n*_D²⁰ = 1.4983; 0.395 g (16%). - IR: 1244 (SiMe₃ sim3trico); 836 (SiMe₃ asim3trico); 881 cm⁻¹ (Si - C aromático). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.30 (s, 9H); 0.95 (t, *J* = 6 Hz, 3H); 1.1-1.8 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 2.54 (s, 3H); 2.78 (t, *J* = 8 Hz, 2H); 7.05 (s

amplio, 2H, 5,6-H); 7.13 (s amplio, 1H, 3-H). - MS (PT = N₂ líquido, QT - 176°C): m/z (intensidad relativa %) = 249 (34, M); 234 (18, M - CH₃); 206 (100, M - C₃H₇, m^* = 170.4); 177 (19, M - CH₃, - C₄H₉); 176 (22, M - C₃H₇, - 2CH₃); 73 (40, SiMe₃).

C₁₅H₂₇NSi (249.5) Calculado C 72.22 H 10.91 N 5.61 Hallado C 72.35 H 10.68 N 5.46

Transposición de 63a con metil-litio a N,N,4-trimetil-2-(trimetilsilil)anilina (65b): 2.723 g (10 mmol) de 63a en 50 ml THF y 1 equivalente de metil-litio se transforman a -100°C según la especificación general de transposición. Con el mismo curso de reacción que en la transposición anterior se obtiene un aceite amarillo, el cual se destila. Punto de ebullición 45-47°C/0.05 Torr, 1.616 g (78%), aceite incoloro, cromatografía de capa fina: todavía con impurezas. Luego de la cromatografía de columna (gel de sílice/cloruro de metileno) sólo la fracción 1 es pura, todas las demás son mezclas. Luego de la destilación de la primera fracción, punto de ebullición 40°C/0.05 Torr, n_D^{20} = 1.5020, rendimiento 1.08 g (52%). - IR: 1245 (SiMe₃ simétrico); 832 (SiMe₃ asimétrico); 881 cm⁻¹ (Si - C aromático). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.25 (s, 9H); 2.29 (s, 3H); 2.57 (s, 6H); 7.05 (s amplio, 3H). - MS (PT = fl. N₂, QT = 124°C): m/z (intensidad relativa %) = 207 (99, M); 192 (100, M - CH₃); 177 (52, M - 2 CH₃); 134 (66, M - SiMe₃); 119 (11, M - CH₃, - SiMe₃); 73 (14, SiMe₃).

C₁₂H₂₁NSi (207.4) Calculado C 69.50 H 10.21 N 6.75 Hallado C 69.33 H 10.47 N 6.60

Preparado equivalente a 65 b

2-Brom-N,N,4-trimetilanilina: se calientan 5.0 g (25 mmol) de 2-brom-N,4-dimetilanilina y 10 g de yoduro de metilo agitando en baño maría, hasta que ya no se puede comprobar la presencia del material de partida por cromatografía de capa fina (aproximadamente 2 h), se acidifica con ácido clorhídrico, se retira el yoduro de metilo en exceso en el evaporador rotatorio, se libera nuevamente la amina con soda cáustica, ésta se extrae con éter y se destila. Rendimiento 4.51 g (84%), aceite amarillo claro, punto de ebullición 55-58°C/0.15 Torr (Lit.⁷⁷) 90-93 °C/1.5 Torr, n_D^{20} = 1.5616. - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 2.26 (s, 3H); 2.71 (s, 6H); 6.88 (s amplio, 2H, 5,6-H); 7.28 (s amplio, 1H, 3-H).

A una solución de 3.3 g (15 mmol) de 2-brom-N,N,4-trimetilanilina en 50 ml de THF se agrega a -75°C 1 equivalente de N-butil-litio, resultando una sustancia incolora. Después de 20 min se agregan 2 g de trimetilclorosilano, lo cual lleva en primer lugar a la disolución y posteriormente a la formación de un precipitado. A temperatura ambiente se mezcla con soda cáustica un poco diluida y se extrae con éter. Luego de secar y retirar el éter, se destila, punto de ebullición 44-45°C/ 0.03 Torr, 3.12 g (91%), aceite incoloro, cromatografía de capa fina: todavía con impurezas. La purificación se produce por columna (gel de sílice/cloruro de metileno): la fracción 1 es pura y se destila. Rendimiento 2.02g (63%), punto de ebullición 75 °C/3 Torr, n_D^{20} = 1.5022 (comparaciones de espectros).

Migración de sililo versus migración de benzoilo

N-(2-Brom-4-metilfenil)-*N*-(trimetilsilil)benzamida (**66a**): se calientan a ebullición de manera análoga a Lit.⁷⁸⁾ 29 g (0.10 mol) de *N*-(2-brom-4-metilfenil)benzamida (**11a**) en trietilamina y benzol absoluto y se agregan gota a gota bajo nitrógeno 33 g (0.3 mol) de trimetilclorosilano. Luego de 1 h de agitar a temperatura ambiente se separa por filtración cloruro de trimetilamonio precipitado, y benzol, trietilamina y silano en exceso por destilación, y se fracciona a través de una columna Vigreux calentada. Fracción 1: punto de ebullición 108-112°C/0.02 Torr, aceite marrón (cromatografía de capa fina: mezcla, descartada); fracción 2: 112-118°C/0.02 Torr, rendimiento 29.97 g (83%), aceite amarillento viscoso, el cual se vuelve cristalino a aproximadamente 5°C y tiene que conservarse bajo nitrógeno, ya que al aire libre se produce descomposición. - IR: 1645 (CO); 1255 (SiMe₃ simétrico); 847 cm⁻¹ (SiMe₃ asimétrico). - ¹H-NMR (CCl₄): δ = 0.06 (s, Me₃Si-O-C = N, 5%); 0.23 (s, 9H); 2.27 (s, 3H); 6.63 (d amplio, *J* = 8 Hz, 6'-H); 6.94 (d amplio, *J* = 8 Hz, 5'-H); 7.20-7.50 (m, 4H); 7.6 (m, 2H, 2,6-H).

C₁₇H₂₀BrNOSi (362.35) Calculado C 56.35 H 5.56 N 3.87 Hallado C 56.09 H 5.37 N 3.83

Transformación de 66a con terc-butil-litio: 3.624 g (10 mmol) **66a** en 50 ml de THF a - 100°C y 1 equivalente *t*-BuLi se transforman de manera análoga a la especificación general. Se obtiene una solución rojo cereza, la cual adquiere una tonalidad amarilla con la hidrólisis. Con ácido clorhídrico al 15% se puede separar un aceite amarillo (sustancia **A**). Se separan dos productos más por cromatografía de columna (gel de sílice/cloruro de metileno): fracción 1: sustancia **B**; fracción 2: sustancia **C**. **A**: 0.736 g (35%) 2-benzoil-4-metilnilina (2-amino-5-metilbenzofenona) (**68**). De éter de petróleo 0.631 g (30%) laminillas amarillas, punto de fusión 61 °C (Lit.⁷⁹⁾ 64-66°C) (muestra mezclada, comparación IR). - IR: 3433, 3327 (NH); 1637, 1622 cm⁻¹ (CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H); 5.92 (s amplio, NH₂); 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 6-H); 7.13 (d amplio, *J* = 8.1 Hz, 5-H); 7.23 (s amplio, 3-H); 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 3',5'-H); 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 4'-H); 7.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 2',6'-H); - MS: (PT = 50°C, QT = 140°C): *m/z* (intensidad relativa %) = 211 (80, M); 210 (100, M - H); 195 (7, M - H, - CH₃); 194 (8, M - OH); 182 (7.5, M - H, -CO); 167 (7, M - H, - CO, - CH₃); 134 (41, M - C₆H₅); 106 (29.5, M - COC₆H₅); 105.5 (2, M²⁺); 105 (19.5, COC₆H₅); 104.5 (8, (M - H)²⁺); 104(10, COC₆H₄); 77(41, C₆H₅).

C₁₄H₁₃NO (211.3) Calculado C 79.60 H 6.20 N 6.63 Hallado C 79.72 H 6.48 N 6.54

B: 0.801 g (28%) **11a**, punto de fusión 145°C (muestra mezclada, comparación IR).

C: 0.934 g (33%) *N*-[4-Metil-2-(trimetilsilil)fenil]benzamida (**69**). De etanol, agujas incoloras, punto de fusión 155.5 °C (muestra mezclada, comparaciones de espectros). - IR: 3319 (NH); 1647 (CO); 1251 (SiMe₃ simétrico); 838 (SiMe₃ asimétrico); 885 cm⁻¹ (Si - C aromático). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.33 (s, 9H); 2.35 (s, 3H); 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 5-H); 7.32 (s, 3-H); 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 3',5'-H); 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 4'-H); 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 6-

H); 7.82 (s, NH, intercambio D_2O); 7.90 (d, $J = 7.4$ Hz, $2',6'\text{-H}$). - MS (PT = 140°C , QT = 75°C): m/z (intensidad relativa %) = 283 (11, M); 268 (100, M - CH_3); 210 (5, M - SiMe_3); 178 (2.5, M - COC_6H_5); 148 (5, M - CH_3 , - NHCOC_6H_5); 105 (40, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$); 77 (37, C_6H_5); 73 (7.5, SiMe_3).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOSi}$ (283.45) Calculado C 72.04 H 7.47 N 4.94 Hallado C 71.84 H 7.56 N 4.70

Al mantener una formulación con 6.21 g (17 mmol) de **66a** en 100 ml de THF de manera análoga, pero 6 h a -100°C y 16 h a -78°C , se obtiene entonces: **A**: 1.298 g (36%), de éter de petróleo 1.081 g (30%) **68** pura, punto de fusión 61°C (muestra mezclada). **B**: 1.339 g (27%) **11a**, punto de fusión 145°C (muestra mezclada). **C**: 1.661 g (34%) de **69**, punto de fusión 155.5°C (muestra mezclada).

Se preparó un preparado equivalente a **68** según Lit.^{79,80} de cloruro de benzoilo y *p*-toluidina en presencia de cloruro de zinc a 200°C con 0.1% de rendimiento, punto de fusión 60°C (muestra mezclada, comparación IR).

Preparado equivalente a **69**: se mezclan 2.9 g (10 mmol) de *N*-(2-brom-4-metilfenil)benzamida (**11a**) en 30 ml THF a -100°C con 2 equivalentes de *n*-butil-litio y 30 min después con 3.0 g (30 mmol) de trimetilclorosilano. La solución amarilla se vuelve en esta ocasión de color rojo anaranjado claro y se enturbia. Al descongelar la solución a aproximadamente -50°C , se vuelve clara y rojo cereza, a temperatura ambiente se precipita cloruro de litio, y la solución se vuelve débilmente amarilla. Luego de la hidrólisis se agota con éter y, después de retirar el disolvente, se recristaliza de etanol. Se obtiene 1.3 g (46%) agujas incoloras, punto de fusión 155.5°C (muestra mezclada, comparación de espectros).

- 1) ^{1a)} D. Hellwinkel und M. Supp, *Angew. Chem.* **86**, 273 (1974); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13**, 270 (1974). - ^{1b)} D. Hellwinkel und M. Supp, *Chem. Ber.* **109**, 3749 (1976).
- 2) S. J. Shafer und W. D. Closson, *J. Org. Chem.* **40**, 889 (1975).
- 3) D. Hellwinkel und M. Supp, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 1499.
- 4) D. Hellwinkel, R. Lenz und F. Lämmerzahl, *Tetrahedron* (1983), im Druck.
- 5) D. Hellwinkel, G. Hofmann und F. Lämmerzahl, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3241.
- 6) Siehe z. B. ^{6a)} A. H. Blatt, *Org. React.* **1**, 342 (1942). - ^{6b)} H. Kwart und K. King, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups*, S. 347, Interscience 1969. - ^{6c)} M. J. S. Dewar und L. S. Hart, *Tetrahedron* **26**, 973 (1970).
- 7) Übersicht: D. Bellus, *Adv. Photochem.* **8**, 109 (1971).
- 8) Siehe z. B. G. Köbrich, *Angew. Chem.* **84**, 557 (1972); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 473 (1972); H. Gilman und R. D. Gorsich, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3919 (1955), **78**, 2217 (1956).
- 9) W. E. Parham und L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **41**, 2704 (1976); W. E. Parham und Y. A. Sayed, ebenda **39**, 2051, 2053 (1974). Übersicht: W. E. Parham und C. B. Bradsher, *Acc. Chem. Res.* **15**, 300 (1982).
- 10) M. R. Sandner, E. Hedaya und D. J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7249 (1968).
- 11) R. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, II-373.
- 12) ^{12a)} I. M. Hunsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5626 (1950). - ^{12b)} A. L. Porte, H. S. Gutowsky und I. M. Hunsberger, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 5057 (1960).
- 13) J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **26**, 932 (1961); E. McNelis, ebenda **28**, 3188 (1963); G. Köbrich, *Liebigs Ann. Chem.* **664**, 88 (1963).
- 14) C. N. R. Rao, *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy*, S. 249, Academic Press, New York 1963.
- 15) Kopplungen dieser Größenordnung haben wir auch bei früheren Untersuchungen¹⁾ immer dann beobachtet, wenn das Proton einer Methylaminogruppe eine intramolekulare H-Brücke bildet.
- 16) J. A. Ballantine und C. T. Pillinger, *Org. Mass Spectrom.* **1**, 425 (1968); J. Grimshaw, C. S. Sell und R. J. Haslett, ebenda **8**, 381 (1974); N. S. Nudelman und R. G. Waisbaum, ebenda **13**, 61 (1978).
- 17) J. F. J. Dippy und J. H. Wood, *J. Chem. Soc.* **1949**, 2719; B. I. Ardashev und V. I. Minkin, *Zh. Obshch. Khim.* **27**, 1261 (1957) [*Chem. Abstr.* **52**, 2856a (1958)]; A. Basha, S. A. Ahmed und T. A. Farooqui, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3217. Übersicht: B. I. Ardashev und V. I. Minkin, *Usp. Khim.* **28**, 218 (1959).
- 18) D. Elad, D. V. Rao und V. I. Stenberg, *J. Org. Chem.* **30**, 3252 (1965).
- 19) I. M. Hunsberger, R. Ketcham und H. S. Gutowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4839 (1952).
- 20) G. N. Brooke und R. J. D. Rutherford, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1967**, 318.
- 21) Übersichten zu Heteroatom-begünstigten Lithierungen: H. W. Gschwend und H. R. Rodriguez, *Org. React.* **26**, 1 (1979); K. Issleib, *Z. Chem.* **17**, 1 (1977); P. Beak und V. Snieckus, *Acc. Chem. Res.* **15**, 306 (1982).
- 22) W. Dannecker und M. Fariborz, *Z. Naturforsch., Teil B* **29**, 575 (1974).
- 23) T. Holm und I. Crossland, *Acta Chem. Scand.* **25**, 59 (1971).
- 24) W. Fuhrer und H. W. Gschwend, *J. Org. Chem.* **44**, 1133 (1979); J. M. Muchowski und M. C. Venuti, ebenda **45**, 4798 (1980).
- 25) N. J. Leonard und S. Gelfand, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3272 (1955).
- 26) R. Schlecker, D. Seebach und W. Lubosch, *Helv. Chim. Acta* **61**, 512 (1978).
- 27) P. Beak, B. G. McKinnie und D. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1839; *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 5213 (1977).
- 28) P. A. Crooks, R. H. B. Galt und Z. S. Matusiak, *Chem. Ind. (London)* **1976**, 693.
- 29) A. R. Katritzky und N. K. Ponkshe, *Tetrahedron Lett.* **22**, 1215 (1981).
- 30) T. Hayashi und H. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 1608 (1975).
- 31) K. Goda, R. Okazaki, K. Akiba und N. Inamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **51**, 260 (1978); G. Sturtz und B. Corbel, *C. R. Acad. Sci., Ser. C* **276**, 1807 (1973). Zur möglichen Umkehrung dieses Reaktionstyps siehe A. N. Pudovik, I. V. Kononova, M. G. Zimin und T. A. Dvoinishnikova, *Zh. Obshch. Khim.* **48**, 1241 (1978) [*Chem. Abstr.* **89**, 146984h (1978)].
- 32) T. Kametani, K. Sota und M. Shio, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 815 (1970).
- 33) D. Hellwinkel, R. Lenz und F. Lämmerzahl, *Tetrahedron* (1983), im Druck.

- ³⁴⁾ Siehe dazu z. B. V. P. Gul'tyai, T. Ya. Rubinskaya und L. M. Korotaeva, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1982**, 1677 [Chem. Abstr. **97**, 126776d (1982)].
- ³⁵⁾ G. Hofmann, Diplomarbeit, Univ. Heidelberg 1977. Über eine unserer Umlagerung vergleichbare Umwandlung eines *o*-metallierten Phosphorsäure-arylesters in den entsprechenden Arylphosphonsäureester ist kürzlich von R. C. Cambie und B. D. Palmer, *Aust. J. Chem.* **35**, 827 (1982), berichtet worden.
- ³⁶⁾ P. Caubère, *Acc. Chem. Res.* **7**, 301 (1974); R. A. Dyllick-Brenzinger und J. B. Stothers, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 108.
- ³⁷⁾ W. Wykypiel, J. J. Lohmann und D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1337 (1981).
- ³⁸⁾ Neueste Übersicht: R. J. P. Corriu und C. Guerin, *J. Organomet. Chem.* **198**, 231 (1980).
- ³⁹⁾ J. L. Speier, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1003 (1952); G. Simchen und J. Pfletschinger, *Angew. Chem.* **88**, 444 (1976); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **15**, 428 (1976); D. V. Muslin, G. A. Razuvaev, N. N. Vavilina und N. S. Vasileiskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1975**, 182 [Chem. Abstr. **82**, 140253c (1975)].
- ⁴⁰⁾ F. P. Bailey und R. Taylor, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1446.
- ⁴¹⁾ D. V. Muslin, N. Sh. Lyapina und N. S. Vasileiskaya, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1976**, 2642 [Chem. Abstr. **86**, 140175m (1977)].
- ⁴²⁾ 2-Brom-*N*-(trimethylsilyl)anilin wird mit 2 Äquivalenten Butyllithium zwar doppelt metalliert, ohne jedoch umzulagern. I. Arai, K. H. Park und G. D. Daves jr., *J. Organomet. Chem.* **121**, 25 (1976).
- ⁴³⁾ Vgl. J. F. Klebe, *Acc. Chem. Res.* **3**, 299 (1970).
- ⁴⁴⁾ J. D. Cox und G. Pilcher, *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*, S. 234, 236, Academic Press, London 1970.
- ⁴⁵⁾ Tabellen: R. T. Sanderson, *Chemical Bonds and Bond Energy*, 2. Aufl., Physical Chem. Monograph 21, Academic Press, New York 1976. *Landolt-Börnstein*, Tabellen für Energiewerte, Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik, Technik, 6. Aufl., II. Bd., 4. Teil (Hersg. K. Schäfer und E. Lax), Springer 1961.
- ⁴⁶⁾ Siehe aber D. G. McCarthy und A. F. Hegarty, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 1085; G. Liso, G. Trapani, A. Reho und A. Latrofa, *Tetrahedron Lett.* **22**, 1641 (1981).
- ⁴⁷⁾ H. F. Ebel, *Die Acidität der CH-Säuren*, Thieme, Stuttgart 1969.
- ⁴⁸⁾ R. West, R. Lowe, H. F. Stewart und A. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 282 (1971); A. Wright und R. West, ebenda **96**, 3214 (1974).
- ⁴⁹⁾ M. J. S. Dewar und N. A. Putnam, *J. Chem. Soc.* **1959**, 4086.
- ⁵⁰⁾ Nach Organikum, 10. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1971.
- ⁵¹⁾ L. C. Raiford und J. E. Milbery, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 2727 (1934).
- ⁵²⁾ J. Guareschi, *Liebigs Ann. Chem.* **171**, 142 (1874).
- ⁵³⁾ Vgl. M. R. Sandner, E. Hedaya und D. J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 7249 (1968).
- ⁵⁴⁾ W. B. van Horssen, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **55**, 253 (1936).
- ⁵⁵⁾ Mit Br₂ in Eisessig analog Lit. ⁵⁶⁾ wurden nur sehr schlechte Ausbeuten erhalten.
- ⁵⁶⁾ A. Leulier und G. Arnoux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* [4] **47**, 735 (1930).
- ⁵⁷⁾ R. Brehme, *Synthesis* **1976**, 113.
- ⁵⁸⁾ J. v. Braun, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **41**, 2109 (1908).
- ⁵⁹⁾ M. A. Davis und W. J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2205.
- ⁶⁰⁾ J. R. Johnson und L. T. Sandborn, *Org. Synth., Coll. Vol. 1*, 2nd. Ed., S. 111, 1956.
- ⁶¹⁾ Vgl. das ¹H-NMR-Spektrum von 9-Phenanthrenamin. The Sadler Standard Spectra, Nr. 8095, Sadler Research Laboratories, Philadelphia 1970.
- ⁶²⁾ O. Meister und N. Gerber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **6**, 446 (1873).
- ⁶³⁾ W. M. Degnan und C. J. Shoemaker, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 104 (1946).
- ⁶⁴⁾ H. Goldschmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23**, 2747 (1880).
- ⁶⁵⁾ J. W. Schulenberg und S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2035 (1960).
- ⁶⁶⁾ R. Stoermer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **39**, 2293 (1906).
- ⁶⁷⁾ A. Breuer und T. Zincke, *Liebigs Ann. Chem.* **198**, 150 (1879).
- ⁶⁸⁾ L. Schreiner, *Liebigs Ann. Chem.* **197**, 1 (1879).
- ⁶⁹⁾ H. R. Henze und W. B. Leslie, *J. Org. Chem.* **15**, 901 (1950).
- ⁷⁰⁾ Th. Wieland, J. Lewalter und Ch. Birr, *Liebigs Ann. Chem.* **740**, 45 (1970).

- ⁷¹⁾ M. E. Hultquist, R. P. Germann, J. S. Webb, W. B. Wright, B. Roth, J. M. Smith und Y. Subba Row, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2562 (1951).
- ⁷²⁾ F. Bell, *J. Chem. Soc.* **1955**, 2379.
- ⁷³⁾ M. P. Freundler, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **31**, 629 (1904).
- ⁷⁴⁾ J. L. Gefter, *Zh. Obshch. Khim.* **28**, 1338 (1958) [*Chem. Abstr.* **52**, 19999d (1958)].
- ⁷⁵⁾ M. P. Brown und H. B. Silver, *Chem. Ind. (London)* **1961**, 24.
- ⁷⁶⁾ U. Wannagat, C. Krüger und H. Niederprüm, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **314**, 80 (1962).
- ⁷⁷⁾ R. E. Ludt, G. P. Crowther und C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **35**, 1288 (1970).
- ⁷⁸⁾ L. Birkofer, H. Dickopp und S. K Majlis, *Chem. Ber.* **102**, 3094 (1969).
- ⁷⁹⁾ Tarchominskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” (Erf. B. Morawski), *Pol. Pat.* 52401, 15. Nov. 1966 [*Chem. Abstr.* **68**, P 104757x (1968)].
- ⁸⁰⁾ L. H. Sternbach, R. I. Fryer, W. Metlesics, G. Sach und J. Stempel, *J. Org. Chem.* **27**, 3781 (1962).