

27
2ef.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



UN METODO ALTERNATIVO DE SINTESIS DEL
4-(p-CLOROFENIL)-4-PIPERIDINOL, INTERMEDIARIO
EN LA OBTENCION DE VARIOS FARMACOS
COMERCIALES

T E S I S

Q U E P R E S E N T A :

OSCAR ITURRIAGA DUBOST

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Profa. Martha Albores Velasco
Vocal	Profa. María Cristina Rock Fernández
Secretario	Prof. Baldomero Esquivel Rodríguez
1er suplente	Prof. Adolfo García Osuna
2do suplente	Prof. José Gustavo Avila Zárraga

Sitio en que se desarrolló el tema:

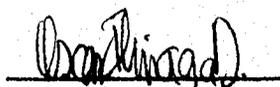


**Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México**

Asesor de tesis


M.C. Baldomero Esquivel Rodríguez

Sustentante


Oscar Iturriaga Dubost

Este trabajo está dedicado principalmente a mis padres, **Gerardo Lenz Einhaus** y **Beatriz Dubost de Lenz**, a cuyo cariño y su apoyo en todos los aspectos debo el ser quien soy, y el haber realizado mi carrera profesional. Espero poder demostrar en el futuro que sus enseñanzas han sido aprovechadas, haciéndolos sentirse orgullosos de mí. También lo dedico a mis abuelos, **Ernesto Dubost Durán** y **Martha Rivera de Dubost**, por su ejemplo que día con día me ha impulsado a ser una persona mejor, y su apoyo incondicional cuando lo he necesitado.

De igual manera, quiero dedicar también este trabajo a mi amada **Nahiel Pacheco Madrigal**, quien ha compartido conmigo mis metas, mis ilusiones y mis esperanzas como yo comparto las suyas, y que con su amor y su apoyo incondicional me ha dado las fuerzas para llegar hasta aquí. Ella forma ya parte de mi vida, y pienso dar siempre lo mejor de mí para seguir siendo digno de tener a mi lado a una persona tan valiosa. ¡Gracias por estar siempre conmigo y hacer de mi vida algo tan hermoso!

Al **M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez**, con quien he trabajado ya desde hace varios años, y que siempre me ha escuchado y apoyado en todo. Gracias por el interés que puso en este trabajo, durante el cual siempre me apoyó, de modo tal que posiblemente aprendí tanto en el último año como en toda la carrera. Asimismo, agradezco a **Ana Adela Sánchez Mendoza**, por sus consejos que forman parte también de este trabajo.

A todos mis compañeros del laboratorio 3 de la UIPM del Instituto de Química, que siempre me apoyaron y me hicieron menos difícil un año de trabajo intenso. En especial, al **Q. Rodolfo Alvarez Manzo**, quien en todo momento estuvo dispuesto a echarme la mano y sin cuya ayuda difícilmente hubiera salido adelante, además de ser un gran compañero; al **Q. Francisco Guerrero Galicia** y al **Q. Wilber Matus Medina** por sus consejos que me permitieron avanzar en momentos en los que todo era confusión; y también agradezco a la **Q. Rosa María Domínguez Martínez** por su invaluable ayuda en el manejo del equipo de HPLC, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible.

A todos mis amigos de la Facultad de Química de la UNAM, de quienes guardo gratos recuerdos y que hicieron de los años de carrera una época inolvidable. Y también a los profesores que me formaron, que me han dado herramientas que me harán posible abrirme camino en la vida.

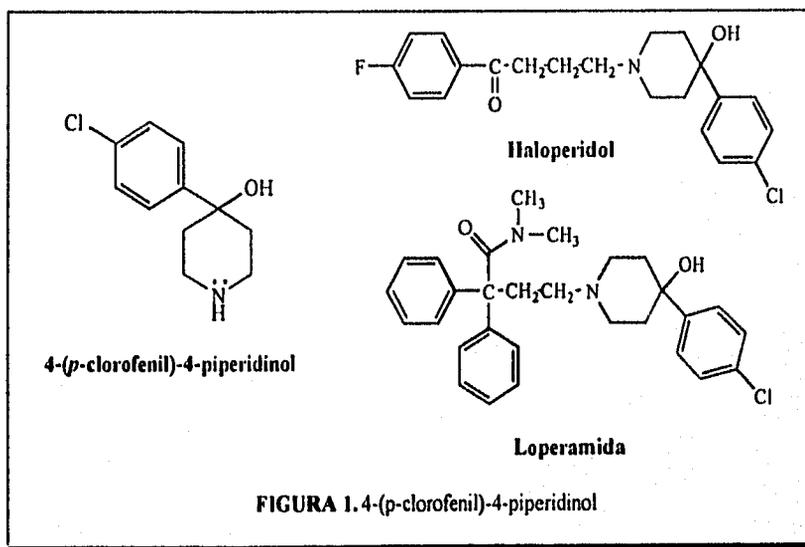
CONTENIDO

INTRODUCCION	5
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVO PARTICULAR	11
ANTECEDENTES	12
QUIMICA DE LOS REACTIVOS DE GRIGNARD	13
Generalidades	13
Descubrimiento	14
Preparación	15
Composición y estructura	22
Reacciones	26
APLICACIONES DE LOS REACTIVOS DE GRIGNARD	31
Síntesis de alcoholes terciarios	31
Obtención y uso de cloruros de arilmagnesio	33
Métodos alternativos de síntesis del 4-(<i>p</i> -clorofenil)-4-piperidinol	34
HIPOTESIS DE TRABAJO	37
PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS	38
OPTIMIZACION DE LA SINTESIS DEL 1-FENILCICLOHEXANOL	39
Reacciones en THF puro	40
Reacciones con benzofenona. Obtención de trifenilcarbinol	51
Reacciones en THF-tolueno	60
REACCIONES CON <i>p</i> -DICLOROBENCENO	62
Reacciones con ciclohexanona	62
Reacciones de hidrólisis y su análisis por HPLC	65
Resultados del análisis de absorción atómica del Mg	74
OBTENCION DEL N-CARBETOXI-4-FENIL-4-PIPERIDINOL	75
Síntesis de la N-carbetoxi-4-piperidona	75
Adición del cloruro de fenilmagnesio a la N-carbetoxi-4-piperidona	78
CONCLUSIONES	81
PARTE EXPERIMENTAL	84
Purificación de disolventes y materias primas.	85
Procedimientos de algunas reacciones representativas	89
BIBLIOGRAFIA	94
ESPECTROS Y CROMATOGRAMAS	98

INTRODUCCION

INTRODUCCION

El 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol es el intermediario clave en la síntesis de varios importantes fármacos de uso comercial, como son el haloperidol¹, poderoso neuroléptico que es el agente antipsicótico más utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia, sobre todo en casos agudos², puesto que suprime las alucinaciones al bloquear los receptores de dopamina responsables de la transmisión interneuronal de los impulsos nerviosos, y la loperamida³ que es un poderoso antidiarreico, además de otros usos comerciales patentados. La figura 1 muestra las estructuras de estos compuestos:

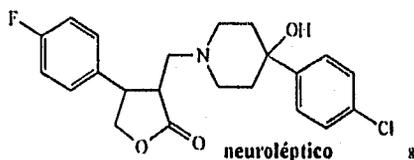
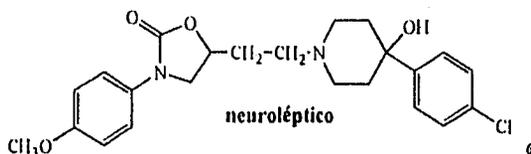
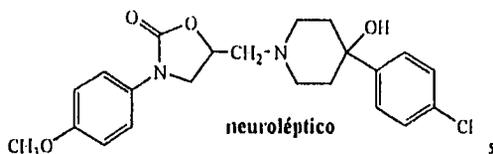
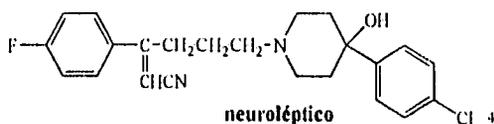


¹LYTKO, CHMIELOWIEC, SZELEJEWSKI, WOJCIK, *Chem. Abstracts*, 114:101754b(1991); SUMITOMO CHEMICAL CO., *Chemical Abstracts*, 97:162828f (1982). BRUSZEWSKI, *Chemical Abstracts*, 93:8032c (1980). JANSSEN, *Chemical Abstracts*, 54:4629c (1960)

²WILSON, *La mente*, Colección Científica TIME-LIFE, México, 1983, pág. 62

³COOK, CHO, JEW, CHOI, *Chemical Abstracts*, 98:160556n (1983)

Además, en los últimos años se han patentado distintas síntesis de compuestos con actividad farmacológica en cuyas síntesis interviene como precursor el 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol, algunos de los cuales se muestran a continuación:



⁴JUNG, TAESCH, LEIBENGUTH, KOFFEL, *Chemical Abstracts*, 108:167315s (1988)

⁵PRUECHER, BOETTCHER, GOTTSLICH, MINCK, *Chemical Abstracts*, 111:7390w (1989)

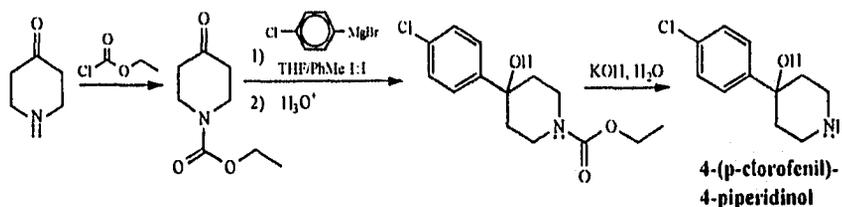
⁶PRUECHER, BOETTCHER, GOTTSLICH, MINCK, *Chemical Abstracts*, 115:280000i (1991)

⁷KANEKO, TAKEISHI, OOSAWA, AKIMOTO, *Chemical Abstracts*, 116:194352y (1992)

⁸LEHMANN, SCHULZE, RADWANSKI, *Chemical Abstracts*, 119:138999q (1993)

De lo anterior puede verse que el 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol tiene una gran importancia económica, dado que el desarrollo de una nueva ruta de síntesis para este intermediario equivale a desarrollar nuevas rutas de síntesis para muchas sustancias con usos comerciales. Es por esta razón que se decidió explorar la posibilidad de desarrollar y optimizar una nueva ruta de síntesis para este producto.

El método más reciente, y en mi opinión el mejor que se ha publicado, es el proceso Lytko (1991)⁹, que emplea la 4-piperidona como materia prima. En este método se acila primero la amina, convirtiéndola en un carbamato, dado que el hidrógeno ácido presente en la 4-piperidona descompondría al reactivo de Grignard. Luego, a la cetona protegida la somete a una reacción de Grignard, con bromuro de *p*-clorofenilmagnesio, obteniéndose el producto en forma de amina libre por medio de la hidrólisis alcalina del carbamato.



Esta reacción se lleva a cabo en mezclas de THF-tolueno 1:1, y da un rendimiento de 77%.

Siendo el *p*-diclorobenceno una materia prima mucho más económica que el *p*-clorobromobenceno, podría ser atractivo realizar ese cambio de materia prima, si la obtención del reactivo de Grignard es viable.

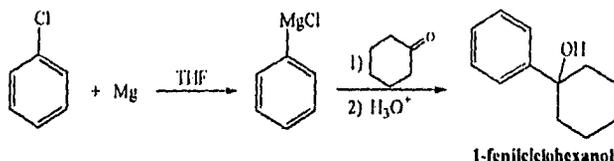
⁹LYTKO, CHMIELOWIEC, SZELEJEWSKI, WOJCIK, *Chemical Abstracts*, 114:101754b (1991)

OBJETIVOS

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar un estudio sistemático y exhaustivo de la influencia de las distintas condiciones de reacción sobre la síntesis y reactividad de los reactivos de Grignard derivados de la reacción entre los cloruros de arilo y el magnesio, o sea los **cloruros de arilmagnesio**, los cuales están muy poco estudiados en textos asequibles al estudiante de licenciatura, tanto desde el punto de vista de su síntesis como en lo que se refiere a su aplicación a la síntesis orgánica. Con este objetivo, y buscando encontrar las mejores condiciones de reacción para la síntesis del **4-(p-clorofenil)-4-piperidinol**, se desarrollará un método de síntesis para un producto similar, el **1-fenilciclohexanol**, para lo cual es preciso sintetizar el **cloruro de fenilmagnesio** y luego realizar su adición a la **ciclohexanona**, como se muestra en el siguiente esquema:



Esta ruta sintética es una modificación del método original de síntesis del 1-fenilciclohexanol (que utiliza bromuro de fenilmagnesio y ciclohexanona)¹⁰. La realización de esta reacción permitirá conocer los requerimientos que tiene la síntesis de un reactivo de Grignard a partir de un cloruro de arilo y su adición a una cetona cíclica, utilizando materias primas relativamente económicas y de fácil manejo.

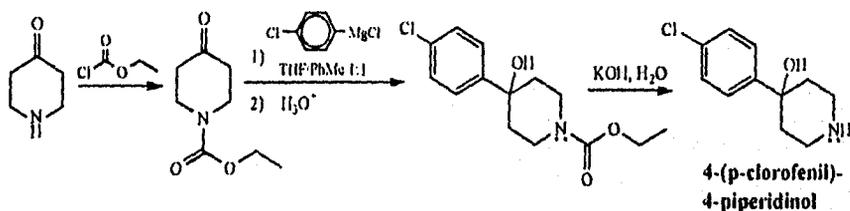
¹⁰SABATIER, MAILHE, *Synthèses d'alcools dans la série du cyclohexane*, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 33,75 (1905)

OBJETIVO PARTICULAR

En particular, se busca utilizar el conocimiento obtenido en la primera parte para poner a punto un método de síntesis para el 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol similar al método Lytko que se ha mencionado antes. Esto requiere la síntesis de otro reactivo de Grignard, el cloruro de *p*-clorofenilmagnesio, a partir de *p*-diclorobenceno y magnesio:



Y luego, utilizar este reactivo de Grignard en un esquema de reacción análogo al descrito en el método Lytko:



Se busca encontrar aquellas condiciones de reacción que produzcan los mejores resultados, evaluados en función de los siguientes parámetros:

- El rendimiento de la reacción, intentando que la cantidad de producto obtenido sea lo más cercana posible a la esperada estequiométrica.
- La facilidad de aislamiento del producto, reduciendo al mínimo la cantidad de operaciones unitarias necesarias para aislarlo.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES

QUIMICA DE LOS REACTIVOS DE GRIGNARD

Generalidades.

Los reactivos de Grignard pertenecen a un amplio grupo de sustancias conocidas como **compuestos organometálicos**, que son todos aquellos que presentan uno o más enlaces carbono-metal, en donde el metal puede ser Li, K, Na, Mg, Zn, Hg, Pb entre otros.

Se conoce como **reactivos de Grignard** a los compuestos organomagnésicos de fórmula general RMgX , en donde la parte orgánica R de la molécula puede ser alquilo o arilo, y el halógeno X puede ser flúor, cloro, bromo o yodo. Estos compuestos presentan un enlace carbono-magnesio, que es el que les da sus importantes propiedades como intermediarios en síntesis orgánica y organometálica.

Si bien las propiedades específicas de cada compuesto dependen del metal de que se trate, todos presentan una característica muy importante en común: **contienen un átomo de carbono potencialmente aniónico**. En efecto, como todos los metales tienen una electronegatividad menor que la del carbono, la densidad electrónica del enlace se desplaza hacia el átomo de carbono, por lo que los compuestos organometálicos **son parcialmente carbaniónicas** y se comportan como nucleófilos poderosos¹¹, por lo que son capaces de llevar a cabo la transferencia de un grupo orgánico **junto con sus electrones**, lo que nos permite la **formación de enlaces**

¹¹MORRISON, BOYD, *Química Orgánica*, 5a. edición, Addison-Wesley Iberoamericana, EE.UU. 1990, pág. 98.

carbono-carbono. Como veremos, esto se logra mediante la reacción de los reactivos de Grignard con compuestos orgánicos que posean dobles enlaces polarizados, como son los dobles enlaces carbono-oxígeno, carbono-nitrógeno, carbono-azufre y carbono-carbono conjugado con un carbonilo.

Descubrimiento.

Ya en el año de 1899, el químico francés Barbier indicó que si preparaba una mezcla de magnesio metálico, CH_3I y una cetona cualquiera en éter etílico, obtenía un alcohol terciario.¹² Fue sin embargo su alumno, Victor Grignard (1871-1935) quien postuló y demostró la existencia de los compuestos organomagnésicos, e indicó que podían utilizarse en una gran variedad de síntesis orgánicas.

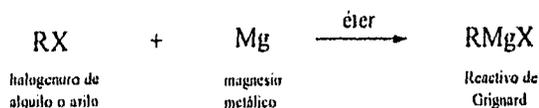
Los reactivos de Grignard se empezaron a utilizar como reactivos para la síntesis de alcoholes complejos desde fecha tan temprana como 1905, año en el cual aparece el artículo de Sabatier y Mailhe que describe la preparación de muchos alcoholes de la serie del ciclohexanol (utilizando a la ciclohexanona como materia prima) entre los cuales se encuentra el 1-fenilciclohexanol, que se sintetizó durante el desarrollo de este trabajo.

Victor Grignard obtuvo el Premio Nobel de Química en el año de 1912 por su descubrimiento de la existencia y aplicaciones de los compuestos organo-magnésicos, que significó uno de los hitos en el desarrollo de la química organometálica.

¹²POWELL, Principles of Organometallic Chemistry, 2a. edición, Chapman & Hall, Londres, 1988, pag. 50

Preparación

En general, los reactivos de Grignard se preparan mediante la adición del halogenuro de alquilo o arilo a una suspensión de virutas de magnesio metálico en un éter, que puede ser éter etílico o tetrahidrofurano (THF), que son los más comúnmente utilizados, como lo muestra la reacción general:



En general, la reacción tarda un cierto tiempo en iniciarse, debido a que el magnesio metálico está recubierto por una delgada capa de óxido, misma que debe ser penetrada por el halogenuro orgánico antes de que pueda comenzar el ataque. Este proceso puede acelerarse mediante la adición de un reactivo que ataque al magnesio metálico en aquellas partes donde sobresalga, y deje huecos en los cuales pueda penetrar el halogenuro. El reactivo clásico para este fin es el yodo, mismo que reacciona con el magnesio para producir MgI_2 . En cuanto a las condiciones de reacción, estas deben ser **rigurosamente anhidras**, pues como se verá posteriormente, el reactivo de Grignard reacciona inmediatamente con el agua. Los disolventes, sobre todo, deben estar libres de la menor traza de humedad, y todo el material debe ser escrupulosamente secado antes de la reacción. En general, se recomienda realizar la preparación y el uso de los reactivos de Grignard bajo una **atmósfera inerte**, de argón o nitrógeno, aunque cuando se trabaja con éter etílico los vapores de este pueden mantener fuera al aire húmedo, siempre y cuando no se suspenda la ebullición

El método específico que debe emplearse para la síntesis, así como las limitaciones que se encuentren, depende directamente de la naturaleza del reactivo de Grignard que se desee obtener, tanto en la parte orgánica como por lo que respecta al halógeno de que se trate, ya sea por la existencia de reacciones colaterales o por la falta de reactividad del halogenuro orgánico.

I.- Halogenuros de alquilmagnesio. En este caso el alquilo debe ser primario, pues de lo contrario no se obtienen buenos rendimientos, debido a que, dada la naturaleza carbaniónica del reactivo de Grignard, es una base muy fuerte, por lo cual si el halogenuro de alquilo es secundario o terciario se produce una reacción de deshidrohalogenación.

En cuanto al halógeno, los yoduros de alquilo suelen dar rendimientos regulares (a excepción del metilo y el etilo) debido a la existencia de una reacción de acoplamiento tipo Wurtz¹³, dado que el yoduro es un muy buen grupo saliente. Así, se prefiere el uso de los cloruros de alquilo, que no dan ni la eliminación olefinica ya mencionada ni la reacción de Wurtz.

Como ejemplo de lo anterior, se ha mencionado que la reacción del cloruro de ciclohexilo con magnesio es más lenta que la reacción del bromuro de ciclohexilo con magnesio, aunque los rendimientos obtenidos con el derivado clorado son significativamente mayores que los obtenidos con el derivado bromado¹⁴. La diferencia en rendimientos se explica por la ausencia de reacciones colaterales, mientras que la diferencia en velocidades está dada por la mayor fuerza del enlace C-Cl (79 kcal/mol)

¹³POWELL, *op. cit.*, pág. 18

¹⁴GILMAN, CATLIN, Cyclohexylcarbinol, *Organic Syntheses*, 1, 188 (1941)

con respecto a la del enlace C-Br (63 kcal/mol)¹⁵: se necesita más energía para romper el enlace C-Cl, y este es precisamente el paso limitante de la reacción.

2.- Halogenuros de arilmagnesio. En general, la obtención de reactivos de Grignard a partir de bromuros de arilo o bien de yoduros de arilo no plantea mayor problema; se dice que estos halogenuros de arilo son reactivos ante el magnesio.

Los cloruros de arilo plantean un problema mucho mayor, nuevamente debido a la mayor fuerza del enlace Ar-Cl (86 kcal/mol) con respecto a la del enlace Ar-Br (72 kcal/mol)¹⁵. Así, dado que el paso lento de la reacción consiste en la ruptura del enlace C-Cl, se deduce que la obtención de los cloruros de arilmagnesio será mucho más lenta que la obtención, por ejemplo, de los bromuros de arilo.

Efectivamente, la reacción de obtención del bromuro de fenilmagnesio, por ejemplo, puede realizarse fácilmente en las condiciones clásicas de Grignard¹⁶, y yo mismo la realicé en alguna ocasión sin mayor problema, la obtención del cloruro de pentaclorofenilmagnesio requiere de condiciones muy especiales, como es la presencia de **1,2-dibromoetano**¹⁷ (1,2-DBE). Este método se conoce como *entrainment method*, lo que podría traducirse como "método de encarrilamiento", y ha sido estudiado desde el año de 1957. En ese trabajo, se sintetiza una serie de cloruros de arilmagnesio (incluyendo a los cloruros de fenilmagnesio y de *p*-clorofenilmagnesio) utilizando exceso de magnesio, y **bromuro de etilo** como auxiliar (*entrainer*). Esta sustancia reacciona con el magnesio para dar el correspondiente bromuro de etilmagnesio, y deja muy limpia la superficie del magnesio permitiendo así la reacción del cloruro de arilo, y

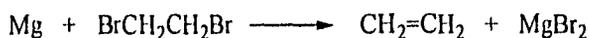
¹⁵Energías de disociación homolítica, tomadas de **MORRISON, BOYD**, *op. cit.*, pág. 1476.

¹⁶**ALLEN, CONVERSE**, 1,1-diphenylethylene, *Organic Syntheses*, **I**, 226 (1941)

¹⁷**PEARSON, COWAN**, Pentachlorobenzoic acid, *Organic Syntheses*, **V**, 890 (1973)

se indica que se obtienen rendimientos muy altos (96% en el caso del *p*-diclorobenceno).¹⁸

En un trabajo posterior, realizado en 1958¹⁹, se señala el hecho de que la presencia de un segundo reactivo de Grignard (el bromuro de etilmagnesio) interferirá con la adición del cloruro de arilmagnesio al sustrato orgánico, por lo que es conveniente emplear un agente que **no** forme un segundo reactivo de Grignard pero que **sí** reaccione con el magnesio activándolo. Así, se sugiere el uso del **1,2-dibromoetano** (1,2-DBE) el cual reacciona del modo siguiente:



El etileno se desprende en forma de gas, de tal manera que la superficie del magnesio queda activada, permitiendo el ataque del cloruro de arilo inerte. La adición del 1,2-dibromoetano debe ser muy lenta (varias horas) de modo tal que no se desperdicie reaccionando con las superficies ya activadas. En general, se requiere cuando menos 1 mol del agente activante para alcanzar los máximos rendimientos²⁰

Así, ha quedado descrito como bajo las condiciones adecuadas es posible realizar reacciones de Grignard con cualquier **halogenuro de arilo**, mientras que en el caso de los **halogenuros de alquilo** la preparación de reactivos de Grignard queda limitada a los primarios.

¹⁸RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, Arylmagnesium Chlorides. Preparations and Characterizations, *J. Org. Chem.*, **22**, 1202 (1957)

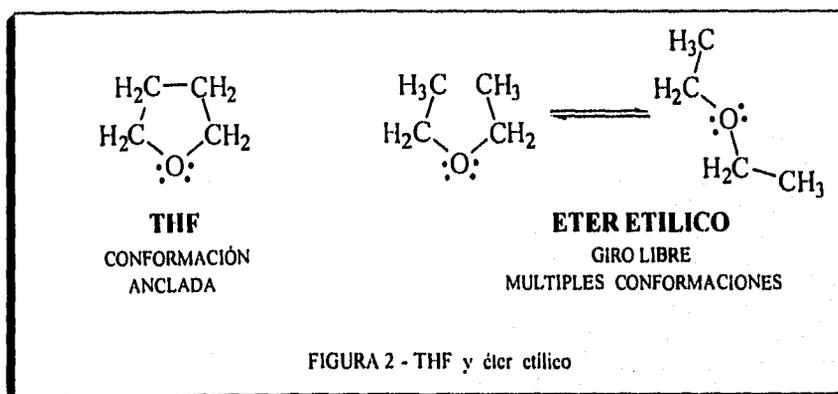
¹⁹PEARSON, COWAN, BECKLER, A Study of the Entrainment Method for Making Grignard Reagents, *J. Org. Chem.*, **24**, 504 (1959)

²⁰PEARSON, COWAN, BECKLER, *op. cit.*

3.- **Influencia del disolvente.** En general, según se ha comentado con anterioridad, los reactivos de Grignard se preparan en disolventes etéreos. Desde luego, el disolvente que se emplee tiene una gran influencia sobre el desarrollo de la reacción.

La disolución del reactivo de Grignard en un disolvente etéreo se lleva a cabo mediante la solvatación del Mg (que tiene cierta carga parcial positiva) por medio de los pares electrónicos sin compartir del oxígeno etéreo. Es evidente que entre mejor sea esta solvatación, más estable será el reactivo. Así, mientras que el disolvente clásico para preparar reactivos de Grignard es el éter etílico, (Et₂O) mientras que actualmente se ha impuesto el uso de tetrahidrofurano (THF), debido a que la reacción es más rápida y eficiente en este último disolvente.²¹

Para explicar este hecho, se ha indicado la diferente disponibilidad de los pares electrónicos del oxígeno en cada uno de estos disolventes²¹.



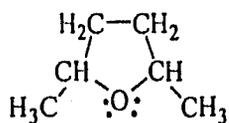
²¹RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

Como se puede ver en la figura 2 (pág. 19) el THF se encuentra anclado en una conformación, mientras que el éter etílico, al tener libre giro, puede tener una infinidad de conformaciones, de las que la segunda es la más estable, por tener menor impedimento estérico.

Puede verse que en el caso del THF los pares electrónicos del átomo de oxígeno se encuentran apuntando hacia el frente, por lo que están sumamente disponibles para complejar al átomo de magnesio, y por ende el THF es un mejor agente complejante para el reactivo de Grignard que el éter etílico. En éste último, en su conformación más estable, la segunda, existe un impedimento estérico por parte de los grupos etilo que dificultan el acercamiento del átomo de magnesio a los pares electrónicos del átomo de oxígeno.

Así, siendo el THF un mejor donador de electrones, disminuye la carga positiva presente sobre el átomo de magnesio en el reactivo de Grignard ya formado, y por lo tanto lo estabiliza, de lo cual se deduce que la reacción está más favorecida en THF que en éter etílico

En apoyo de esta teoría, Ramsden²² señala el hecho de que ni siquiera el clorobenceno reacciona con el magnesio si se utiliza como disolvente al



2,5-dimetiltetrahidrofurano, e indica que esto se debe a que los metilos presentes producen un efecto de impedimento estérico análogo al que se observa en el éter etílico. De similar manera, otros éteres de cadena abierta

tales como el éter isopropílico NO permiten que se lleve a cabo la reacción, mientras que otros éteres cíclicos, tales como el tetrahidropirano si la permiten.

²²RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

Se ha indicado que es más fácil obtener un reactivo de Grignard en THF que en éter etílico. Sin embargo, la misma estabilización por el disolvente que facilita la obtención del reactivo, **disminuye su reactividad** ante un sustrato electrofílico, como es un compuesto carbonílico. Ramsden²² señala que el cloruro de pentaclorofenilmagnesio se obtiene con excelente rendimiento (77%) en tetrahidrofurano, pero no reacciona ni siquiera con CO₂ en este disolvente.

Adicionalmente, de acuerdo con Pearson²³, utilizando éter etílico como disolvente, y adicionando lentamente 1,2-dibromoetano (1,2-DBE) como activante, se obtiene el cloruro de pentaclorofenilmagnesio, y se obtiene el ácido pentaclorobenzoico con rendimiento de 71% burbujando CO₂ seco en la mezcla de reacción.

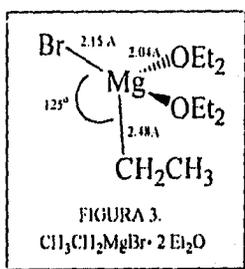
4. Efecto de la concentración. Ramsden²² señala que se utilizaron relaciones molares THF-Grignard desde 4:1 hasta 1:2, y que el único factor de importancia es que en solución muy concentrada la mezcla se vuelve tan viscosa que no se puede agitar. Para soluciones 2:1 y más diluidas, la concentración no parece tener mayor efecto.

Así, el disolvente a elegir para la síntesis y uso de un reactivo de Grignard debe ser el resultado de un compromiso; en éter etílico es más difícil de preparar, pero es más fácil que reaccione una vez formado. En THF la preparación es más fácil, pero pueden encontrarse problemas en la reacción posterior con el sustrato orgánico. En general, si el reactivo de Grignard puede reaccionar en THF, éste es el disolvente que se elige, debido a ser más seguro su manejo.

²³PEARSON, COWAN, BECKLER, *op. cit.*

Composición y estructura de los reactivos de Grignard

1. **Estructuras monoméricas.** Como ya ha quedado discutido, los reactivos de Grignard tienen la fórmula general RMgX , y se ha dicho además que forman complejos en donde el Mg interactúa con los pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno. En general, en solución son dos las moléculas de éter que se complejan al átomo de magnesio, quedando así una estructura tetraédrica distorsionada²⁴ que en el caso del EtMgBr se ha podido constatar por medio de estudios de difracción de rayos X sobre el reactivo sólido, obtenido por evaporación del éter a 120°C y 0.001 mmHg . (Figura 3)



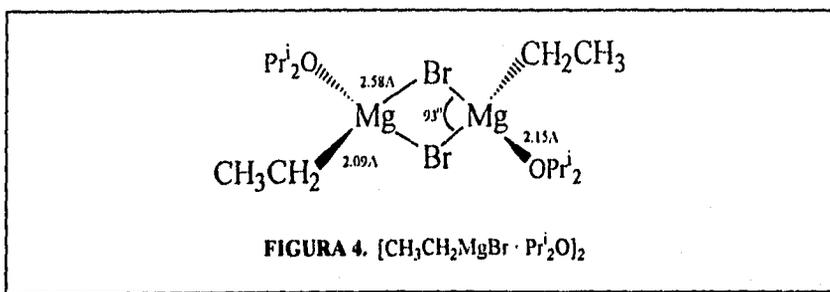
Se ha descrito la existencia de otras estructuras, por ejemplo $\text{CH}_3\text{MgBr} \cdot 3\text{THF}$, donde la geometría sobre el magnesio es de tipo bipirámide trigonal, pero son poco comunes.

2. **Asociación.** Como ya se ha visto, el átomo de magnesio en el reactivo de Grignard RMgX es electrónicamente deficiente, puesto que solamente tiene dos pares de electrones a su alrededor. Hasta ahora, se ha indicado que esta deficiencia se compensa por medio de los pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno del

²⁴POWELL, *op. cit.*, pag. 51-53

disolvente etéreo en el que se preparan. De hecho, esto es lo que sucede en disolución de THF, que es un buen agente complejante, lo que hace que predominen las especies monoméricas²⁴.

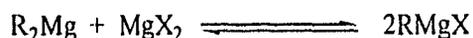
Sin embargo, en éter etílico, que no es tan buen donador de electrones, y con más razón en éteres de cadena más larga (tales como el éter isopropílico), sobre todo en soluciones concentradas (más de 2M) se forman especies asociadas que utilizan los pares electrónicos no compartidos de los átomos de halógeno, para dar estructuras como la que se muestra en la figura 4, que también ha sido verificada por difracción de rayos X²⁵:



Debido a la existencia de estructuras puenteadas, en las que además puede haber transposiciones de los ligantes de un magnesio a otro, los equilibrios en solución de los reactivos de Grignard son sumamente complejos, pudiendo existir, sobre todo a altas concentraciones, especies poliméricas diversas, además del equilibrio de Schlenk que discutiremos a continuación.

²⁴POWELL, *op. cit.*, págs. 52-53

3. **Equilibrio de Schlenk.** Si bien se ha comprobado que en THF o éter los reactivos de Grignard tienen estructuras del tipo RMgX, se ha observado que la adición de dioxano precipita al complejo MgX₂·2dioxano, dejando R₂Mg en disolución. Esto implica necesariamente que existe un equilibrio entre estas especies, conocido como el equilibrio de Schlenk, que se ha definido como sigue:²⁶



De acuerdo a la ley de acción de masas la constante de este equilibrio queda definida de la siguiente manera:

$$K = \frac{[RMgX]^2}{[R_2Mg][MgX_2]}$$

En dioxano, precipita el MgX₂, y por ello, en virtud del principio de Le Chatelier, el equilibrio se desplaza hacia la izquierda, formándose el dialquilmagnesio. Esta teoría se fundamenta en otros dos hechos experimentales.

- a) Una mezcla de R₂Mg y MgX₂ es idéntica a un reactivo de Grignard RMgX, una vez que se ha alcanzado el equilibrio, lo que toma cierto tiempo.
- b) Existe un rápido intercambio isotópico, que se lleva a cabo cuando se añade ²⁸MgX a una disolución de RMgX o de R₂Mg.

La constante de este equilibrio depende del disolvente en que se trabaje. Además, y también de acuerdo con el principio de Le Chatelier, si se encuentra MgX₂ presente

²⁶POWELL, *op. cit.*, pag.53

(como en el *método de encarrilamiento*) el equilibrio favorece al reactivo de Grignard, como se muestra en la tabla 1.

TABLE 1. DATOS DEL EQUILIBRIO DE SCHLENK PARA $EtMgBr$ A $25^{\circ}C$ ²⁷

Disolvente	K	RMgX (%)	R ₂ Mg (%)
Et ₂ O	482.00	96%	4%
THF	5.09	69%	31%
Et ₂ O con 1 mol de MgBr ₂	482.00	99.8%	0.2%
THF con 1 mol de MgBr ₂	5.09	88%	12%

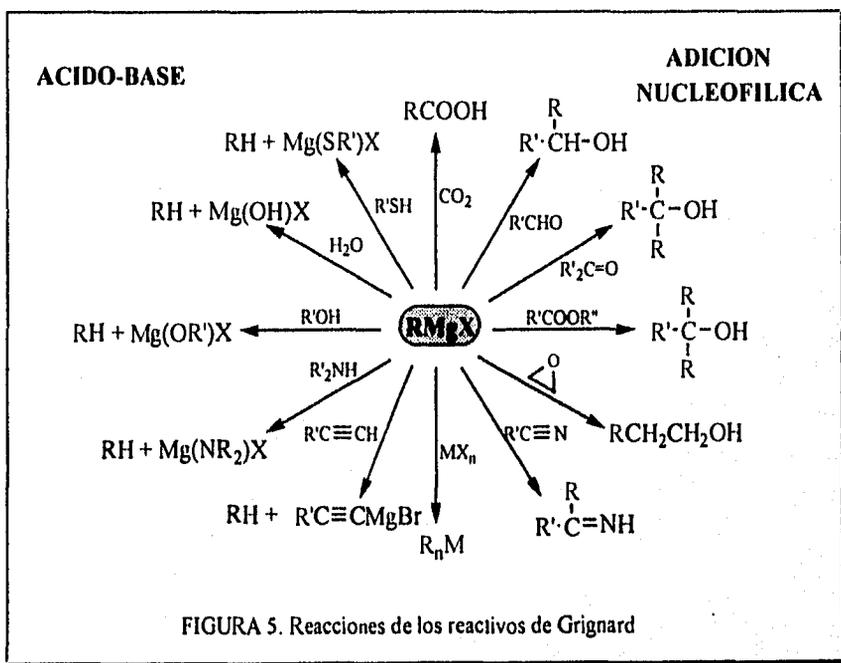
Como se puede ver con claridad, cuando se lleva a cabo la reacción en THF sólo dos tercios del reactivo se encuentra en la forma RMgX. Por el contrario, cuando la reacción se realiza utilizando 1,2-dibromoetano como activante, con lo cual se genera un equivalente de MgBr₂, predomina el RMgX, aún en THF, en el cual se encuentra en un 88%. Así, vemos que cuando se utiliza el "*método de encarrilamiento*", aún en THF, lo que se tiene es esencialmente el reactivo de Grignard y no el dialquilmagnesiano.

La diferencia entre ambos disolventes se debe fundamentalmente a la mayor capacidad del THF para solvatar al MgBr₂, con lo cual lo estabiliza y favorece su formación, desplazándose así el equilibrio hacia el dialquilmagnesiano.

²⁷Valores de K tomadas de POWELL, pág. 53. La K no cambia por adición de uno de los productos involucrados en el equilibrio. Los porcentajes están calculados de acuerdo a la ley de acción de masas y no dependen de la concentración, pues ésta se cancela algebraicamente al resolver la ecuación cuadrática dada por la constante de equilibrio definida. Para el cálculo de los porcentajes se toma como base el sustrato orgánico, por lo que el MgBr₂ no aparece.

Reacciones de los reactivos de Grignard.

Debido a la diferencia de electronegatividades entre el carbono y el magnesio, el enlace C-Mg está muy polarizado. Esto significa que el carbono que se encuentra unido al magnesio tiene un fuerte carácter carbaniónico. Así, los reactivos de Grignard RMgX reaccionan como si el grupo R tuviera un par de electrones para ceder. Por ende, el reactivo de Grignard tiene dos formas posibles de reaccionar: como base y como **nucleófilo**. En la figura siguiente se muestra un panorama general de las reacciones de los reactivos de Grignard²⁸; más adelante se abunda sobre ambos tipos de reacciones.



²⁸POWELL, *op. cit.*, pag. 44.

1. **Reactivos de Grignard como bases.** Al igual que otros compuestos organometálicos reactivos, tales como los organolitados, los reactivos de Grignard son bases extremadamente fuertes, lo bastante como para extraer cualquier protón unido a oxígeno, nitrógeno, azufre o incluso carbono con triple enlace²⁹. El ejemplo más conocido de esta reacción es la hidrólisis, que se utiliza universalmente para destruir el exceso de reactivo de Grignard al finalizar las reacciones:



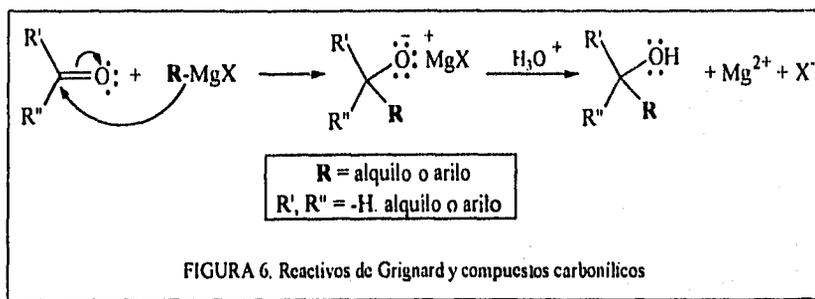
Es importante mencionar que el Mg(OH)X es un precipitado gelatinoso muy difícil de manejar, razón por la que en general se acostumbra adicionar HCl a la mezcla una vez concluida la reacción de hidrólisis, con lo cual se convierte en MgXCl, que es una sal soluble en agua, lo que permite realizar la extracción con éter. La excepción a esto es cuando se obtienen productos que se descomponen en medio ácido fuerte, como es el caso de los alcoholes terciarios, que se deshidratan. En estos casos, a veces se hidroliza con una solución concentrada de NH₄Cl, con lo cual se tiene el Mg(OH)X, pero como un precipitado algo más consistente y fácil de manejar.

Puede también aprovecharse la basicidad de los reactivos de Grignard para preparar una serie de compuestos aniónicos de gran utilidad en síntesis orgánica, tales como los halogenuros de alquilmagnesio (con alquinos terminales) y los halogenuros de pirilmagnesio (con 1H-pirroles). Este tipo de compuestos se comportan en buena medida como los reactivos de Grignard, que como veremos tienen como principal reacción la adición nucleofílica.

²⁹MORRISON, BOYD, *op. cit.*, pág. 98, pág. 423.

2. **Reactivos de Grignard como nucleófilos.** Como sucede frecuentemente con los compuestos fuertemente básicos, los reactivos de Grignard son también nucleófilos sumamente poderosos. En general, reaccionan eficientemente con aquellos compuestos que tengan dobles ligaduras polarizadas (C=O, C=N, C=S o C=C conjugada con una de las anteriores). Al contrario de otros compuestos organometálicos más reactivos, los reactivos de Grignard no atacan a los alquenos simples.

El ejemplo clásico de este tipo de reacciones es la obtención de alcoholes, en donde se tiene una enorme versatilidad. Haciendo reaccionar al reactivo de Grignard con un compuesto carbonílico, que puede ser un aldehído o una cetona, se obtienen alcoholes de forma muy específica, como lo ilustra la figura 6:



Por este método pueden sintetizarse alcoholes de muchos tipos, según el compuesto carbonílico de que se trate: con formaldehído se obtienen alcoholes primarios, con aldehídos superiores se obtienen alcoholes secundarios y con cetonas se obtienen alcoholes terciarios. El óxido de etileno reacciona por un mecanismo ligeramente diferente, dando alcoholes primarios con 2 carbonos más que el reactivo de Grignard original.

Entre otras reacciones de los reactivos de Grignard mencionaremos las siguientes. Los derivados de ácidos carboxílicos (como los ésteres o los cloruros de acilo), dan cetonas en primera instancia, pero éstas reaccionan de inmediato con más reactivo de Grignard para dar el alcohol terciario³⁰. Los nitrilos dan iminas como producto³¹, mismas que pueden aislarse como tales, o bien hidrolizarse a cetonas. La reacción de los reactivos de Grignard con el dióxido de carbono da ácidos carboxílicos³².

3. Factores que influyen sobre la reactividad. Como ya se ha explicado, los reactivos de Grignard deben su reactividad al hecho de que el carbono es más electronegativo que el magnesio, razón por la cual tiene una alta densidad electrónica que le confiere carácter básico y nucleofílico. Se sigue que los factores que regulan la reactividad de un compuesto organomagnésico serán aquellos que afecten la distribución electrónica sobre el enlace carbono-magnesio. Esencialmente los hechos que se ven afectados son: qué tanta densidad electrónica tiene el carbono y qué tan fácil es que la comparta con centros electrofílicos dando lugar a una reacción. Los factores que influyen, pues, son los siguientes.

a) Hibridación del carbono unido al magnesio. Es bien sabido que la electronegatividad del átomo de carbono depende de su hibridación³³. Así, un carbono sp^3 es menos electronegativo que un carbono sp^2 , y éste menos, a su vez, que uno sp . Así, el orden de reactividad de los reactivos de Grignard es:

alifático (sp^3) > aromático y vinílico (sp^2) > alquínico (sp).

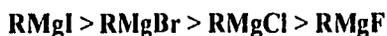
³⁰MORRISON, BOYD, *op. cit.*, pág. 868. También véase nota 16.

³¹PICKARD, TOLBERT, Diphenyl ketimine, *Organic Syntheses*, V, 520 (1973)

³²PEARSON, COWAN, *op. cit.*

³³MORRISON, BOYD, *op. cit.*, pág. 423.

b) El átomo de halógeno. Unidos al átomo de magnesio, están dos entidades más electronegativas que él, como son la parte orgánica R, y el átomo de halógeno X. Estas dos entidades competirán por la densidad electrónica presente en el magnesio metálico. Así, entre menos electronegativo sea el halógeno, la densidad electrónica estará más desplazada hacia el carbono, haciéndolo más nucleofílico. Por el contrario, si el halógeno es muy electronegativo, la densidad electrónica será mayor sobre éste, y el carbono será menos nucleofílico. Por consiguiente, para una R dada el orden de reactividad para los reactivos de Grignard RMgX será:



c) Disolvente. Como ya se ha discutido también, los disolventes etéreos estabilizan a los reactivos de Grignard con base en su capacidad de donar densidad electrónica al átomo de magnesio parcialmente positivo. Esta densidad electrónica es a su vez donada por el magnesio a las entidades más electronegativas que lo rodean: la parte orgánica y el halógeno. Por lo tanto, para una R y una X dadas, la R será tanto más nucleofílica en la medida en que el disolvente sea mejor donador de electrones, lo que como ya se discutió, depende directamente de su estructura. Así, para un reactivo RMgX, el orden de reactividad en función del disolvente es:



El conocimiento y aplicación de estos factores nos permite introducir modificaciones en las reacciones que utilizan reactivos de Grignard, con vistas a obtener los mejores resultados.

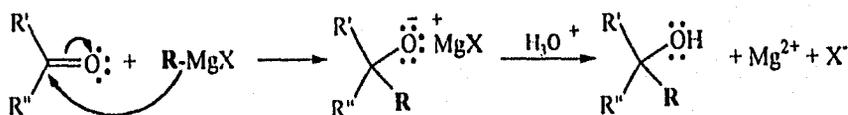
4. Limitaciones en el uso de los reactivos de Grignard. Los reactivos de Grignard son sumamente sensibles al CO₂ y al agua de la atmósfera, por lo cual las condiciones de trabajo deben ser rigurosamente anhidras. Además, el halogenuro que se emplee no debe poseer grupos ácidos que puedan reaccionar con el reactivo de Grignard en formación. Así, no es posible utilizar etilenbromhidrina (BrCH₂CH₂OH) para obtener un reactivo de Grignard. De manera análoga, en el compuesto al que se adiciona el Grignard no debe haber grupos ácidos, como pueden ser amino, hidroxilo, carboxi o sulfhidrilo, puesto que su presencia ocasionaría que el reactivo de Grignard se descompusiera antes de poder adicionarse al carbonilo.

En algunos casos, estas limitaciones pueden sortearse mediante el adecuado uso de grupos protectores, siempre que éstos puedan ser posteriormente eliminados sin afectar al resto de la molécula.

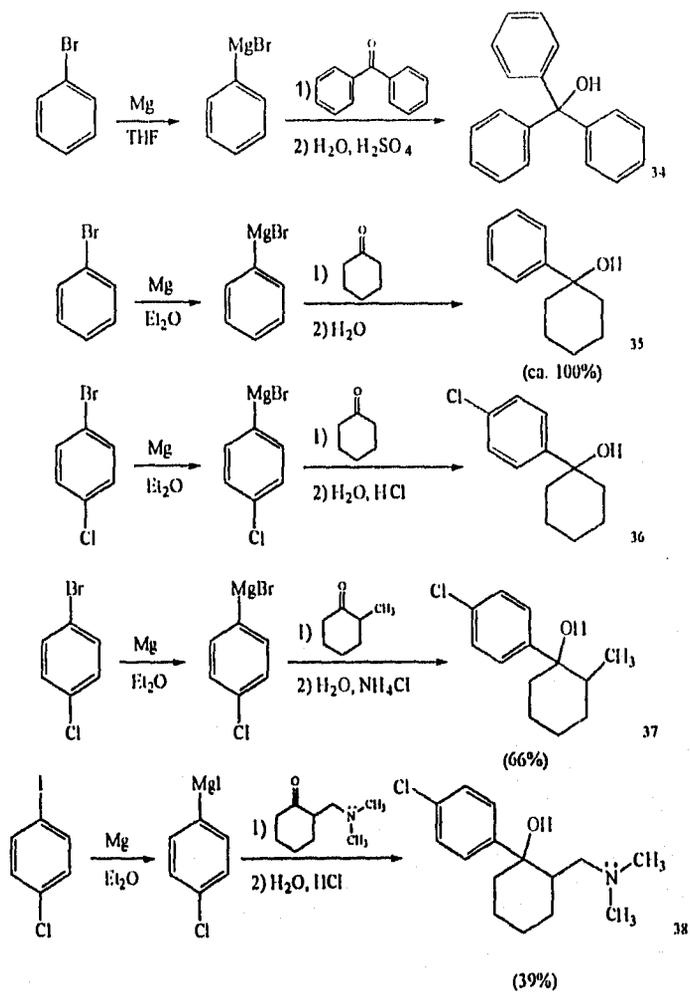
APLICACIONES DE LOS REACTIVOS DE GRIGNARD

Síntesis de alcoholes terciarios utilizando reactivos de Grignard.

Según se ha explicado antes, los reactivos de Grignard son capaces de reaccionar con las cetonas para dar como producto, previa hidrólisis, alcoholes terciarios.



Se muestran a continuación algunos ejemplos de este tipo de síntesis, relacionadas con las que se realizan en el presente trabajo:



³⁴BREWSTER, VANDERWERF, McEWEN, *Curso práctico de Química Orgánica*, 2a. edición, Editorial Alhambra, México-Madrid, 1970, pág. 236

³⁵SABATIER, MAILHE, *op. cit.*

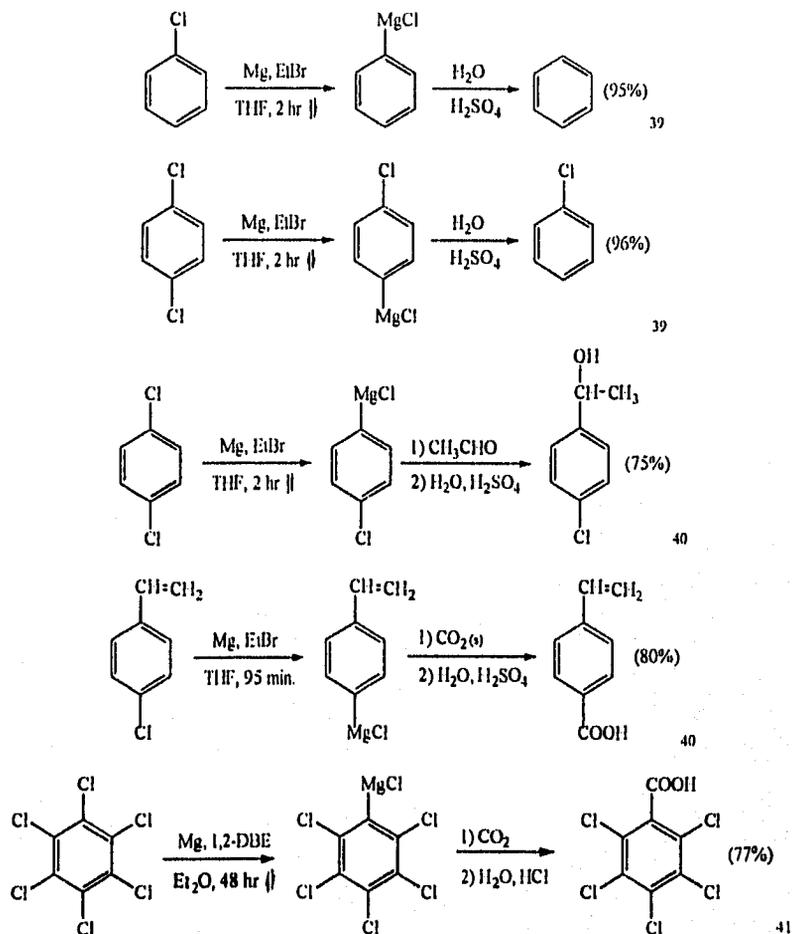
³⁶STACH, FRIESEWINKEL, KRONEBERG, STOEPPEL, *Chemical Abstracts*, 55:22243h (1961)

³⁷OTT, SMITH, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2325 (1955)

³⁸TAKAHASHI, HORI, TSURUHA, *Chemical Abstracts*, 50:9341b (1956)

Obtención y uso de cloruros de arilmagnesio

Aquí se muestran algunos ejemplos descritos en la literatura sobre obtención y uso de cloruros de arilmagnesio como los que se emplean en este trabajo.



³⁹RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

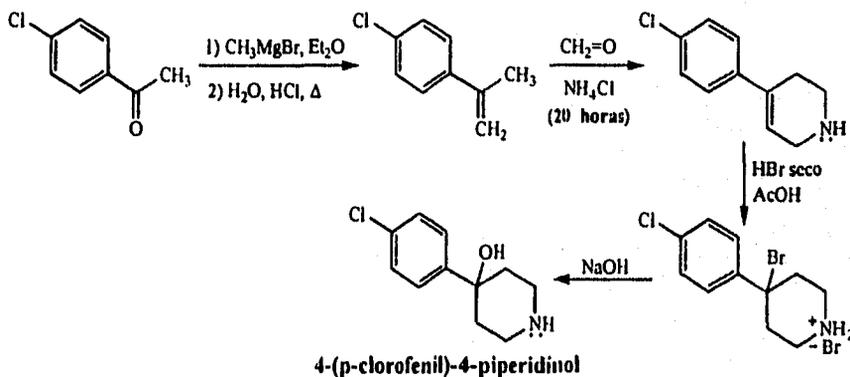
⁴⁰LEEBRICK, RAMSDEN, *Synthesis and Reactions of p-Vinylphenylmagnesium Chloride*, *J. Org. Chem.*, **23**, 935 (1958)

⁴¹PEARSON, COWAN, *op. cit.*

De los ejemplos que se muestran anteriormente, puede verse que el cloruro de *p*-clorofenilmagnesio puede ser sintetizado, y funciona con buen rendimiento como agente para introducir el grupo *p*-clorofenilo. Además, se ha indicado que la reacción de halogenuros de arilmagnesio con ciclohexanonas sustituidas es una excelente forma de preparar 1-arilciclohexanos sustituidos. Con base en toda esta información es que se propuso la ruta sintética que se estudia en este trabajo.

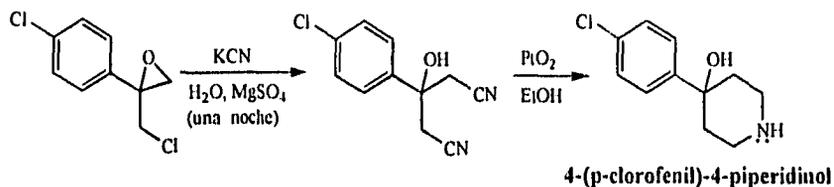
Métodos alternativos de síntesis del 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidino

a) Método Janssen (1959). La primera síntesis descrita en la literatura fue llevada a cabo por el grupo de P.A.J. Janssen en 1959 como parte de la preparación del **haloperidol**⁴². Este método de síntesis parte de la *p*-cloroacetofenona, e involucra una síntesis compleja de 4 pasos que incluye una reacción de Grignard. La secuencia completa se muestra a continuación.

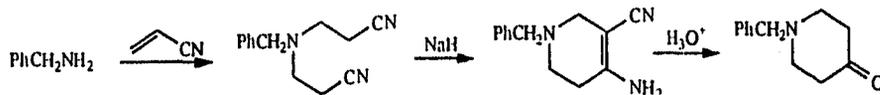


⁴²JANSSEN, *Chemical Abstracts*, 54:4629c (1960)

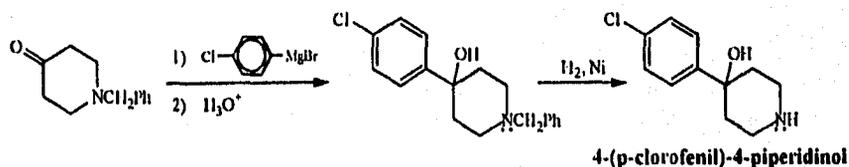
b) Método Sumitomo (1980)⁴³ Este método consiste en la apertura con KCN de un 2,3-epoxipropano adecuadamente sustituido, seguida por una ciclización reductiva con PtO_2 para dar el producto. El esquema completo se muestra abajo:



c) Método Cook (1981). En este método, que forma parte de un procedimiento de síntesis para la **loperamida**⁴⁴, primero se sintetiza la 4-piperidona bencilada, mediante la ciclización con NaH de un dinitrilo que se obtiene a su vez por tratamiento de bencilamina con acrilonitrilo:



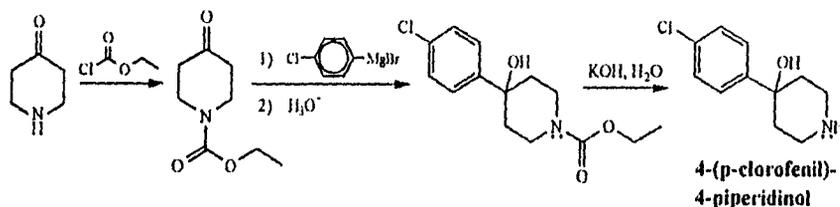
Luego, la 4-piperidona obtenida se hace reaccionar con bromuro de *p*-clorofenilmagnesio (obtenido a partir de *p*-clorobromobenceno y magnesio), realizándose a continuación una reacción de desbencilación que libera el producto, además de tolueno:



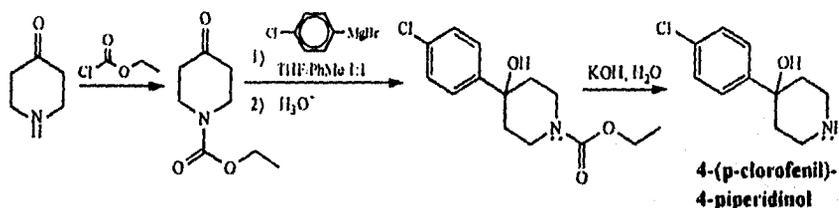
⁴³SUMITOMO CHEMICAL CO., *op. cit.*

⁴⁴COOK, CHO, JEW, CHOI, *op. cit.*

d) Método Bruszewski (1979)⁴⁵. En este método, el reactivo que se emplea es la 4-piperidona, misma que se protege con clorocarbonato de etilo, se realiza la reacción de Grignard con el bromuro de *p*-clorofenilmagnesio y luego se hidroliza el carbamato con KOH para liberar el producto, con 61% de rendimiento.



e) Método Lytko (1991)⁴⁶ Este proceso es muy similar al anterior, siendo la diferencia que se utiliza como disolvente una mezcla 1:1 de THF-tolueno.. Este método da un rendimiento de 77%:



Es sobre este método que se basa el presente trabajo, buscándose sustituir al *p*-clorobromobenceno por *p*-diclorobenceno, que es mucho más accesible comercialmente.

⁴⁵BRUSZEWSKI, *op. cit*

⁴⁶LYTKO, CHMIELOWIEC, SZELEJEWSKI, WOJCIK, *op. cit*.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Con base en los antecedentes que se han dado, pueden plantearse las siguientes hipótesis de trabajo, sujetas a comprobación experimental:

- a) El **cloruro de fenilmagnesio** puede obtenerse por medio de la reacción entre el magnesio y el clorobenceno, en THF, utilizando 1,2-dibromoetano como activador, en una reacción casi cuantitativa.
- b) Una vez obtenido, el cloruro de fenilmagnesio debe reaccionar con la ciclohexanona para dar el **1 fenilciclohexanol** con buen rendimiento.
- c) El *p*-diclorobenceno debería reaccionar con el magnesio en condiciones similares a las empleadas para el clorobenceno, dando el correspondiente reactivo de Grignard, el **cloruro de *p*-clorofenilmagnesio**, casi cuantitativamente.
- d) El cloruro de *p*-clorofenilmagnesio debe reaccionar con la ciclohexanona, en condiciones semejantes a las del cloruro de fenilmagnesio, formándose el **1-(*p*-clorofenil)-ciclohexanol** con buen rendimiento.
- e) Finalmente, el cloruro de *p*-clorofenilmagnesio se adicionará a la N-carbetoxy-4-piperidona, para dar como producto, previa hidrólisis alcalina del carbamato, el **4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol**.

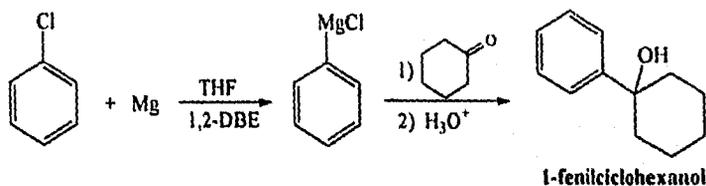
PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Todas las reacciones de obtención de reactivos de Grignard y de adición de los mismos a sustratos carbonílicos se llevaron a cabo con disolventes y reactivos anhidros. Para conseguir este objetivo se secaron y destilaron los reactivos y disolventes cada vez que se realizó una reacción. Asimismo, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte de argón, manteniéndose una ligera presión positiva de argón hasta el momento de realizar la hidrólisis.

OPTIMIZACION DE LA SINTESIS DEL 1-FENILCICLOHEXANOL

Se diseñó un método de síntesis para el 1-fenilciclohexanol por reacción entre el cloruro de fenilmagnesio y la ciclohexanona. El cloruro de fenilmagnesio se preparó a su vez por medio de la reacción entre el clorobenceno y el magnesio metálico.



El procedimiento es igual al seguido en la obtención de ácido pentaclorobenzoico⁴⁷ excepto que la adición del 1,2-dibromoetano es en un tiempo mucho más breve (1-2 horas) y además la reacción se llevó a cabo en THF y no en éter etílico, con fundamento en lo indicado por Ramsden *et al*⁴⁸.

⁴⁷PEARSON, COWAN, *op. cit.*

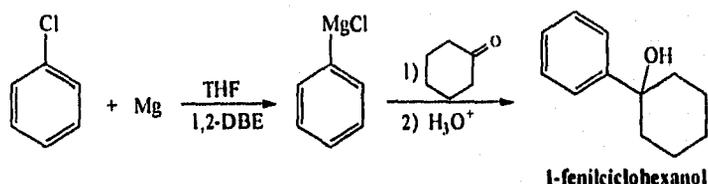
⁴⁸RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Todas las reacciones de obtención de reactivos de Grignard y de adición de los mismos a sustratos carbonílicos se llevaron a cabo con disolventes y reactivos anhidros. Para conseguir este objetivo se secaron y destilaron los reactivos y disolventes cada vez que se realizó una reacción. Asimismo, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte de argón, manteniéndose una ligera presión positiva de argón hasta el momento de realizar la hidrólisis.

OPTIMIZACION DE LA SINTESIS DEL 1-FENILCICLOHEXANOL

Se diseñó un método de síntesis para el 1-fenilciclohexanol por reacción entre el cloruro de fenilmagnesio y la ciclohexanona. El cloruro de fenilmagnesio se preparó a su vez por medio de la reacción entre el clorobenceno y el magnesio metálico.



El procedimiento es igual al seguido en la obtención de ácido pentaclorobenzoico⁴⁷ excepto que la adición del 1,2-dibromoetano es en un tiempo mucho más breve (1-2 horas) y además la reacción se llevó a cabo en THF y no en éter etílico, con fundamento en lo indicado por Ramsden *et al*⁴⁸.

⁴⁷PEARSON, COWAN, *op. cit.*

⁴⁸RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

Para encontrar las mejores condiciones de reacción, se manipularon las siguientes variables: disolvente, velocidad de adición del 1,2-dibromoetano y temperatura a la que ésta se lleva a cabo, relación molar ciclohexanona-reactivo de Grignard y condiciones de adición de la ciclohexanona.

Propiedades físicas del 1-fenilciclohexanol. El 1-fenilciclohexanol es un sólido blanco, de olor agradable, con punto de fusión de 61°C y punto de ebullición de 153°C a 20 mmHg, insoluble en agua, soluble en EtOH, éter, benceno, cloroformo, hexano. Cristaliza de hexano en forma de prismas monoclinicos⁴⁹.

Reacciones en THF puro

En una primera aproximación, se realizaron 2 reacciones utilizando como disolvente THF puro. Se indican a continuación las condiciones de reacción que se mantuvieron constantes, y los resultados se muestran en la tabla 2 (pág. 41)

- Reactivo de Grignard 1:1 con respecto a ciclohexanona.
- Adición de 1,2-dibromoetano a temperatura ambiente, en 55-65 minutos.
- 70-80 minutos de reflujo posterior a la adición de 1,2 dibromoetano, hasta disolución casi total del magnesio.
- Adición rápida de la ciclohexanona, seguida de 1 hora de reflujo.
- Se realizó la hidrólisis con NH₄Cl, buscando evitar una posible deshidratación ácida del producto.

⁴⁹Beilstein, VI (1), 583; SABATIER, MAILHE, *op. cit.*

TABLA 2. OBTENCIÓN DE 1-FENILCICLOHEXANOL EN THF PURO

<i>Reacción</i>	<i>Rendimiento</i>	<i>Observaciones</i>
1	10%	Múltiples subproductos.
2	nulo	Presencia de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

Observaciones. En ambas reacciones se obtuvo como producto un aceite amarillo de olor agradable, sin productos cristalizables ni aún después de añadir MeOH y dejar 24 horas en congelador. Las placas de cromatografía en capa fina eluidas con acetato de etilo al 5% en hexano muestran en ambas reacciones la existencia de al menos 6 productos de reacción, con R_f comprendidos entre 0.15 y 0.82. El producto mayoritario, aparentemente, tiene un R_f de 0.30. Todos los productos absorben fuertemente en el ultravioleta. En la reacción 2 se comprobó por CCF que al acidular con HCl hasta pH = 2, disolviendo con ello el Mg(OH)Cl, y extrayendo de inmediato los productos orgánicos con Et₂O no se produce cambio alguno.

Se obtuvieron espectros de IR para las mezclas de la reacción 1 (ESPECTRO 1) y de la reacción 2 (ESPECTRO 2). La tabla 3 muestra las principales bandas del espectro 1, así como su asignación.

TABLA 3. ESPECTRO 1. BANDAS PRINCIPALES Y SU ASIGNACIÓN⁵⁰

<i>número de onda (cm⁻¹)</i>	<i>asignación</i>
3442, 1144	alcohol terciario
3085, 3058, 3033, 1601, 1492, 756, 699	anillo aromático monosustituido
2930, 2856, 1446, 856	parte saturada. Solamente -CH ₂ -
17J6	carbonilo de cetona

⁵⁰PRETSCH, CLERC, SEIBL, SIMON, *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. Editorial Alhambra, España, 1980, pp. 178-202

Este espectro indica que se encuentra presente en buena proporción el producto deseado (1-fenilciclohexanol), pero que existe cierta cantidad de algún compuesto carbonílico, indicado por la banda de 1706 cm^{-1} . La **ciclohexanona** produce una intensa absorción por alargamiento del enlace C=O a 1715 cm^{-1} ⁵¹, por lo cual existe un desplazamiento hacia menores números de onda, que podría deberse a una sobreposición con una absorción similar para cetonas α,β -insaturadas⁵¹, que aparece alrededor de 1675 cm^{-1} . Esta hipótesis queda confirmada por el espectro 2, que es esencialmente igual al espectro 1, pero la banda correspondiente al carbonilo se encuentra en 1692 cm^{-1} , lo cual ya cae claramente dentro del intervalo esperado para las cetonas α,β -insaturadas.

Debido a que fue imposible cristalizar el producto que se encontraba presente en la mezcla de reacción, se decidió separarlo en una columna cromatográfica utilizando sílica gel 230-400 como soporte, eluyendo con una mezcla de hexano con 1% de acetato de etilo. Así, en la primera reacción, de las fracciones 6-15 se recuperaron 0.2035 g de un producto sólido cristalino, soluble en hexano y éter, poco soluble en acetona y metanol. Su punto de fusión fue $53\text{-}56^{\circ}\text{C}$, y mostró por cromatografía en capa fina utilizando acetato de etilo al 5% como eluyente estar casi puro, con un R_f de 0.28. Estas propiedades coinciden con las descritas para el **1-fenilciclohexanol** en la literatura (pág. 40). En la segunda reacción no se pudo aislar el producto de la mezcla de reacción.

Para el producto de la reacción 1 se obtuvieron los espectros de IR (ESPECTRO 3) y de RMN ^1H a 200 MHz en CDCl_3 agregando D_2O (ESPECTRO 4), que confirman la identidad del producto, tal como lo ilustran las tablas 4, 5A y 5B.

⁵¹PRETSCH, CLERC, SEIBL, SIMON, *op. cit.*, pag. 202.

TABLA 4. CORRELACION DE BANDAS EN EL IR PARA EL 1-FENILCICLOHEXANOL⁵².

<i>Espectro 3</i>	<i>Referencia</i>	<i>Espectro 3</i>	<i>Referencia</i>	<i>Espectro 3</i>	<i>Referencia</i>
3405 cm ⁻¹	3333 cm ⁻¹	1375 cm ⁻¹	1373 cm ⁻¹	1060 cm ⁻¹	1053 cm ⁻¹
3086 cm ⁻¹	—	1350 cm ⁻¹	1349 cm ⁻¹	1034 cm ⁻¹	—
3058 cm ⁻¹	3067 cm ⁻¹	1313 cm ⁻¹	1312 cm ⁻¹	1015 cm ⁻¹	1014 cm ⁻¹
3024 cm ⁻¹	3030 cm ⁻¹	1300 cm ⁻¹	1298 cm ⁻¹	971 cm ⁻¹	970 cm ⁻¹
2935 cm ⁻¹	2992 cm ⁻¹	—	1280 cm ⁻¹	896 cm ⁻¹	892 cm ⁻¹
2854 cm ⁻¹	2853 cm ⁻¹	1258 cm ⁻¹	1253 cm ⁻¹	848 cm ⁻¹	846 cm ⁻¹
2664 cm ⁻¹	2662 cm ⁻¹	1220 cm ⁻¹	1204 cm ⁻¹	832 cm ⁻¹	826 cm ⁻¹
1601 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	1172 cm ⁻¹	1173 cm ⁻¹	777 cm ⁻¹	752 cm ⁻¹
1492 cm ⁻¹	1492 cm ⁻¹	1145 cm ⁻¹	1142 cm ⁻¹	699 cm ⁻¹	694 cm ⁻¹
1446 cm ⁻¹	1438 cm ⁻¹	1137 cm ⁻¹	1132 cm ⁻¹		

Sobre todo teniendo en cuenta que el espectro 3 fue obtenido en película, mientras que el espectro de referencia está tomado en suspensión en mujol, la correlación es excelente y corrobora la identidad del producto.

El espectro de RMN ¹H a 200 MHz (ESPECTRO 4) es también congruente. Se dispone también de una referencia⁵³, aunque no está integrada; los desplazamientos químicos y las multiplicidades de las señales del espectro 4 coinciden perfectamente con dicha referencia, a excepción del multiplete de 1.3 ppm, que por lo demás representa una pequeña fracción del compuesto; por otro lado la integración de las señales del espectro 5 coincide perfectamente con lo esperado para el 1-fenilciclohexanol.

⁵²POUCHERT, *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, 3a. edición, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 1981, espectro 676C

⁵³POUCHERT, *The Aldrich Library of NMR Spectra*, 2a. edición, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 1983, volumen I, espectro 926B

Se obtuvo también el espectro del compuesto agregando D₂O, siendo el único cambio la desaparición del singulete de 1.6 ppm, que corresponde al protón del grupo -OH.⁵⁴

TABLA 5A. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA DEL 1-FENILCICLOHEXANOL

<i>Señal</i>	<i>δ (multiplicidad)</i>	<i>integración</i>	<i>nº de H</i>	<i>asignación</i>
A	7.2-7.5 ppm (multiplete)	65.2 mm	5H	fenilo
B+C	1.6-1.9 ppm (multiplete)	145.0 mm	11H	ciclohexanol
C	1.6 ppm (singulete)	—	—	-OH ⁵⁴
D	1.3 ppm (multiplete)	20.0 mm	—	—

TABLA 5B. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA DEL 1-FENILCICLOHEXANOL
EN PRESENCIA DE D₂O

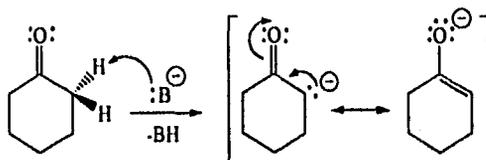
<i>Señal</i>	<i>δ (multiplicidad)</i>	<i>integración</i>	<i>nº de H</i>	<i>asignación</i>
A	7.2-7.5 ppm (multiplete)	62.9 mm	5H	fenilo
B	1.6-1.9 ppm (multiplete)	124.1 mm	10H	ciclohexano
D	1.3 ppm (multiplete)	19.4 mm	—	—

Finalmente, luego del producto quedó una mezcla de compuestos de color amarillo, misma que solamente bajó con acetona pura. Se presume que esta mezcla está formada por las cetonas α,β -insaturadas que se han mencionado antes, principalmente debido al color.

⁵⁴Esta señal desaparece por intercambio con D₂O (TABLA 5B)

Discusión. Es claro que la explicación del bajo rendimiento obtenido del producto deseado, el 1-fenilciclohexanol, es la ocurrencia de reacciones colaterales. Prácticamente todo el magnesio reaccionó, y por ende en principio se tiene suficiente reactivo de Grignard para adicionarse en su totalidad a la ciclohexanona. De hecho, todo el reactivo de Grignard reaccionó, lo que queda demostrado por el hecho de que la mezcla de reacción, que era de color café oscuro antes de la adición de la ciclohexanona, quedó de color amarillo claro al final de la misma. Como ya se indicó, las evidencias espectroscópicas en el IR apuntan a la formación de cetonas α,β -insaturadas.

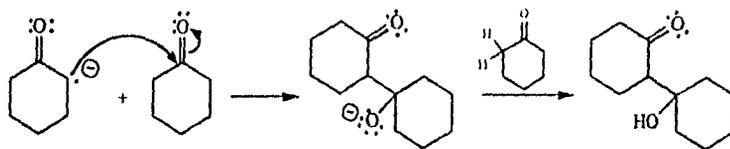
La única fuente posible de estas cetonas α,β -insaturadas la constituye una reacción de condensación aldólica⁵⁵ por parte de la ciclohexanona, en la cual una base extrae uno de los hidrógenos unidos a los carbonos α al carbonilo, formándose un carbanión muy estable, por estar en resonancia con la forma enólica:



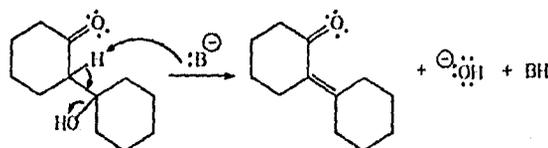
La base necesaria para iniciar el proceso puede ser el mismo reactivo de Grignard, que es una base muy fuerte (pág. 27) o bien el anión alcóxido que resulta de la adición del reactivo de Grignard a la cetona, antes de la hidrólisis (pág. 31), lo que es más probable. Teniendo en cuenta que las condensaciones aldólicas pueden ser promovidas por NaOH acuoso, esto parece posible.

⁵⁵MORRISON, BOYD, *op. cit.*, págs. 897-900. Aquí se menciona también que la reacción procede con NaOH acuoso, y que los productos pueden deshidratarse fácilmente para dar compuestos carbonílicos α,β -insaturados, lo que se comenta en la página siguiente.

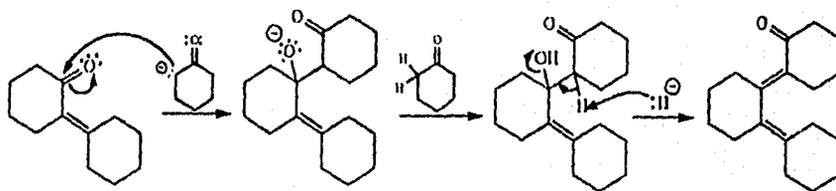
El carbanión formado se adiciona luego nucleofílicamente a otra molécula de ciclohexanona, para dar un producto que es al mismo tiempo alcóxido y cetona, mismo que luego puede tomar un protón α de otra molécula de ciclohexanona para que el proceso continúe en una reacción en cadena:



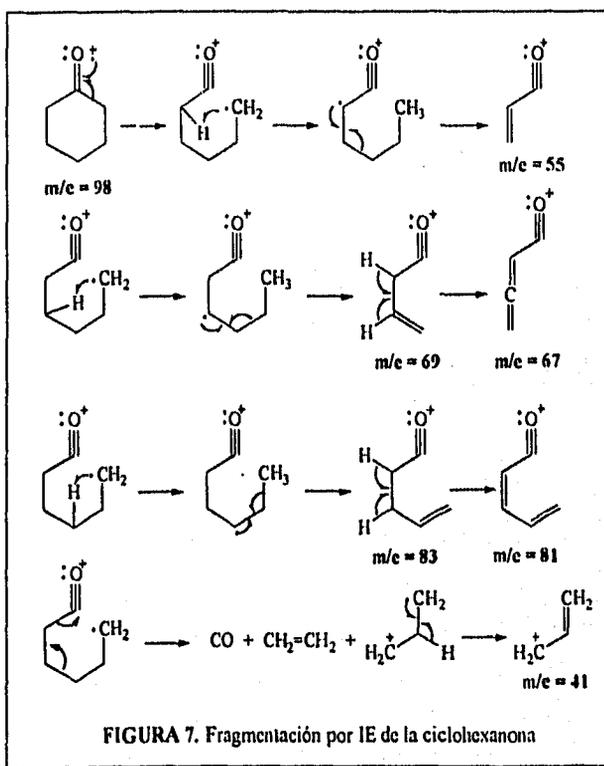
Posteriormente podría pensarse en una deshidratación en medio básico, que daría como producto una cetona α,β -insaturada, promovida por las bases muy fuertes que se encuentran en el medio tales como los diversos alcóxidos o el mismo reactivo de Grignard:



En esta reacción se forma una doble ligadura muy estable, no solamente por estar conjugada al carbonilo, sino además por ser tetrasustituída (Regla de Saytzeff). Este compuesto carbonílico α,β -insaturado puede ser atacado a su vez por otro carbanión, para dar otro compuesto carbonílico insaturado mayor:

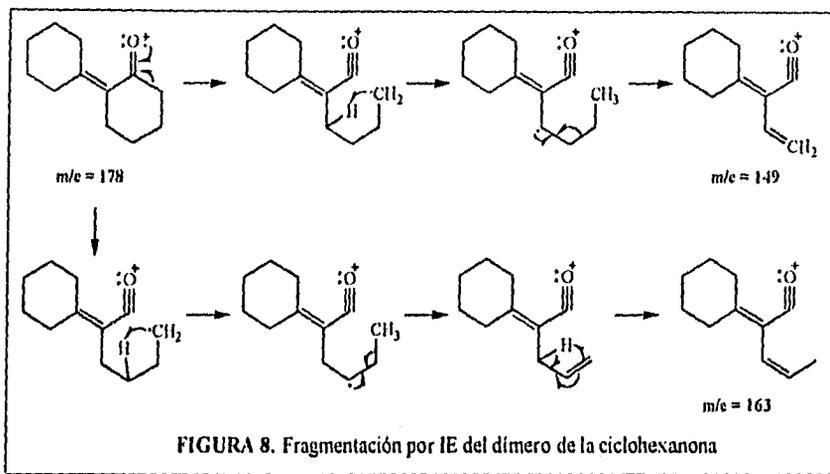


Estos compuestos carbonílicos insaturados pueden ser atacados a su vez por carbaniones de ciclohexanona o bien por el reactivo de Grignard, dando como producto una mezcla compleja, puesto que el ataque también puede llevarse a cabo por medio de una adición 1,4 al sistema insaturado, pudiendo además existir productos parcialmente deshidratados (hidroxilados). Para probar esta hipótesis, se obtuvo el espectro de masas por IE de la mezcla (ESPECTRO 5). Se observa un pico bastante intenso en $m/e = 98$, correspondiente al ión molecular de la ciclohexanona, para el cual se observan todas las fragmentaciones descritas en la literatura¹⁶



¹⁶BUDZIKIEWICS, DJERASSI, WILLIAMS, Interpretation of mass spectra of organic compounds, Holden-Day, Inc, San Francisco, 1964, págs. 19-21

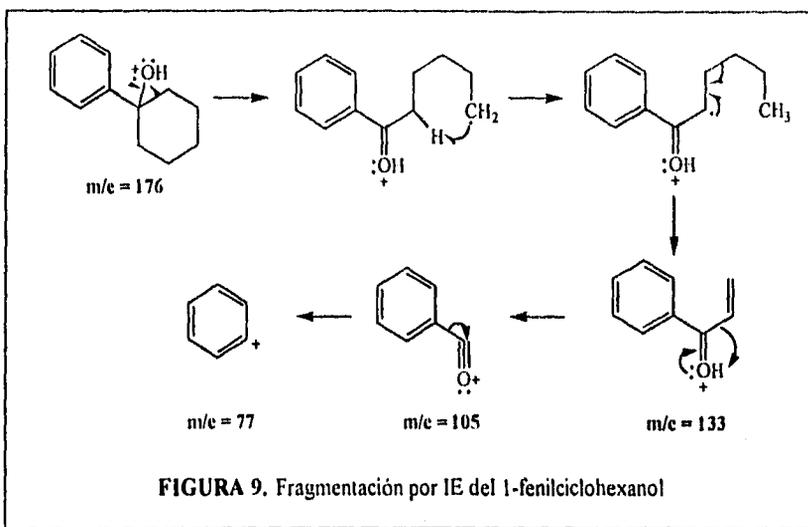
Esto indica claramente que en la mezcla existe ciclohexanona sin reaccionar. Pero además existen pruebas de la existencia del dímero de la ciclohexanona (pág. 46) de masa molecular 178, que se fragmenta siguiendo rutas semejantes a las de ésta, como se ve en la Figura 8:



Como puede verse, los procesos de fragmentación son muy similares a los descritos para la ciclohexanona. El que involucra al hidrógeno α (pérdida de un radical propilo) no puede darse, y por eso no aparece un pico importante en $m/e = 135$, puesto que el dímero no tiene ese hidrógeno; sin embargo, se encuentran los fragmentos que involucran a los hidrógenos β y al carbonilo (picos en 149 y 163, producidos por la pérdida de radicales etilo y metilo respectivamente). La fácil migración de las dobles ligaduras en sistemas insaturados no cíclicos para aumentar la conjugación y formar así estructuras más estables ha sido descrita en la literatura³⁷.

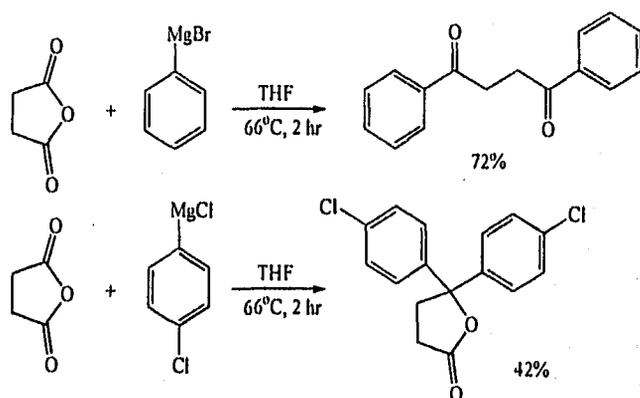
³⁷SILVERSTEIN, BASSLER, MORRILL, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5th edition, John Wiley & Sons, EUA, 1991, pág. 18

El pico de $m/e = 176$ puede deberse al producto, 1-fenilciclohexanol, mismo que se fragmenta por las rutas que se esbozan en la figura 9.



Adicionalmente, parecen existir pruebas de que existe el trímero de la ciclohexanona totalmente deshidratado (pág. 46), que tiene una masa molecular de 258, lo cual corresponde a una fórmula molecular $C_{18}H_{26}O$. Aparentemente, su principal fragmentación corresponde a la pérdida de monóxido de carbono, para dar un pico de $m/e = 230$. Finalmente, existe un pico bastante prominente en $m/e = 340$. A este pico se le puede asignar una fórmula molecular de $C_{24}H_{36}O$, lo que en principio podría corresponder a un producto de desintegración del aducto de cuatro unidades de ciclohexanona (no fue posible asignar una estructura congruente con el aducto propiamente dicho). Así, además de la identificación del 1-fenilciclohexanol y de la ciclohexanona no reaccionada, lo que concuerda con el espectro IR, la espectroscopía de masas aporta pruebas concluyentes de la presencia del dímero de la ciclohexanona, así como evidencias probables de la existencia de aductos de tres y cuatro unidades de ciclohexanona ($C_{18}H_{26}O$ y $C_{24}H_{36}O$ respectivamente).

La evidencia reunida por CCF y espectroscopia de IR y de masas indica que la razón del bajo rendimiento de las reacciones de obtención del 1-fenilciclohexanol en THF puro es la reacción competitiva de condensación aldólica de la ciclohexanona. En esta reacción los carbaniones formados por la abstracción compiten exitosamente con el reactivo de Grignard debido a la relativamente baja reactividad del grupo ArMgCl , que se ha mencionado en la literatura, tanto en el caso de la síntesis del ácido pentaclorobenzoico⁵⁸ que en THF no reacciona de manera apreciable con el CO_2 , como en el caso de la adición al anhídrido succínico del cloruro de *p*-clorofenilmagnesio⁵⁹, cuya reactividad hacia dicho compuesto se compara con la del bromuro de fenilmagnesio en el siguiente esquema:



Rahman y Nur indican también que tras la hidrólisis aislaron clorobenceno, presumiblemente derivado del cloruro de *p*-clorofenilmagnesio que no reaccionó.

⁵⁸RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

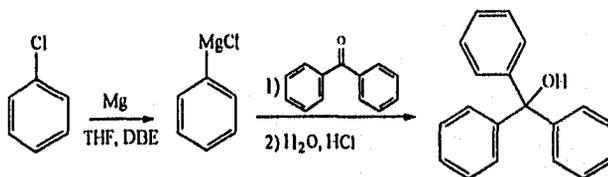
⁵⁹RAHMAN, NUR, The Reaction of Arylmagnesium Halides with Succinic Acid, *J. Indian Chem. Soc.*, 71, 469 (1994)

Dada la baja reactividad de los cloruros de arilmagnesio, se infiere que para lograr su adición a los sustratos carbonílicos sin reacciones colaterales se requieren condiciones más drásticas de reacción; a saber, exceso de reactivo de Grignard con respecto al sustrato, mayores temperaturas, y tiempos de reacción más largos.

Reacciones con benzofenona. Obtención de trifenilcarbinol

Dado que el aislamiento y cuantificación de los productos de las reacciones 1 y 2 con ciclohexanona fue muy difícil, se decidió realizar la adición del cloruro de fenilmagnesio a otra cetona que no pudiera dar productos de polimerización por carecer de hidrógenos en el carbono α al carbonilo, eligiéndose para este fin a la benzofenona. Los objetivos de realizar esta reacción fueron, por una parte comprobar que realmente se está obteniendo el cloruro de fenilmagnesio, y por otra estudiar la influencia de la temperatura del medio de reacción sobre la adición del cloruro de fenilmagnesio a una cetona.

La reacción entre el cloruro de fenilmagnesio y la benzofenona da como producto principal al trifenilcarbinol:



La técnica utilizada es una adaptación de otra que utiliza bromuro de fenilmagnesio y benzofenona en THF⁶⁰, pero se prepara el cloruro de fenilmagnesio bajo las condiciones indicadas en la pág. 40.

⁶⁰FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M., Preparación de trifenilcarbinol, *Manual de Experimentos de Laboratorio de Compuestos con Carbono, Hidrógeno y Halógenos*, México, 1993, pág. 135.

Las propiedades físicas del trifenilcarbinol son las siguientes⁶¹: Cristales blancos, soluble en éter y benceno; poco soluble en hexano y etanol; insoluble en agua. Peso molecular 260 g/mol; punto de fusión, 163°C; punto de ebullición, 360°C.

Las condiciones de reacción que se mantuvieron constantes fueron las siguientes:

- Para la obtención del cloruro de fenilmagnesio, como aparecen en la pág. 40
- Exceso de 66% del reactivo de Grignard con respecto a la benzofenona
- Adición de la benzofenona disuelta en THF, seguida de 1 hora de reflujo
- Hidrólisis con H₂O, seguida de adición de HCl concentrado para disolver los hidróxidos de magnesio formados. En este caso no existe riesgo de deshidratación, debido a que no existen hidrógenos α al grupo -OH

Se realizaron dos reacciones, que se citan en adelante como las reacciones 3 y 4. En ambas se llevó a cabo la obtención del reactivo de Grignard en THF puro a reflujo (58°C); sin embargo, en la reacción 3, la reacción con la benzofenona se realizó en THF puro también, mientras que la reacción 4 se hizo en una mezcla de THF-tolueno 1:1, a reflujo, como en el método Lytko⁶².

La presencia del tolueno eleva la temperatura del medio de reacción a 80-90°C, con arreglo a la propiedad coligativa de elevación del punto de ebullición de un disolvente por adición de un soluto. Los resultados de estas reacciones se presentan en la tabla 6 (pág. 53).

⁶¹Beilstein, VI (1), 713

⁶²LYTKO, CHMIELOWIEC, SZELEJEWSKI, WOJCIK, *op. cit.*

TABLA 6. OBTENCIÓN DE TRIFENILCARBINOL

<i>Reacción</i>	<i>Disolvente</i>	<i>Rendimiento</i>	<i>Observaciones</i>
3	THF puro	43%	Se obtuvo 17% de benzopinacol
4	THF-tolueno 1:1	66%	Producto puro por RMN ¹ H.

Observaciones. Para estas reacciones, el aislamiento del producto a partir de la mezcla de reacción fue mucho más simple que en las anteriores, pues bastó con evaporar los disolventes a un volumen reducido, precipitándose luego el producto por adición de hexano.

Sin embargo, se observó una diferencia importante con respecto a las reacciones de obtención del 1-fenilciclohexanol. En la reacción 3, cuando se adicionó la benzofenona a la solución del reactivo de Grignard, que es de color café oscuro, ésta tomó un color violeta sumamente distintivo, mismo que no desapareció sino hasta que se realizó la hidrólisis. En la reacción 4, aparecía inicialmente el color morado, pero desaparecía al cabo de unos segundos de agitación. Cuando se añadió todo el resto de la benzofenona, tardó 1 minuto en desaparecer, dejando el color café de la solución de Grignard. A diferencia de las reacciones anteriores, nunca se perdió totalmente el color del reactivo de Grignard.

En ambas reacciones el producto aparentó estar puro por CCF en sílice utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 95:5, con un R_f de 0.24 en ambos casos (el R_f de la benzofenona es de 0.39), y en ambos casos adquiría un color amarillo canario al ser revelada con $Ce(SO_4)_2$ en H_2SO_4 . Sin embargo, en la reacción 3 el punto de fusión fue de 145-146°C, mientras que en la reacción 4 fue de 159-160°C. Todos estos datos indicaban que el producto de la reacción 3 estaba contaminado con otro producto de estructura similar.

Para ambas reacciones, se obtuvieron espectros de RMN ^1H en CDCl_3 y agregando D_2O : a 200 MHz para la reacción 3 (ESPECTRO 6) y a 300 MHz para la reacción 4 (ESPECTRO 7). Estos espectros se analizan en las tablas 7 y 8.

TABLA 7. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA - REACCIÓN 3

Señal	δ (multiplicidad)	integración	asignación
A	7.29 ppm (multiplete)	110.0 mm	fenilo
B	7.17 ppm (multiplete)	30.8 mm	fenilo
C	3.02 ppm (singulete)	4.6 mm	-OH ⁶³
D	2.80 ppm (singulete)	5.7 mm	-OH ⁶³
E	1.55 ppm (singulete)	4.8 mm	humedad ⁶³

La señal E corresponde a humedad residual, por su posición muy cercana a 1.5 ppm⁶⁴ y porque intercambia con D_2O . La presencia de dos señales correspondientes a anillos aromáticos (A, B) y de dos señales correspondientes a grupos -OH (C, D) indica que estamos en presencia de una mezcla de dos alcoholes aromáticos, uno de los cuales podría ser el trifenilcarbinol. El espectro de referencia del trifenilcarbinol⁶⁵ muestra que la señal correspondiente a los hidrógenos aromáticos aparece en 7.29 ppm, lo que nos permite asignar la señal A al trifenilcarbinol. Sin embargo, en el mismo espectro, la señal del hidroxilo aparece en 4.8 ppm, mientras que en el espectro 6 no aparece ninguna señal en esa región, además de que la relación entre las señales que más se acerca es $A/D = 19.3$, siendo que lo esperado para el trifenilcarbinol es 15:1.

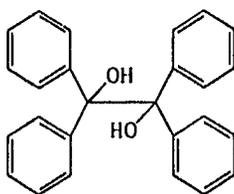
⁶³Todas estas señales desaparecen del espectro al agregar D_2O

⁶⁴SILVERSTEIN, BASSLER, MORRILL, *op. cit.*, pág. 184.

⁶⁵The Aldrich Library of NMR Spectra, *op. cit.*, volumen 1, espectro 929A

Se ha descrito⁶⁶ que los valores exactos del desplazamiento químico de los protones hidroxílicos están fuertemente influenciados por la concentración, debido a la formación de puentes de hidrógeno. Además, la existencia de humedad en la muestra provoca no solamente que el desplazamiento químico se mueva hacia el correspondiente al agua ($\delta = 1.6$ ppm) sino que también la integración se modifique.

Por otro lado, el examen del espectro de referencia del benzopinacol⁶⁷, cuya estructura se muestra abajo, muestra dos señales, una en 7.2 ppm y la otra en



Benzopinacol

3.02 ppm. Como puede observarse en la tabla 7 (pág. 54), corresponden casi exactamente con las señales B y C del espectro 7, respectivamente, lo que indica claramente que se encuentra presente algo de benzopinacol, lo que coincide con las evidencias experimentales mencionadas en la página 53. El desplazamiento químico de los

hidrógenos hidroxílicos del benzopinacol coincide perfectamente con lo descrito en la literatura, a diferencia del trifenilcarbinol. Esto puede explicarse en términos de la formación de un puente de hidrógeno intramolecular, lo que hace que la concentración no afecte al desplazamiento químico de estos hidrógenos, pues ya no pueden formar puentes de hidrógeno con otras especies presentes. En el caso del trifenilcarbinol, sí puede ocurrir la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares, y por ende el desplazamiento químico de su protón hidroxílico es variable.

Por medio de los valores de integración para los hidrógenos correspondientes a los anillos aromáticos, que se encuentran en la tabla 7 (110 para el trifenilcarbinol [señal A] y 30 para el benzopinacol [señal B]) se calculó que el producto de la

⁶⁶SILVERSTEIN, BASSLER, MORRILL, *op. cit.*, pág. 183

⁶⁷The Aldrich Library of NMR Spectra, *op. cit.*, volumen 1, espectro 930C.

reacción 3 estaba constituido por un 83% de trifenilcarbinol y un 17% de benzopinacol, lo que corresponde a un rendimiento de 43% en la obtención de trifenilcarbinol y de 17% en la formación de benzopinacol tomando como base a la benzofenona inicial.

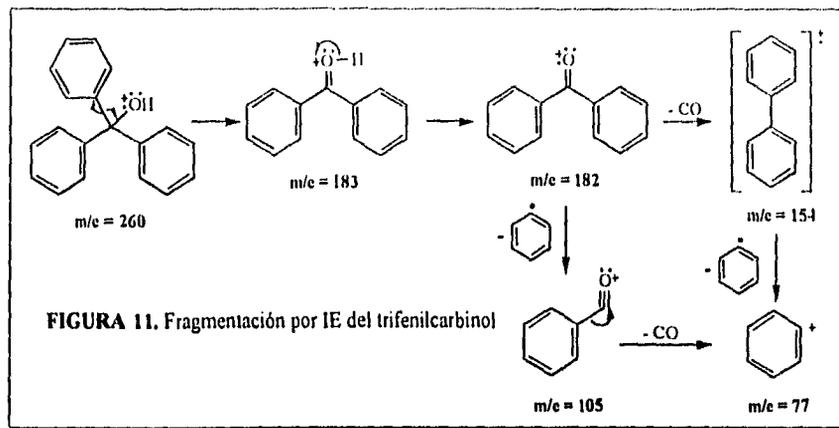
Se obtuvo también el espectro de RMN ^1H para el producto de la reacción 4, en CDCl_3 a 300 MHz y agregando D_2O (ESPECTRO 7), que se analiza a continuación.

TABLA 8. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA - REACCIÓN 4

<i>Señal</i>	δ (<i>multiplicidad</i>)	<i>integración</i>	<i>asignación</i>
A	7.28 ppm (multiplete)	101.48 mm	fenilo
B	2.80 ppm (singulete)	7.88 mm	-OH ⁶⁸
C	1.55 ppm (singulete)	4.44 mm	humedad ⁶⁸

Puede verse que las señales A y B corresponden casi exactamente a las señales A y D del espectro 6, que habían sido asignadas al trifenilcarbinol, y además, que la señal correspondiente a los protones aromáticos coincide muy bien con el espectro de referencia del trifenilcarbinol. Sin embargo, la posición del protón hidroxílico sigue estando muy lejos de lo que está descrito, además de que la relación entre ambas señales es solamente 12.87 a 1, en vez del 15 a 1 esperado para el trifenilcarbinol. Por estas razones, y para tener la seguridad de que el producto de la reacción 4 era realmente el trifenilcarbinol, se obtuvo su espectro de masas por IE, (ESPECTRO 8) el cual corrobora su identidad, puesto que una ruta compuesta por fragmentaciones bien conocidas (pág. 57) coincide con todos los picos importantes de este espectro.

⁶⁸Estas señales desaparecen del espectro al agregar D_2O



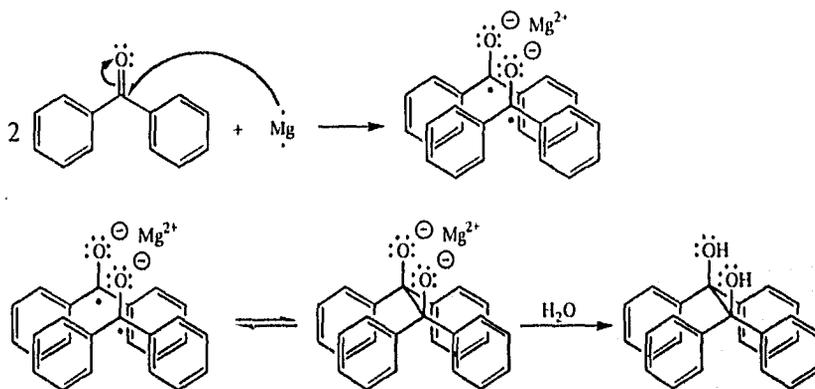
Con ésto se concluye que en la reacción 4, realizada en THF-tolueno (80°C), se forma como único producto el trifenilcarbinol, mientras que en la reacción 3, que transcurre en THF puro (58°C) existe una reacción competitiva que conduce a la formación del benzopinacol.

Discusión. En este caso, se observa nuevamente que la reactividad del cloruro de fenilmagnesio es relativamente baja, lo que provoca que a bajas temperaturas existan reacciones competitivas. Sin embargo, también es claro que a temperaturas mayores la reacción de adición del reactivo de Grignard se vuelve predominante.

La reacción competitiva para el caso de la benzofenona es el acoplamiento de los **radicales aniónicos** formados por la reacción entre el magnesio y la benzofenona, lo que ya había sido descrito antes en la literatura, para las cetonas en general⁶⁹, cuando se realiza la reacción en un solo paso juntando a la cetona, el ArX y el magnesio.

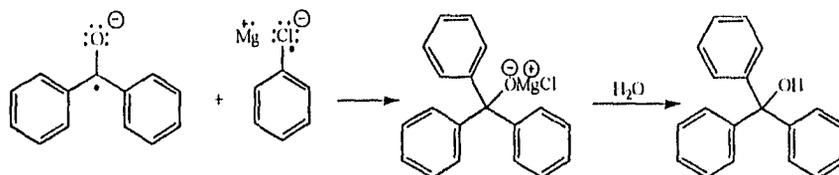
⁶⁹RASTON, SALEM, *Preparation and use of Grignard and Group II organometallics in organic synthesis*, en PATAI, *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, John Wiley & Sons, 1987, vol.4, cap.2, pág. 175

En estas condiciones, conocidas como "reacción de Barbier", pueden obtenerse productos que en las condiciones normales de Grignard serían inaccesibles, puesto que el reactivo de Grignard se forma *in situ* y reacciona con la cetona antes de poder descomponerse. Sin embargo, la presencia de un metal activo y una cetona en el mismo medio, puede provocar reacciones de transferencia de un electrón, como en el bien conocido caso de la benzofenona y el sodio, para dar radicales aniónicos estabilizados por resonancia, que presentan en solución colores intensos. El magnesio da la misma reacción que el sodio, pero como tiene dos electrones, forma dos radicales aniónicos, que al mantenerse relativamente cerca entre sí para neutralizar la carga del Mg^{2+} formado, pueden aparearse con relativa facilidad, para dar un aducto que, al ser hidrolizado produce al benzopinacol, como pudo observarse para la reacción 3.



La dimerización de los radicales no es especialmente rápida, puesto que en la reacción 3, después de finalizar la adición de la benzofenona y de mantener la reacción a reflujo por 1 hora, se mantuvo el color violeta de los radicales. Además, con base en lo observado en la reacción 4, tiene que existir un equilibrio entre el aducto y los radicales, puesto que a alta temperatura el color violeta formado desaparecía al cabo de unos instantes después de cada adición de benzofenona.

Esta desaparición del color indica claramente que los radicales están reaccionando con alguna otra especie. Con base en los resultados, la otra especie debe ser un radical aniónico PhCl^{\ominus} que es un intermediario en la formación del reactivo de Grignard, PhMgCl^{\ominus} :



Puede verse que a baja temperatura (THF puro) la adición del reactivo de Grignard a la benzofenona (o la reacción de radicales libres equivalente) son demasiado lentas, por lo que se produce algo de dimerización, que es más rápida a esa temperatura debido a que los radicales ya se encuentran muy cerca entre sí. Este es el producto de control cinético. Sin embargo, a alta temperatura (THF-tolueno) la velocidad de la reacción de adición adquiere valores considerables, y si han de competir ambas reacciones, la de adición es mucho más favorable desde el punto de vista termodinámico que la dimerización, debido a la gran energía de formación del enlace iónico Mg-Cl , que es mucho mayor que la de la interacción $\text{O}\cdots\text{Mg}\cdots\text{O}$. Este es el producto de control termodinámico.

Los resultados de este experimento corroboran lo antes indicado: que debido a la baja reactividad del PhMgCl , a temperaturas moderadas existe fuerte competencia de otras especies por el sustrato orgánico; todo parece indicar que a temperaturas mayores, predomina la reacción termodinámicamente más favorable. Por eso, las restantes reacciones de obtención de 1-fenilciclohexanol se llevaron a cabo en la mezcla THF-tolueno, con muy buenos resultados, como se verá.

⁷⁰RASTON, SALEM, *op. cit.*, pág. 169

Reacciones en THF-tolueno

Con base en lo antes discutido, se realizaron una serie de reacciones siguiendo la técnica de la reacción 4; es decir, preparando el reactivo de Grignard en THF puro, añadiendo luego la cantidad de tolueno necesaria para tener una mezcla de THF-tolueno 1:1, teniendo en cuenta el THF necesario para disolver la ciclohexanona. En esta serie de reacciones, la única variable que se modificó fue la proporción de reactivo de Grignard con respecto a la ciclohexanona. Debido a que era importante tener la cantidad calculada de reactivo de Grignard, se aumentaron los tiempos de reacción en su preparación, para minimizar la cantidad de magnesio sin reaccionar que quedaba. Así, las **condiciones de reacción** fueron:

- Adición de 1,2-dibromoetano a reflujo en THF puro (58°C) en los tiempos siguientes: 45, 50, 60, 83, 132 minutos respectivamente.
- 3 horas de reflujo posterior a la adición de 1,2 dibromoetano, hasta disolución casi total del magnesio.
- Adición del tolueno necesario para obtener una mezcla THF-tolueno 1:1
- Adición de la ciclohexanona en 45 minutos, llevando previamente la mezcla a reflujo, para tener el mayor exceso posible de reactivo de Grignard en todo momento, seguida de 30 minutos a reflujo.
- La hidrólisis se realizó con H₂O-HCl, puesto que se comprobó (pág. 41) que si se extraen rápidamente los productos después de acidular no se produce deshidratación, y la adición de HCl disuelve totalmente las sales básicas de magnesio haciendo la mezcla mucho más fácil de manejar.

Los resultados de estas reacciones aparecen en la tabla 9 (página 61)

TABLA 9. RESULTADOS DE LAS REACCIONES DE OBTENCIÓN DE
1-FENILCICLOHEXANOL EN THF-TOLUENO 1:1

<i>Reacción</i>	<i>Cantidad de PhMgCl por mol de ciclohexanona</i>	<i>Rendimiento</i>
5	1.1 moles (10% de exceso)	—
6	1.4 moles (40% de exceso)	28%
7	1.6 moles (60% de exceso)	39%
8	2.0 moles (100% de exceso)	80%
9	2.0 moles (100% de exceso)	80%

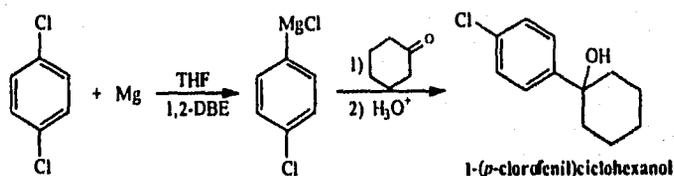
Observaciones. En la reacción 5 se observó por CCF (hexano-acetato de etilo 95:5) que se formó una mezcla similar a la obtenido en las reacciones 1 y 2, por lo que no se trabajó el producto, sino que se pasó a la reacción 6, en la cual ya se observó cristalización directa del producto por adición de MeOH a la disolución etérea, y 24 horas de reposo a -20°C. Se aisló este producto por cristalizaciones sucesivas, lavando con MeOH-acetona y MeOH agua a temperatura de hielo seco. Para la reacción 7 se cristalizaron inicialmente 0.33 g de 1-fenilciclohexanol. Se separó el resto por cromatografía en columna (hexano-AcOEt 99:1), recuperándose de las fracciones 3-9 un total de 0.33 g de 1-fenilciclohexanol, dando para la reacción 7 0.66 g de producto. Finalmente, en las reacciones 8 y 9 el producto cristalizó desde la evaporación del tolueno en la bomba de vacío, por lo que solamente se lavó con MeOH-acetona en frío. En cada caso, se comprobó que el producto era 1-fenilciclohexanol por su R_f en CCF, su punto de fusión, su espectro de IR, siempre idéntico al ESPECTRO 3, y en un caso por su espectro de RMN 1H , idéntico al ESPECTRO 4.

Discusión. Se consiguió suprimir casi totalmente la reacción competitiva de condensación aldólica de la ciclohexanona, mediante la realización de la reacción de adición a una temperatura más alta (90°C en vez de 58°C), además de utilizar un exceso alto de reactivo de Grignard (2 moles de PhMgCl por mol de ciclohexanona) y de añadir lentamente la ciclohexanona, con lo que se evita que exista ciclohexanona libre en el medio que pueda enolizarse. Estas condiciones impiden la polimerización y favorecen la reacción deseada, que era la adición del PhMgCl a la ciclohexanona.

REACCIONES CON P-DICLOROBENCENO

Reacciones con ciclohexanona

Luego de haber encontrado las condiciones óptimas para la obtención del cloruro de fenilmagnesio y su subsecuente adición a la ciclohexanona, se intentó extrapolar estas condiciones a la síntesis del cloruro de *p*-clorofenilmagnesio (sustituyendo al clorobenceno por el *p*-diclorobenceno) y su posterior adición a la ciclohexanona, para obtener el 1-(*p*-clorofenil)ciclohexanol.



De acuerdo a este esquema se llevaron a cabo las reacciones 10 y 11, en exactamente las mismas condiciones que se indican en la páginas 60-61 para las reacciones 8 y 9 (100% de exceso de reactivo de Grignard).

Los rendimientos fueron muy bajos, debido a que existieron reacciones competitivas en ambas fases de la reacción. Conforme procedía la reacción entre el magnesio y el *p*-diclorobenceno se fue formando un precipitado color verde pistache, lo cual es excepcional porque se ha mencionado que en general los reactivos de Grignard son muy solubles en éteres⁷¹. Aunque sí reaccionó el magnesio, puesto que quedó muy poco sin disolver, existe alguna reacción colateral que descompone al reactivo de Grignard. Por esta razón, dado que aparentemente quedó poco reactivo de Grignard formado, se produjo la polimerización de la ciclohexanona, según se comprobó en ambas reacciones por la aparición de numerosas subproductos en las placas de CCF con acetato de etilo al 5% en hexano de la mezcla de reacción, que una vez evaporado el tolueno en la bomba de alto vacío quedó como un aceite amarillo.

De la reacción 10 se aislaron 0.053 g (2.6% de rendimiento) de las fracciones 4-7 de una columna empacada con sílica gel 230-400, utilizando como eluyente acetona al 1% en hexano. El producto, consistente en cristales blancos solubles en acetona, y poco solubles en hexano, se identificó por su punto de fusión de 73-75°C (la literatura⁷² indica que es de 76-77°C), por su R_f en CCF con acetato de etilo al 5% en hexano de 0.23 (comparado con 0.28 para el 1-fenilciclohexanol) y desde luego por su espectro de RMN ¹H a 200 MHz en CDCl₃ y agregando D₂O, (ESPECTRO 9), el cual se analiza en las tablas 10A y 10B (página 64), y que es perfectamente congruente con lo esperado para el 1-(*p*-clorofenil)ciclohexanol.

⁷¹RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR, *op. cit.*

⁷²STACH, FRIESEWINKEL, KRONEBERG, STOEPPEL, WINTER, *op. cit.*

TABLA 10A. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA DEL
1-(P-CLOROFENIL)CICLOHEXANOL

Señal	δ (multiplicidad)	integración	nº de H	asignación
A	7.2-7.5 ppm (multiplete)	13.4 mm	4H	—C ₆ H ₄ —
B+C	1.6-1.9 ppm (multiplete)	33.6 mm	10H	ciclohexanol
C	1.6 ppm (singulete)	—	—	-OH ⁷³
D	1.3 ppm (multiplete)	3.9 mm	—	ciclohexanol

TABLA 10B. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA DEL
1-(P-CLOROFENIL)CICLOHEXANOL EN PRESENCIA DE D₂O

Señal	δ (multiplicidad)	integración	nº de H	asignación
A	7.2-7.5 ppm (multiplete)	12.7 mm	5H	fenilo
B	1.6-1.9 ppm (multiplete)	28.2 mm	9H	ciclohexano
D	1.3 ppm (multiplete)	2.6 mm	1H	ciclohexano

El sistema aromático (señal A) es muy simétrico, y se compone de dos cúmulos que tienen el mismo número de protones según la integración, lo cual es lo que se espera para un anillo aromático *p*-disustituído con dos sustituyentes diferentes, el cual tendría dos tipos diferentes de hidrógeno, en este caso los *orto* al anillo de ciclohexano, y los *orto* al cloro (véase la estructura en la página 62). Cada uno de estos hidrógenos muestra acoplamientos con los situados en *orto*, *meta* y *para* con respecto a él, lo que explica que los cúmulos sean tan complejos. Por otro lado, existe el multiplete característico del anillo de ciclohexano (señal B) y en casi el mismo desplazamiento

⁷³Esta señal desaparece por intercambio con D₂O (Tabla 10B)

químico que para el 1-fenilciclohexanol, en $\delta = 1.6$, se encuentra el protón del -OH, lo que se confirma porque desaparece por intercambio con agua deuterada.

Por otro lado se filtró un sólido color verde pistache, de olor aromático, que es el que se formó durante el transcurso de la reacción de Grignard. Este sólido demostró ser muy poco soluble, pues se intentó disolver en hexano, éter, tolueno, CH_2Cl_2 , acetona, metanol, agua y HCl concentrado, sin conseguirse en ningún caso que se disolviera más que una pequeña cantidad, que daba un aspecto nebuloso al disolvente. Las placas de CCF de estas suspensiones (eluidas con acetato de etilo al 5% en hexano) muestran que existen varias sustancias, que son fluorescentes al UV a 254 nm dando un color azul intenso, claramente visible. Se intentó tomar el punto de fusión de esta sustancia, pero se calentó hasta 400°C , sin que hubiese fusión, y sí observándose una progresiva carbonización del sólido.

Discusión. Las evidencias experimentales que se han indicado nos conducen a la conclusión de que el sólido verde pistache es una mezcla de compuestos poliméricos aromáticos de elevado peso molecular. Las reacciones que dan lugar a este resultado, así como las pruebas adicionales que confirman esta hipótesis se discuten de forma integral en la sección siguiente.

Reacciones de hidrólisis y su análisis por HPLC

El estudio de las reacciones anteriores se complicó mucho debido a la presencia de los productos de autocondensación aldólica de la ciclohexanona, formados debido a la baja cantidad de reactivo de Grignard que estaba presente. Para evitar estas dificultades, y poder investigar las reacciones colaterales que se producen durante la obtención del

cloruro de *p*-clorofenilmagnesio se decidió hidrolizar con H₂O/HCl inmediatamente después de finalizar la reacción de Grignard.

Al trabajar la solución de Grignard de esta manera, se hidrolizó el cloruro de *p*-clorofenilmagnesio, convirtiéndolo en clorobenceno. Podía estar presente, además, el *p*-diclorobenceno que no hubiera reaccionado, y finalmente, existía la posibilidad de



que se formara algo de benceno, producto de la hidrólisis del reactivo de di-Grignard cuya estructura aparece a la izquierda, cuya formación a partir de *p*-diclorobenceno se ha descrito⁷⁴ en condiciones de magnesio activado por el método de Rieke (reducción de MgCl₂ con

potasio metálico en THF) con rendimientos cercanos al 30%. En el caso presente, se activa durante un tiempo largo el magnesio por adición de 1,2-dibromoetano, de manera que no puede excluirse que la dimetalación se produzca en cierto grado

Para poder determinar cualitativa y cuantitativamente la presencia de benceno, clorobenceno y *p*-diclorobenceno se puso a punto un método de análisis por HPLC en fase inversa⁷⁵, utilizando una mezcla de MeOH-agua 65:35 y por medio de un detector de UV colocado a 254 nm. La determinación de los tiempos de retención de cada una de las sustancias se realizó inyectando muestras puras de cada una de ellas, y posteriormente se inyectó una mezcla de las tres (CROMATOGRAMA 1), en el que puede verse que se separan perfectamente, permitiendo realizar la integración de los picos, y así obtener datos cuantitativos sobre la cantidad de cada sustancia presente.

Los resultados de la puesta a punto del método de HPLC aparecen en la tabla 11.

⁷⁴RIEKE, BALES, *Activated Metals. The Effect of Added Metal Salts on Magnesium Reactivity*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 879 (1973)

⁷⁵Por CCF parece claro que no es posible separar al benceno, clorobenceno y *p*-diclorobenceno en fase normal, puesto que corren junto con el frente del disolvente aún con hexano puro.

TABLA 11. PATRONES PARA ANÁLISIS POR HPLC

<i>Sustancia</i>	<i>Tiempo de retención</i>	<i>Concentración</i>	<i>Area del pico</i>
benceno	5.100 minutos	0.1332 mg/ml	57365 μ V/seg
clorobenceno	6.292 minutos	0.1280 mg/ml	29353 μ V/seg
<i>p</i> -diclorobenceno	8.075 minutos	0.1466 mg/ml	88890 μ V/seg

Teniendo estos datos, ya fue posible realizar las reacciones de Grignard con el *p*-diclorobenceno, su hidrólisis, y el análisis rápido de los productos por HPLC. El CROMATOGRAMA 2 es representativo de los que se obtuvieron para todas las reacciones que se realizaron. Puede verse en 5.108 minutos el pico correspondiente al benceno, en 6.642 minutos el del clorobenceno y en 8.392 minutos el pico del *p*-diclorobenceno. Existen otros tres picos importantes, en 11.240 minutos, en 17.200 minutos y en 24.880 minutos, que corresponden muy probablemente a los productos de polimerización que se han descrito antes.

En todas estas reacciones se utilizó una relación 1:1 de magnesio a *p*-diclorobenceno; luego de la hidrólisis se extrajeron los productos con Et₂O, y se destilaron los disolventes ligeros éter y THF, debido a que interfieren en el análisis de HPLC, puesto que en las condiciones de trabajo salen como un pico ancho que abarca desde 3 minutos hasta 10 minutos. La destilación se realizó con todo cuidado para evitar la pérdida del benceno.

La tabla 12 (pág. 68) resume las condiciones de reacción empleadas y los resultados obtenidos por medio del análisis por HPLC de los productos de la hidrólisis.

TABLA 12. REACCIONES DE OBTENCIÓN DE CLORURO DE *p*-CLOROFENILMAGNESIO

Reacción	Condiciones ⁷⁶	Resultados (por HPLC)
12	THF a reflujo 2 horas adición de DBE 3 horas a reflujo Hidrólisis con H ₂ O/HCl	clorobenceno 23% benceno 28% <i>p</i> -diclorobenceno 1% OTROS 48%
13	THF a temperatura ambiente 2 horas adición de DBE 0.5 horas en agitación Hidrólisis con H ₂ O/HCl	clorobenceno 8% benceno nada <i>p</i> -diclorobenceno 22% OTROS 70%
14	Eter etílico a reflujo 2.5 horas adición de DBE 0.5 horas a reflujo Hidrólisis con H ₂ O/HCl	clorobenceno 1% benceno nada <i>p</i> -diclorobenceno 99% OTROS nada
15	Eter etílico a reflujo 3.75 horas adición de DBE 0.5 horas a reflujo Hidrólisis con H ₂ O/HCl	clorobenceno 3% benceno nada <i>p</i> -diclorobenceno 77% OTROS 20%
16	THF a reflujo, DBE catalítico 2.25 horas adición de <i>p</i> -diclorobenceno 3 horas a reflujo Hidrólisis con H ₂ O/HCl	clorobenceno 26% benceno 7% <i>p</i> -diclorobenceno 3% OTROS 64%
17	THF a reflujo, DBE catalítico, diluída 2 horas adición de <i>p</i> -diclorobenceno 3 horas a reflujo Hidrólisis con H ₂ O/HCl	clorobenceno 12% benceno nada <i>p</i> -diclorobenceno 36% OTROS 52%

⁷⁶Las reacciones 12-15 se realizaron de acuerdo al procedimiento de PEARSON, COWAN, *Pentachlorobenzoic acid*, *Organic Syntheses*, V, 890 (1973). Las reacciones 16-17 se llevaron a cabo mediante una técnica adaptada de LEEBRICK, RAMSDEN, *Synthesis and Reactions of p-Vinylmagnesium Chloride*, *J. Org. Chem.*, 23, 935 (1958)

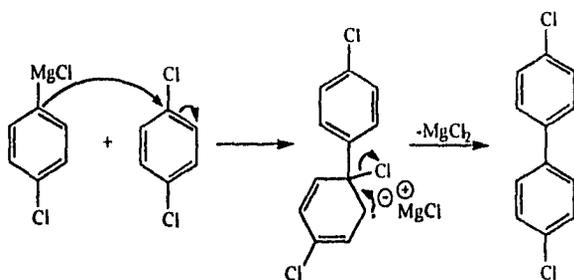
Observaciones

En la reacción 12, que se realizó bajo las mismas condiciones que las reacciones 10 y 11 con ciclohexanona, se recuperó un precipitado verde pistache idéntico al de las otras dos reacciones. Puede verse que casi todo el *p*-diclorobenceno reaccionó, pero se produjo una intensa descomposición del reactivo. Además, puede observarse que la reactividad del magnesio bajo las condiciones empleadas (adición lenta de DBE) es comparable a la del magnesio Rieke (página 66) puesto que se obtiene un rendimiento comparable de benceno, que a su vez se forma al hidrolizar el reactivo de di-Grignard.

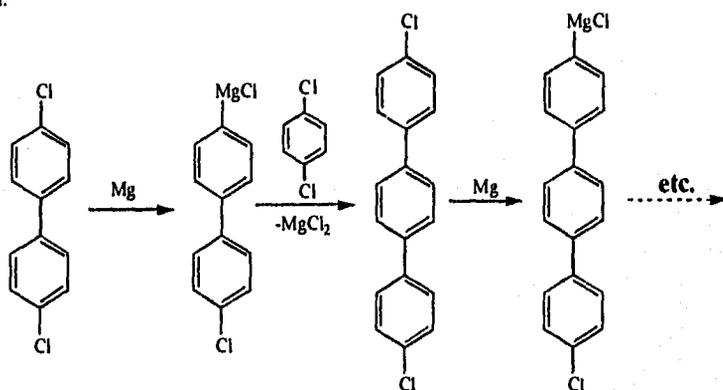
En las reacciones 13-17 se formó un precipitado similar, del mismo color y aspecto, pero, a diferencia del obtenido de las reacciones 10-12, era soluble en éter y CHCl_3 . Se obtuvo el espectro de masas de esta mezcla (ESPECTRO 10), que se analiza un poco más adelante.

Puede verse, por otra parte, que en las reacciones realizadas en THF invariablemente se produce una extensa polimerización, independientemente de que se agregue o no DBE en gran cantidad, excepto en la reacción 17, que se realizó a una concentración de 1/3 de la usada normalmente, y en la cual tampoco se formó el producto. Además, puede verse que, a diferencia del clorobenceno, el DBE solamente se requiere para iniciar la reacción, puesto que los rendimientos de cloruro de *p*-clorofenilmagnesio son casi los mismos en la reacción 12, donde se agrega estequiométricamente, como en la reacción 16, donde se agrega catalíticamente. Por otro lado, en las reacciones realizadas en éter etílico (reacciones 14-15) la formación del reactivo de Grignard es más lenta, pero en la reacción 15 se observa como el reactivo de Grignard que se forma se polimeriza en su mayoría.

Discusión La reacción que ocasiona la formación de estos polimeros es el acoplamiento según Wurtz del *p*-diclorobenceno, es decir la reacción de SNA del nucleofilico reactivo de Grignard con el *p*-diclorobenceno no reaccionado, formándose el 4,4'-diclorobifenilo



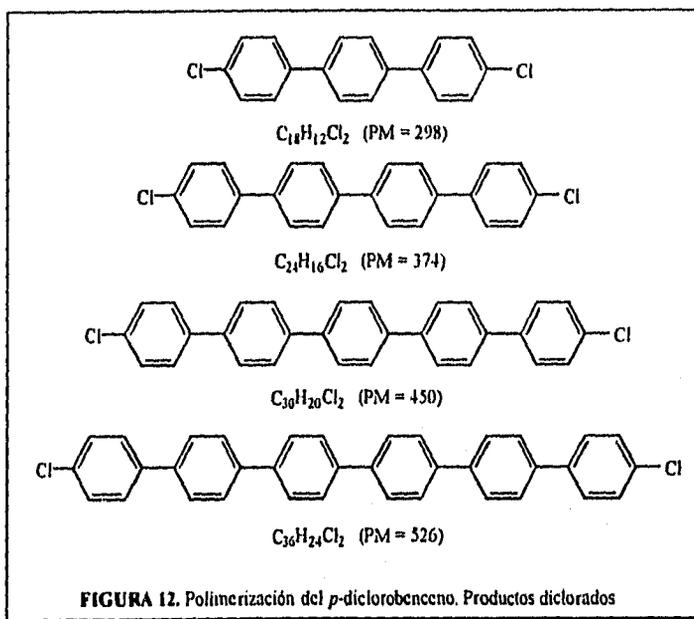
Pero el 4,4'-diclorobifenilo sigue teniendo átomos de cloro susceptibles de reaccionar con el magnesio, con lo que se forma un nuevo reactivo de Grignard, que puede reaccionar con más *p*-diclorobenceno para dar un compuesto de tres anillos de *p*-fenileno con átomos de cloro en los extremos, el cual a su vez puede metalarse y reaccionar con más *p*-diclorobenceno, y así sucesivamente, con lo que va creciendo la cadena:



La presencia de estos polimeros se supone con base en los resultados experimentales ya mencionados: mezclas complejas, insolubilidad, fluorescencia en el UV y ausencia

de punto de fusión definido (página 65), pero la confirmación se da con base en el espectro de masas del producto polimérico de la reacción 13 (ESPECTRO 10).

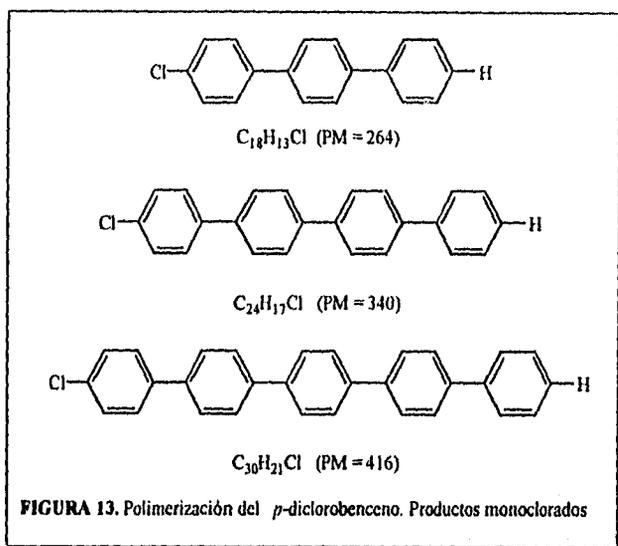
En este espectro se encuentran una serie de picos prominentes, cada uno de los cuales tiene un pico isotópico en $M+2$ con $2/3$ de su altura, lo que es indicativo de que tienen dos átomos de cloro⁷⁷.



Cada uno de estos compuestos, excepto el de 6 anillos, forma un nuevo reactivo de Grignard para poder extender su cadena. Estos reactivos de Grignard pueden ser hidrolizados, por lo cual debe aparecer una serie de compuestos monoclorados.

⁷⁷PRETSCH, CLERC, SEIBL, SIMON, *op. cit.*, pág. 249

Efectivamente, en el ESPECTRO 10 se observan una serie de picos, también prominentes, con un pico isotópico M+2 que tiene 1/3 de su altura, lo cual corresponde a un átomo de cloro por molécula:



Vemos pues como el espectro de masas de la mezcla confirma lo que se ha indicado. La reacción de formación del 1-(*p*-clorofenil)ciclohexanol no resulta por la simple razón de que el reactivo de Grignard reacciona con la materia prima conforme se va formando, de modo tal que es muy poco el reactivo de Grignard libre para reaccionar con la ciclohexanona. En condiciones relativamente suaves se obtienen compuestos de 3-6 unidades de *p*-fenileno, solubles en disolventes de polaridad media. Pero en condiciones drásticas (reacción 12) se forman compuestos de cadenas mucho más largas, que ya no son apreciablemente solubles en ningún disolvente.

Este tipo de comportamiento ha sido descrito abundantemente en la literatura⁷⁸, pero se comenta que **siempre es necesaria un metal de transición que catalice la reacción**; los metales que se mencionan son complejos de Ni(II) tales como Ni(PPh)₃ o Ni(acac)₂ y compuestos de Cu(I), tales como: CuCl, CuBr, CuI o CuCN. Más específicamente para el caso del *p*-diclorobenceno, se han desarrollado métodos sintéticamente útiles para la preparación de polímeros de *p*-fenileno. Así, se han preparado cadenas de ~16 unidades de *p*-fenileno⁷⁹ en presencia de NiCl₂ y PPh₃ en cantidades tan pequeñas como 0.1% mol; también se ha descrito la obtención de *p*-terfenilo, *p*-tetrafenilo y *p*-quinquefenilo por reacción cruzada entre PhMgCl y *p*-diclorobenceno en presencia de NiCl₂ anhidro y otros complejos de Ni(II) con ligantes fosforados⁸⁰. De esta manera, lo importante que se observa en este trabajo no es que exista la polimerización, pues eso ya es un hecho bien conocido; sino que **no se añadió ningún metal de transición a la reacción**. Resulta difícil de creer que si existe toda una serie de antecedentes⁷⁸ que indican que se requieren metales de transición, pueda ocurrir el proceso en ausencia de dichos metales y que eso no esté descrito. El magnesio que se utilizó durante el desarrollo del trabajo es Mg en virutas para reacciones de Grignard, de la marca Aldrich. El marbete indica que tiene una pureza de 98%, por lo cual en modo alguno puede descartarse la posibilidad de que al menos una parte del 2% remanente sea algo de Cu o de Ni que esté interviniendo en la reacción. Es más probable que se trate del Cu debido a que puede convertirse en CuCl por medio de la acción de los radicales libres que intervienen en el mecanismo de la formación del reactivo de Grignard, como ya se ha comentado antes.

⁷⁸RASTON, SALEM, *op. cit.*, págs. 259, 269-70, 274-79

⁷⁹BRADEN, GENZ, IDEL, PAKULL, *Chemical Abstracts*, 113:7010p (1990)

⁸⁰QIU, LAN, *Chemical Abstracts*, 122:55649m (1995)

Para poder confirmar o descartar esta posibilidad se obtuvo un análisis de absorción atómica del magnesio con el que se trabajó.

Resultados del análisis de absorción atómica del Mg

Este análisis indicó que el magnesio empleado en las reacciones contenía un mínimo de 9.5 ppm de níquel y 2.8 ppm de cobre⁸¹, que pueden convertirse directamente en los compuestos organometálicos que intervienen en las reacciones por reacciones de radicales libres con los intermediarios de la formación de los reactivos de Grignard. Si bien se encuentran en cantidades muy pequeñas, debe tomarse en cuenta que:

- a) La reacción de acoplamiento según Wurtz utiliza estos metales como catalizadores por lo cual su presencia, aún en pequeñas cantidades, puede desencadenar la reacción.
- b) En las referencias se menciona el uso de uno u otro de los metales aisladamente. No sería extraño que la interacción entre los compuestos organometálicos de ambos metales produjera efectos no observados en dichas referencias.

Por lo anterior, no puede en absoluto descartarse la posibilidad de que la polimerización observada para el *p*-diclorobenceno se deba a la presencia de trazas de Cu y Ni en el magnesio utilizado, aunque sólo podría confirmarse esta hipótesis mediante el uso de magnesio de alta pureza (exento de metales de transición).

⁸¹Análisis realizado por la Q. Norma Ruth López Santiago, del Laboratorio de Optimización, Minimización y Manejo Adecuado de Residuos en los Laboratorios de Enseñanza de la Facultad de Química de la U.N.A.M.

Los antecedentes indican, sin embargo, que la síntesis del cloruro de *p*-clorofenilmagnesio es perfectamente posible y da un buen rendimiento⁸². La técnica de Leebrick y Ramsden se repitió al pie de la letra, solamente que en una escala 1/100 (reacción 16) y se obtienen los mismos resultados que en las reacciones 12, 13, y 15. Entonces, todo parece indicar que la pureza del magnesio que se utilice es un factor crítico cuando se intenta preparar reactivos de Grignard con dihalogenuros de arilo, debido a la posibilidad de polimerización como la que se ha visto en este trabajo.

OBTENCION DEL N-CARBETOXI-4-FENIL-4-PIPERIDINOL

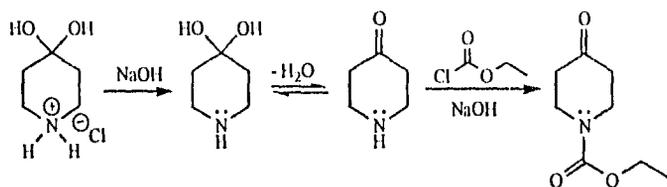
En virtud de que, como se ha discutido, no fue posible sintetizar el cloruro de *p*-clorofenilmagnesio con buen rendimiento debido a que no se disponía del magnesio de la pureza adecuada para ello, se decidió intentar hacer la reacción entre la 4-carbetoxi-4-piperidona y el cloruro de fenilmagnesio, para demostrar la factibilidad del método; es decir, probar que es posible realizar la adición de un cloruro de arilo a la materia prima requerida para preparar el 4-(*p*-clorofenil)-4-piperidinol.

Síntesis de la N-carbetoxi-4-piperidona

Esta reacción tiene por objetivo proteger el nitrógeno del anillo de piperidina, para evitar que descomponga al reactivo de Grignard, como lo haría si tuviera su hidrógeno libre. Se llevó a cabo con cloroformiato de etilo y clorhidrato del hidrato de la 4-piperidona, en condiciones de Schotten-Baumann, de acuerdo con una técnica

⁸²LEEBRICK, RAMSDEN, *Synthesis and Reactions of p-Vinylmagnesium Chloride*, *J. Org. Chem.*, 23, 935 (1958)

diseñada para bencilamina⁸³. La reacción se llevó a cabo en dos pasos, como lo muestra el esquema siguiente::



Primero se desprotona el nitrógeno, puesto que como clorhidrato no reaccionaría con el cloruro de acilo. Hecho ésto, en el mismo matraz se añade primero la mitad del cloroformiato de etilo, y después se añaden simultáneamente una solución con 1 mol de NaOH y la otra mitad del cloroformiato de etilo. El HCl producido en la reacción inicial entre la amina y el cloroformiato de etilo es neutralizado por la otra mitad de la amina. Por eso, para la segunda mitad de la reacción se requiere ir añadiendo NaOH que regenere la amina libre y permita que reaccione con el cloroformiato. La adición debe ser simultánea para impedir que exista un gran exceso de NaOH, que hidrolizaría al cloroformiato.

El producto se extrajo con éter etílico, el cual se evaporó y así se obtuvo el producto, N-carbetoxi-4-piperidona, que es un aceite amarillo, con un rendimiento de 68%

En cuanto al equilibrio entre el hidrato y la cetona libre, se ha indicado en la literatura⁸⁴ que para una cetona el equilibrio en agua favorece totalmente a la forma ceto libre, a menos que tenga grupos electroattractores por inducción, los cuales estabilizan al hidrato. En el caso del clorhidrato de la 4-piperidona parece estar ocurriendo lo mismo,

⁸³GUTSCHE, JOHNSON, 2-phenylcycloheptanone, *Organic Syntheses*, IV, 780 (1963)

⁸⁴MARCHI, *Advanced Organic Chemistry*, 4a. edición, John Wiley & Sons, EUA, 1992, págs. 882-884

dado que un grupo amonio es un grupo electroattractor muy fuerte. Sin embargo, una vez desprotonada, el equilibrio de hidratación de la 4-piperidona debería, al igual que otras cetonas, estar desplazado hacia la cetona libre y el agua. De hecho, el producto es perfectamente soluble en éter, mientras que existe otra sustancia que durante la extracción se queda en la fase acuosa, y que bien podría ser el hidrato, con el nitrógeno acilado.

La N-carboxi-4-piperidona se identificó por su espectro de IR (ESPECTRO 11), comparado banda por banda contra una referencia⁸⁵

**TABLA 13. CORRELACION DE BANDAS EN EL IR PARA LA
N-CARBETOXI-4-PIPERIDONA.**

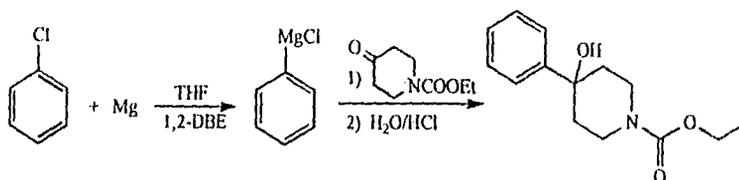
<i>Espectro 11</i>	<i>Referencia</i>	<i>Espectro 11</i>	<i>Referencia</i>	<i>Espectro 11</i>	<i>Referencia</i>
3497 cm ⁻¹	3508 cm ⁻¹	1311 cm ⁻¹	1315 cm ⁻¹	980 cm ⁻¹	985 cm ⁻¹
2980 cm ⁻¹	2985 cm ⁻¹	1275 cm ⁻¹	1277 cm ⁻¹	960 cm ⁻¹	961 cm ⁻¹
1697 cm ⁻¹	1695 cm ⁻¹	1238 cm ⁻¹	1234 cm ⁻¹	875 cm ⁻¹	889 cm ⁻¹
1475 cm ⁻¹	1475 cm ⁻¹	1171 cm ⁻¹	1176 cm ⁻¹	825 cm ⁻¹	830 cm ⁻¹
1435 cm ⁻¹	1428 cm ⁻¹	1124 cm ⁻¹	1123 cm ⁻¹	770 cm ⁻¹	769 cm ⁻¹
1387 cm ⁻¹	1386 cm ⁻¹	1099 cm ⁻¹	1066 cm ⁻¹		
1352 cm ⁻¹	1351 cm ⁻¹	1024 cm ⁻¹	1022 cm ⁻¹		

Esta correlación es casi perfecta y confirma plenamente la identidad del producto en cuestión.

⁸⁵POUCHERT, *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, 3a. edición, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, 1981, espectro 453C

Adición del cloruro de fenilmagnesio a la N-carbetoxi-4-piperidona.

Con la N-carbetoxi-4-piperidona, adecuadamente secada, se realizó la reacción de Grignard (reacción 18) con el cloruro de fenilmagnesio en THF-tolueno 1:1.



en las mismas condiciones en las que se realizó la reacción 9 con la ciclohexanona (pp. 60-61), es decir, con una proporción 2:1 del reactivo de Grignard. La reacción es extremadamente rápida, descargándose el color del reactivo de Grignard a medida que se fue adicionando el sustrato carbonílico.

Al evaporar el tolueno, se obtuvo un sólido amarillento, que al ser recristalizado de acetona por adición de hexano, produjo 0.6991 g de un producto cristalino blanco, insoluble en hexano, algo soluble en acetona, muy soluble en metanol, con un R_f de 0.575 en CCF en sílica gel eluyendo con acetato de etilo-hexano 1:1 y con un punto de fusión de 147-150°C.

Después de evaporar los disolventes con los que se recristalizó el sólido, se obtuvo un aceite amarillo formado por varias sustancias (CCF en sílica, AcOEt-hexano 1:1) uno de los cuales era el producto, de acuerdo a su R_f. Por eso, se adsorbió el aceite en sílice y se separó en una columna cromatográfica empacada con sílice 230-400, eluyendo con aire a presión utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo al 10% en hexano.

De las fracciones 15-20 se obtuvieron 0.0704 g más del producto, de acuerdo a su R_f y su punto de fusión. Se aislaron en total 0.7695 g del producto, mismo que se identificó como N-carbetoxi-4-fenil-4-piperidinol de acuerdo a su espectro de RMN ^1H a 200 MHz en CDCl_3 , (ESPECTRO 12), mismo que se analiza en la tabla 14. El rendimiento del producto fue de 34%, con un alto grado de pureza, según lo muestra la CCF.

**TABLA 14. ESPECTRO DE RMN PROTÓNICA DEL
N-CARBETOXI-4-FENILCICLOHEXANOL.⁸⁶**

Señal	δ (multiplicidad)	integración	n ^o de H	asignación ⁸⁷
A	7.2-7.5 ppm (multiplete)	52.3 unidades	5H	fenilo
B	4.2 ppm (cuadruplete)	44.5 unidades	4H	CH ₂ carbamato H vecinos al N
C	3.3 ppm (triplete)	23.1 unidades	2H	H vecinos al N
D	2.0 ppm (triplete dobleteado)	22.7 unidades	2H	H vecinos al C-4
E+F	1.7 ppm (indeterminada) ⁸⁸	43.7 unidades	4H	H vecinos al C-4
F	1.6 ppm (singulete)	—	—	-OH ⁸⁹
G	1.3 ppm (triplete)	31.9 unidades	3H	CH ₃ carbamato

Discusión. Aunque la reacción solamente se realizó una vez, puede verse que si procedió, aunque con un rendimiento un poco bajo. Parece ser que en las condiciones de trabajo, una parte del reactivo de Grignard alcanzó a reaccionar con el carbonilo del carbamato, porque aparentemente todo el reactivo de Grignard desapareció, lo cual no

⁸⁶La estructura del compuesto aparece en la página anterior.

⁸⁷PRETSCH, CLERC, SEIBL, SIMON, *op. cit.*, pág. 104.

⁸⁸La integración no coincide bien. Podría ser que hubiera alguna impureza que estuviera absorbiendo al mismo desplazamiento químico.

⁸⁹Esta señal desaparece por intercambio con agua deuterada.

era lo esperado. Si esto fue así, entonces los subproductos que se observaron por CCF pueden deberse al ataque de un anión amiduro sobre el carbonilo. Debido a que no se dispone de evidencias que sustenten este punto no se discute más a profundidad, quedando a nivel de hipótesis.

Sin embargo, puede destacarse el hecho de que la reacción procede. Puede optimizarse tanto la temperatura de trabajo como la velocidad de adición de la N-carbetoxi-4-piperidona al sistema, con lo que podrían alcanzarse rendimientos mucho más altos del producto. Por lo tanto, la ruta de reacción que se propone en este trabajo es viable, previa optimización de las condiciones de reacción.

La hidrólisis alcalina que debería convertir al producto en el 4-fenil-4-piperidinol no se realizó, puesto que esa reacción sí debe estar perfectamente descrita en la patente, por lo cual no se consideró necesario repetirla.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- 1.- Se puso a punto un nuevo método de síntesis para el 1-fenilciclohexanol utilizando clorobenceno como materia prima, con excelente rendimiento. Esto demuestra la factibilidad de la obtención y uso de los cloruros de arilmagnesio, que son capaces de adicionarse a sustratos carbonílicos con rendimientos iguales o mejores que los que se obtienen para los bromuros o yoduros de arilmagnesio.
- 2.- Sin embargo, los cloruros de arilmagnesio son más difíciles de sintetizar que sus contrapartes más conocidas con bromo. Además, son menos reactivos, razones por las cuales su uso requiere de condiciones de reacción más drásticas y del uso de agentes activantes para el magnesio, tales como el bromuro de etilo o el 1,2-dibromoetano.
- 3.- Debido a su menor reactividad, y a las condiciones de reacción más drásticas que es preciso imponer, los cloruros de arilmagnesio están mucho más expuestos a sufrir reacciones colaterales (acoplamiento tipo Wurtz, abstracción de protones de carbonos α al carbonilo) lo que provoca que los requerimientos en cuanto al control de las variables de proceso y la pureza de las materias primas sean mucho más estrictos que para otros reactivos de Grignard.
- 4.- Específicamente, si se desea preparar reactivos de Grignard partiendo de dihalogenuros de arilo es preciso contar con magnesio de alta pureza (99.8%) puesto que el magnesio al 98% de pureza menos puro contiene cantidades de cobre y níquel suficientes para catalizar una extensa polimerización

a través de reacciones de SNA entre el reactivo de Grignard y el dihalogenuro sin reaccionar, pudiendo los productos oligoméricos dihalogenados que se obtienen metalarse a su vez y así extender la cadena hasta 15-20 unidades de *p*-fenileno bajo condiciones favorables.

- 5.- A pesar de lo anterior, si se consigue sintetizar el cloruro de *p*-clorofenilmagnesio, lo cual ya está descrito en la literatura⁹⁰ con buenos rendimientos (pero seguramente utilizando magnesio de alta pureza) su adición a la N-carbetoxy-4-piperidona debería ser factible, puesto que el cloruro de fenilmagnesio se adiciona bien, dando como producto al N-carbetoxy-4-piperidinol y por otra parte las reacciones que indican Leebrick y Ramsden hacen suponer que el cloro en para con respecto al magnesio no interviene en las reacciones (siempre que la pureza del magnesio sea la adecuada).
- 6.- Así pues, si bien se requeriría investigación posterior, todo parece indicar que el método de síntesis esbozado a un principio para el 4-(*p*-clorofenil-4-piperidinol) es perfectamente factible desde un punto de vista químico, previa optimización de las condiciones de reacción y de la pureza de las materias primas.

⁹⁰LEEBRICK, RAMSDEN, *op. cit.*

PARTE EXPERIMENTAL

PARTE EXPERIMENTAL

En esta sección se detallan los procedimientos experimentales que se utilizaron durante la realización de este trabajo.

Purificación de disolventes y materias primas

Para la realización de reacciones de Grignard, la eliminación de la menor traza de humedad es crítica si se ha de lograr el éxito deseado. Por ello, el secado de los disolventes y de las materias primas ocupa un lugar de primordial importancia en los procesos de purificación que se describen. Todas las reacciones se realizaron con disolventes y reactivos recién secados y destilados bajo atmósfera inerte, con un máximo de dos días de anticipación. Asimismo, todo el material utilizado para las reacciones de Grignard y el manejo de los reactivos correspondientes se secó en estufa a 140°C durante 1 hora, montándolo después rápidamente y purgando durante algunos minutos con una corriente de argón.

Tetrahidrofurano⁹¹. Se colocaron 600 ml de tetrahidrofurano Aldrich en un matraz de 1000 ml de una boca 24/40 y se le añadieron 50 g de KOH en escamas. Se colocó un refrigerante en posición vertical y se calentó a reflujo durante 8 horas, tiempo en el cual el disolvente tomó un color amarillo intenso. Se montó entonces un equipo de destilación simple y se destiló el disolvente, con un punto de ebullición corregido⁹² de 65°C (P.E. descrito⁹¹: 65.4°C), recibiendo el disolvente en otro matraz de 1000 ml de

⁹¹PERRIN, ARMAREGO, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3a edición, Pergamon Press, Gran Bretaña, 1989, pág.284

⁹²Todos los puntos de ebullición se corrigieron mediante el nomograma que aparece en LIPPINCOT, LYMAN, *Ind. Eng. Chem*, 38, 320 (1946)

una boca. Terminada la destilación, se adicionaron 10 g de sodio metálico en alambre y 1 gramo de benzofenona y se calentó a reflujo bajo presión positiva de argón, durante 24-36 horas, adicionando más sodio y benzofenona en caso necesario y machacando el sodio con un agitador de vidrio, hasta que adquirió un pronunciado color azul debido al radical aniónico de la benzofenona. El disolvente se destiló bajo argón antes de usarse.

Tolueno⁹³. Se colocaron 150 ml de tolueno Aldrich en un matraz de 250 ml de una boca 24/40. Se añadieron 5 gramos de sodio metálico en alambre y 1 gramo de benzofenona y se calentó a reflujo bajo presión positiva de argón durante 15-30 minutos, hasta que el disolvente adquirió el color azul característico del radical aniónico de la benzofenona. El disolvente se conservó bajo argón, destilándolo justo antes de utilizarlo.

Eter etílico⁹⁴. Para las reacciones 14 y 15 se trabajó el éter etílico como sigue: se tomó 1 ml de éter etílico a granel y se le agitó con 1 ml de solución acuosa de KI al 10% y 1 ml de CH_2Cl_2 para comprobar si contenía peróxidos. Como la prueba resultó negativa, se colocaron 300 ml de éter en un matraz de 500 ml de una boca 24/40 y se le añadió sulfato de sodio anhidro hasta que éste se mantenía suelto. Se dejó en reposo durante 1 hora, y posteriormente se decantó a otro matraz de 500 ml de una boca 24/40. Se añadieron 5 gramos de sodio metálico en alambre y 1 gramo de benzofenona y se calentó a reflujo bajo presión positiva de argón durante 1 hora, hasta la aparición del color característico del radical aniónico de la benzofenona. Se conservó bajo argón, y se destiló justo antes de usarse.

⁹³PERRIN, ARMAREGO, *op. cit.*, pág. 290

⁹⁴PERRIN, ARMAREGO, *op. cit.*, pág. 179

Para las extracciones, se utilizó el éter a granel tal como se presentaba, pero realizando previamente la prueba de detección de peróxidos.

Clorobenceno.⁹⁵ Se colocaron 25 ml de clorobenceno en un matraz Erlenmeyer de 50 ml y se trataron con 3 gramos de malla molecular 4A durante 1 hora. Se decantó a un matraz de 50 ml de una boca 24/40 y se añadieron 0.5 gramos de P₂O₅, calentando a reflujo durante 1 hora. Terminado este tiempo, se transvasó el PhCl a un matraz de 100 ml de dos bocas 14/23 y se montó un sistema de destilación bajo argón, alimentando éste por la segunda boca del matraz y eliminándolo por la salida de vacío del integral para presión reducida, conectada a un burbujeador de aceite. Se colectó el clorobenceno que destiló entre 119-121°C/585 mmHg (P.E. corregido 130-131°C/760 mmHg; P.E. descrito⁹⁵: 131.7°C). Se conservó el reactivo en un matraz de una boca, cubierto con un tapón de hule *septum* y purgado con argón.

Ciclohexanona⁹⁶ Se colocaron 25 ml de ciclohexanona Aldrich en un matraz Erlenmeyer de 50 ml y se añadió 1 gramo de sulfato de magnesio anhidro, agitando durante media hora. Se decantó a otro matraz y se volvió a secar con sulfato de magnesio anhidro, y se repitió por tercera vez el secado (uno o dos secados no son suficientes según se ve por el punto de ebullición al destilar). Después del tercer secado, se filtró a través de un embudo Schott de vidrio sinterizado y se colocó en un equipo de destilación bajo atmósfera inerte según se describió para el clorobenceno, colectando la ciclohexanona que destiló a 143-145°C/585 mmHg (P.E. corregido 154-155°C/760 mmHg; P.E. descrito⁹⁶: 155.7°C).

⁹⁵PERRIN, ARMAREGO, *op. cit.*, pág. 120

⁹⁶PERRIN, ARMAREGO, *op. cit.*, pág. 132

1,2-Dibromoetano.⁹⁷ Se lavaron 150 ml de 1,2-dibromoetano técnico con 5 porciones de 20 ml cada una de H₂SO₄ concentrado, hasta que la capa ácida quedó de un leve color amarillo. Se lavó 2 veces con NaHCO₃ al 5%, y luego 2 veces con agua y se destiló. El dibromoetano ya lavado y destilado se trabajó para cada reacción como sigue: se colocaron 25 ml de 1,2-dibromoetano en un matraz Erlenmeyer de 50 ml y se trataron durante 1 hora con 1 gramo de cloruro de calcio anhidro. Posteriormente, se transfirió a un sistema de destilación bajo atmósfera inerte, ya descrito arriba, y se colectó el 1,2-dibromoetano que destiló a 120-122°C a 585 mmHg (P.E. corregido: 131-132°C/760 mmHg; P.E. descrito⁹⁷: 131.7°C).

***p*-Diclorobenceno.** Se colocaron 6 gramos de *p*-diclorobenceno Aldrich en un sublimador integrado refrigerado por agua y con conexión a vacío. Se colocó este equipo en un baño de agua a 50°C (P.F. = 53°C) y se conectó a una bomba de alto vacío, con la cual se llevó la presión dentro del sistema a 3 mmHg. Bajo estas condiciones, el agua tiene un punto de ebullición inferior a 0°C, por lo que es de esperarse que se escape. En el término de dos horas se sublimó todo el *p*-diclorobenceno, y entonces se restableció la presión dentro del sublimador utilizando argón, y se transfirió a un matraz de 50 ml de una boca 24/40 seco y pesado bajo una campana de argón, purgando luego el matraz con argón.

N-carbetoxi-4-piperidona. Una vez evaporado el éter con el que se extrajo del medio de reacción, se disolvieron 1.5447 gramos de N-carbetoxi-4-piperidona en 10 ml de benceno anhidro y se transvasaron a un matraz de 50 ml con dos bocas 14/23. Se añadieron 20 ml de benceno anhidro y se montó un sistema de destilación azeotrópica de Dean-Stark, alimentando argón por la segunda boca del matraz, y retirándolo por el

⁹⁷PERRIN, ARMAREGO, *op. cit.*, pág.141

refrigerante. Se calentó a ebullición, recogiéndose fracciones de 5 ml de benceno húmedo, las cuales eran retiradas y sustituidas por fracciones de 5 ml de benceno anhidro. Después de 10 fracciones, el benceno en el colector quedó transparente, por lo que se dejó abierta la llave y se dejó que el volumen disminuyera a unos 5 ml, momento en el cual se quitó el calentamiento y el matraz previamente enfriado se conectó a la bomba de vacío, destilándose el benceno remanente a temperatura ambiente y a una presión de 15 mmHg aproximadamente. Cuando ya no se vió ebullición, se disminuyó la presión de la bomba a 3 mmHg y se mantuvo así durante 1 hora, restableciendo luego la presión con argón.

Procedimientos de algunas reacciones representativas

Los procedimientos de las 18 reacciones de Grignard realizadas son muy similares, por lo que solamente se describe en detalle el método optimizado de obtención de 1-fenilciclohexanol (que se repitió utilizando *N*-carbetoxi-4-piperidona), que es representativo, así como el procedimiento de análisis por HPLC de las reacciones con *p*-diclorobenceno y la obtención de *N*-carbetoxi-4-piperidona.

Método optimizado para la obtención de 1-fenilciclohexanol. (Reacción 9)

En un matraz de 100 ml con tres bocas 24/40, equipado con un tapón de hule *septum*, un agitador magnético, un refrigerante de alta eficiencia y un adaptador para manguera de hule, conectada al flujo de argón, se colocaron 0.9274 gramos (0.03864 mol) de magnesio en virutas, 2.0 ml de clorobenceno anhidro (0.01932 mol) y 10 ml de THF anhidro. Posteriormente, se preparó una disolución de 1.7 ml de 1,2-dibromoetano anhidro (0.01932 mol) y 8.3 ml de THF, y esta disolución se cargó en una jeringa desechable que se colocó en una dosificadora, por medio de la cual se añadió la

disolución de 1,2-DBE en 132 minutos, observándose el desprendimiento de etileno gaseoso después de un período de inducción. Terminada la adición, se calentó a reflujo durante 181 minutos, al cabo de los cuales el magnesio casi se había disuelto por completo. Se añadieron 24 ml de tolueno anhidro y se calentó a reflujo. Luego, se preparó una disolución de 1.0 ml de ciclohexanona anhidra (0.00966 mol) en 5 ml de THF y se adicionó esta disolución en 45 minutos por medio de la dosificadora. Terminada la adición se calentó a reflujo durante 30 minutos, al cabo de los cuales se vertió el contenido del matraz sobre 50 gramos de hielo picado y se añadieron 2 ml de HCl concentrado. Se extrajo la mezcla con 5 porciones de 10 ml cada una de éter etílico, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y se destilaron el éter y el THF en el rotavapor, y luego el tolueno en la bomba de alto vacío, quedando el matraz cubierto de cristales amarillentos, que se bajaron con hexano, se evaporó éste y se lavaron los cristales con gotas de MeOH-acetona a temperatura de hielo seco, y se secaron al aire. Se obtuvieron 1.371 g (0.007789 mol) de 1-fenilciclohexanol, lo que equivale a un rendimiento de 80.6% tomando a la ciclohexanona como base.

Procedimiento para el análisis por HPLC de las reacciones con *p*-diclorobenceno. (Reacción 12)

En un matraz de 100 ml con tres bocas, equipado con un tapón de hule *septum*, un refrigerante de alta eficiencia, un agitador magnético y un adaptador para manguera de hule, conectado al flujo de argón, se colocaron 0.9274 g (0.03864 mol) de magnesio en virutas. Posteriormente se añadieron 2.84 g de *p*-diclorobenceno (0.01932 mol) disueltos en 10 ml de THF. Se calentó a reflujo, y se preparó una disolución de 1.7 ml de 1,2-dibromoetano (0.01932 mol) en 8.3 ml de THF, que se añadió en 120 minutos por medio de la dosificadora. Terminada la adición, se calentó a reflujo durante 165 minutos, al cabo de los cuales se vertió el contenido del matraz en un vaso de

precipitados con 50 gramos de hielo picado, al cual se le adicionaron 3.5 ml de HCl concentrado. Luego se extrajo la mezcla con 5 porciones de 10 ml cada una de éter etílico, se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló cuidadosamente, suspendiendo la destilación cuando paró el goteo a 58°C para evitar la pérdida del benceno. Después de la destilación, se llevó a un volumen total de 10 ml con metanol grado HPLC, y se realizaron dos diluciones sucesivas tomando 1 ml y aforando a 10 ml con metanol grado HPLC. La disolución ya diluida se filtró a través de un filtro de membrana para jeringa Millipore, y se inyectaron 20 µl en el equipo de HPLC Waters Prep 4000 por medio del *loop* interno del inyector. Se eluyó la mezcla a través de una columna analítica de fase inversa Bondapak C₁₈ de 3.9 mm de diámetro, utilizando como eluyente una mezcla de MeOH-agua 65:35, y detectando los picos por medio de un detector de UV-visible a 254 nm.

Se obtuvo el CROMATOGRAMA 2, cuyos valores clave se muestran en la tabla 15:

TABLA 15. DATOS DEL CROMATOGRAMA 2

<i>Pico</i>	<i>Tiempo de retención</i>	<i>altura</i>	<i>área</i>
1	5.108 minutos	3104 µV	151,122 µV·seg
2	6.642 minutos	7815 µV	327,836 µV·seg
3	8.392 minutos	833 µV	23,332 µV·seg
4	11.240 minutos	1202 µV	60,651 µV·seg
5	17.200 minutos	7524 µV	637,938 µV·seg
6	24.880 minutos	9780 µV	1,340,000 µV·seg

Por medio de los valores de integración de este cromatograma, y utilizando los valores para los patrones que aparecen en la tabla 11 (pág. 64) se calcularon las cantidades de benceno, clorobenceno y *p*-diclorobenceno presentes en la mezcla, que se muestran en la tabla 16.

TABLA 16. ANÁLISIS POR HPLC DE LOS PRODUCTOS DE LA REACCIÓN 12

<i>Sustancia</i>	<i>Peso</i>	<i>Moles</i>	<i>%</i>
<i>p</i> -diclorobenceno original	2840.0 mg	0.01932	100.0%
<i>p</i> -diclorobenceno sin reaccionar	45.8 mg	0.00031	1.6%
clorobenceno	509.2 mg	0.00452	23.4%
benceno	432.1 mg	0.00542	28.0%
OTROS	—	—	47.0%

Los datos que se reportaron para las reacciones 12-17 (tabla 12, página 65) con *p*-diclorobenceno se calcularon todos por este procedimiento.

Obtención de la N-carbetoxi-4-piperidona

En un matraz de 10 ml con una boca 24/40, equipado con agitador magnético y termómetro, sumergido en un baño de hielo, se colocaron 2.5583 g (0.0167 mol) de clorhidrato de 4-piperidona hidratada y se añadieron 0.6696 g (0.0167 mol) de NaOH disueltos en 3.6 ml de agua. Cuando la temperatura descendió por debajo de 5°C, se comenzaron a añadir lentamente (30 minutos) por medio de la dosificadora 1.65 ml de cloroformiato de etilo (1.8723 g, 0.0172 mol). A la mitad de esta adición se agregaron 3.6 ml de agua helada, y se comenzó a añadir, de manera simultánea, 0.6696 g (0.0167

mol) de NaOH disuelto en 2.5 ml de agua. Durante todo el proceso se cuidó de que la temperatura no ascendiera de 5°C. Al finalizar la adición simultánea, se mantuvo en agitación durante 30 minutos, y la mezcla se extrajo con 5 porciones de 10 ml cada una de éter etílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó, recuperándose 1.9587 g (0.0114 mol, 68.7% de rendimiento) de N-carbetoxy-4-piperidona, que es un aceite amarillo viscoso de olor aromático.

BIBLIOGRAFIA

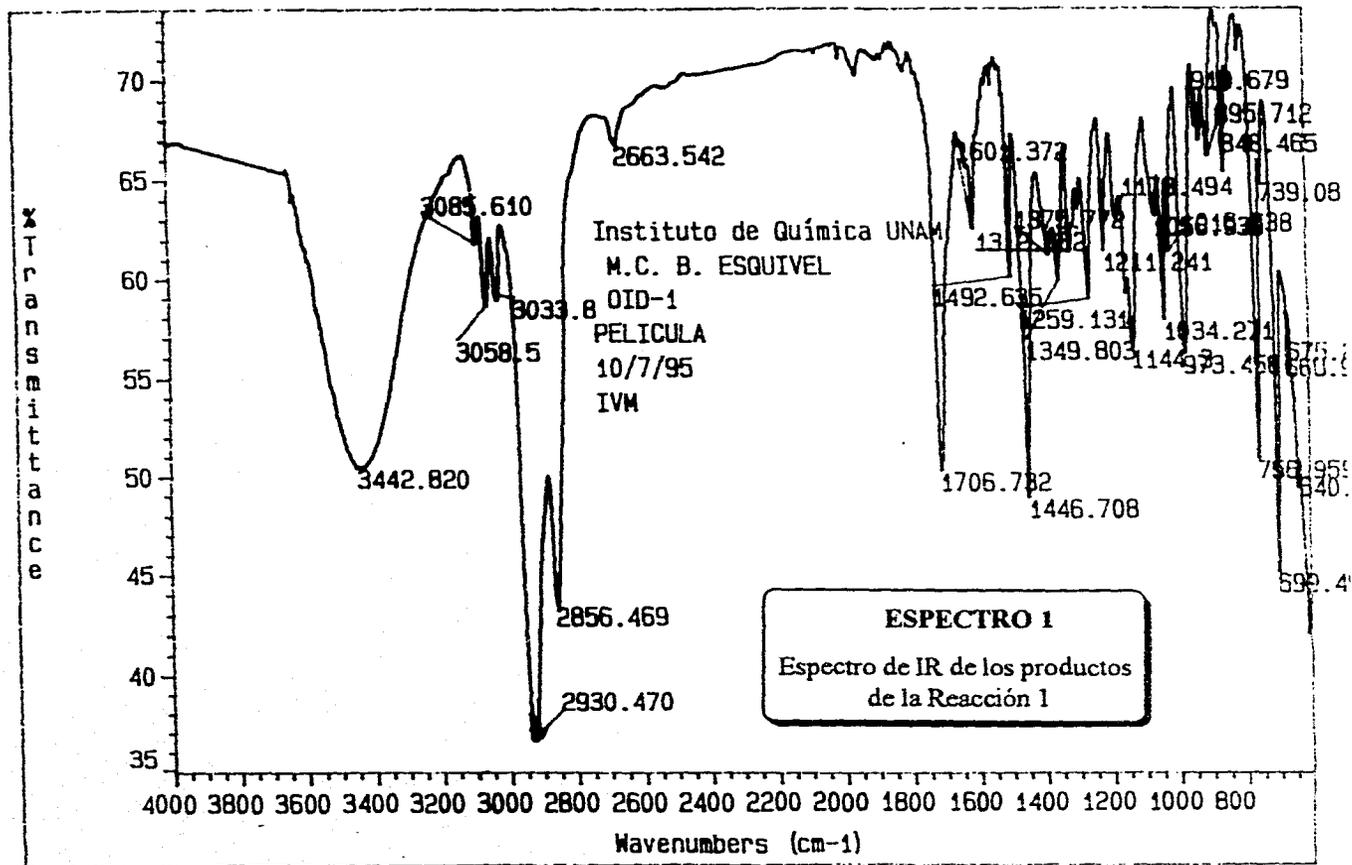
BIBLIOGRAFIA

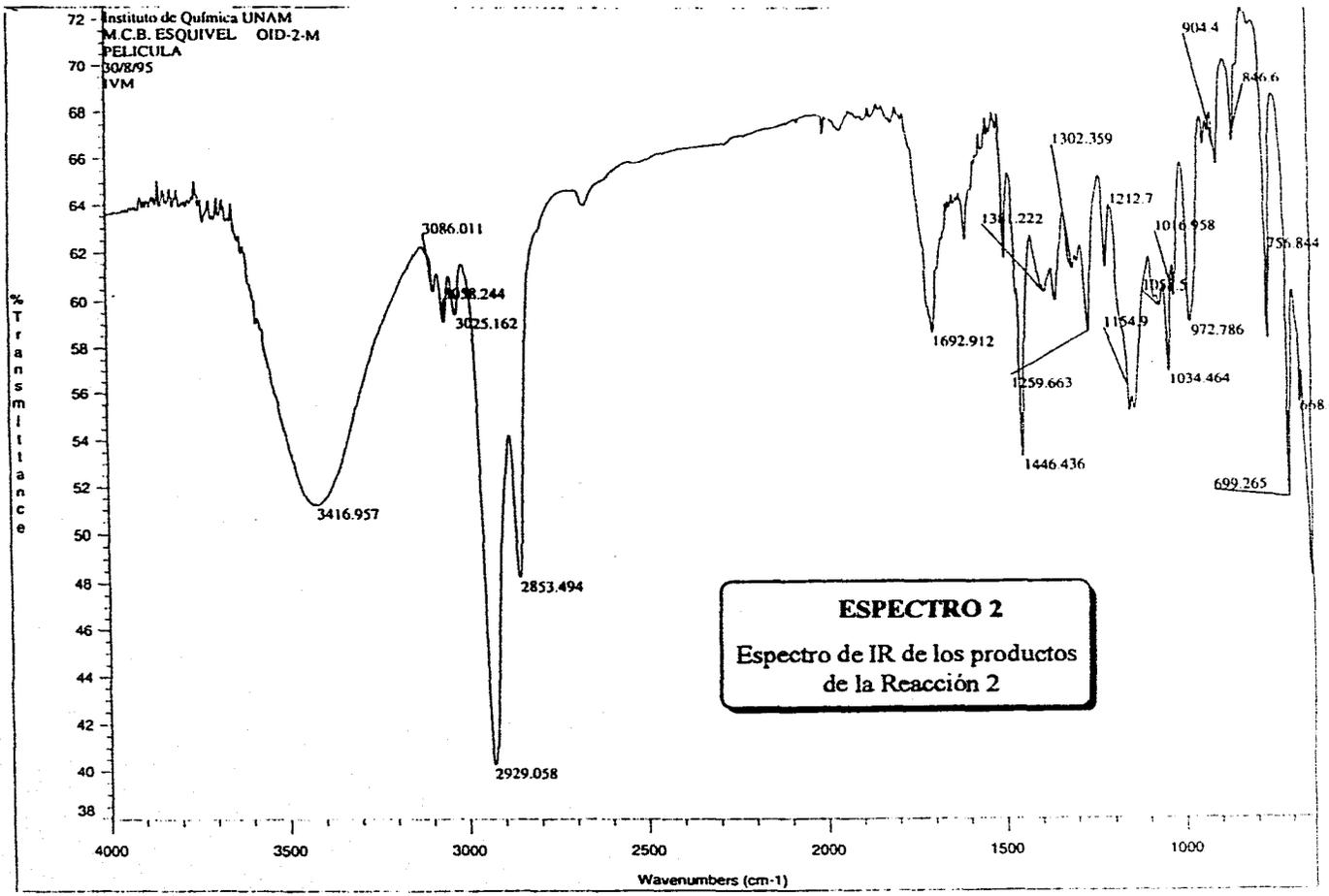
- ALLEN, CONVERSE, 1,1-diphenylethylene, *Organic Syntheses*, **I**, 226 (1941)
BEILSTEIN, VI(1), 583, 713
- BRADEN, GENZ, IDEL, PAKULL, *Chemical Abstracts*, **113:7010p** (1990)
- BREWSTER, VANDERWERF, McEWEN, Curso práctico de Química Orgánica, 2a. edición, Editorial Alhambra, México-Madrid, 1970, pág. 236
- BRUSZEWSKI, *Chemical Abstracts*, **93:8032c** (1980)
- BUDZIKIEWICS, DJERASSI, WILLIAMS, Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds, Holden-Day, Inc, San Francisco, 1964, págs. 19-21
- COOK, CHO, JEW, CHOI, *Chemical Abstracts*, **98:160556n** (1983)
- GILMAN, CATLIN, Cyclohexylcarbinol, *Organic Syntheses*, **I**, 188 (1941)
- FACULTAD DE QUIMICA, U.N.A.M., Preparación de trifenilcarbinol, *Manual de Experimentos de Laboratorio de Compuestos con Carbono, Hidrógeno y Halógenos*, México, 1993, pág. 135.
- GUTSCHE, JOHNSON, 2-phenylcycloheptanone, *Organic Syntheses*, **IV**, 780 (1963)
- JANSSEN, *Chemical Abstracts*, **54:4629c** (1960)
- JUNG, TAESCH, LEIBENGUTH, KOFFEL, *Chemical Abstracts*, **108:163715s** (1988)
- KANEKO, TAKEISHI, OOSAWA, AKIMOTO, *Chemical Abstracts*, **116:194352y** (1992)
- LEEBRICK, RAMSDEN, Synthesis and Reactions of p-Vinylphenylmagnesium Chloride, *J. Org. Chem.*, **23**, 935 (1958)
- LEHMANN, SCHULZE, RADWANSKI, *Chemical Abstracts*, **119:138999q** (1993)
- LIPPINCOTT, LYMAN, Vapor Pressure-Temperature Nomographs, *Ind. Eng. Chem*, **38**, 320 (1946)

- LYTKO, CHMIELOWIEC, SZELEJEWSKI, WOJCIK, *Chemical Abstracts*, 114:101754b (1991)
- MARCH, Advanced Organic Chemistry, 4a. edición, John Wiley & Sons, EE.UU., 1992, págs. 883-884.
- MORRISON, BOYD, Química Orgánica, 5a. edición, Addison-Wesley Iberoamericana, EE.UU., 1990, págs. 98, 423, 868, 897-900, 1476
- OTT, SMITH, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2325 (1955)
- QIU, LAN, *Chemical Abstracts*, 122:55649m (1995)
- PEARSON, COWAN, Pentachlorobenzoic acid, *Organic Syntheses*, V, 890 (1973)
- PEARSON, COWAN, BECKLER, A Study of the Entrainment Method for Making Grignard Reagents, *J. Org. Chem.*, 24, 504 (1959)
- PERRIN, ARMAREGO, Purification of Laboratory Chemicals, 3a edición, Pergamon Press, Gran Bretaña, 1989, págs. 120, 132, 141, 179, 284, 290
- PICKARD, TOLBERT, Diphenyl Ketimine, *Organic Syntheses*, V, 520 (1973)
- POUCHERT, The Aldrich Library of Infrared Spectra, 3a. edición, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 1981, espectros 453C, 676C
- POUCHERT, The Aldrich Library of NMR Spectra, 2a. edición, Aldrich Chemical Company, Milwaukee, 1983, espectros 926B, 929A, 930C
- POWELL, Principles of Organometallic Chemistry, 2a. edición, Chapman & Hall, Londres, 1988, págs. 18,50,51,52,53,44
- PRETSCH, CLERC, SEIBL SIMON, Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos, Editorial Alhambra, España, 1980, págs. 104, 178-202, 249
- PRUECHER, BOETTCHER, GOTTSLICH, MINCK, *Chemical Abstracts*, 111:7390w (1989)
- PRUECHER, BOETTCHER, GOTTSLICH, MINCK, *Chemical Abstracts*, 115:280000t (1991)

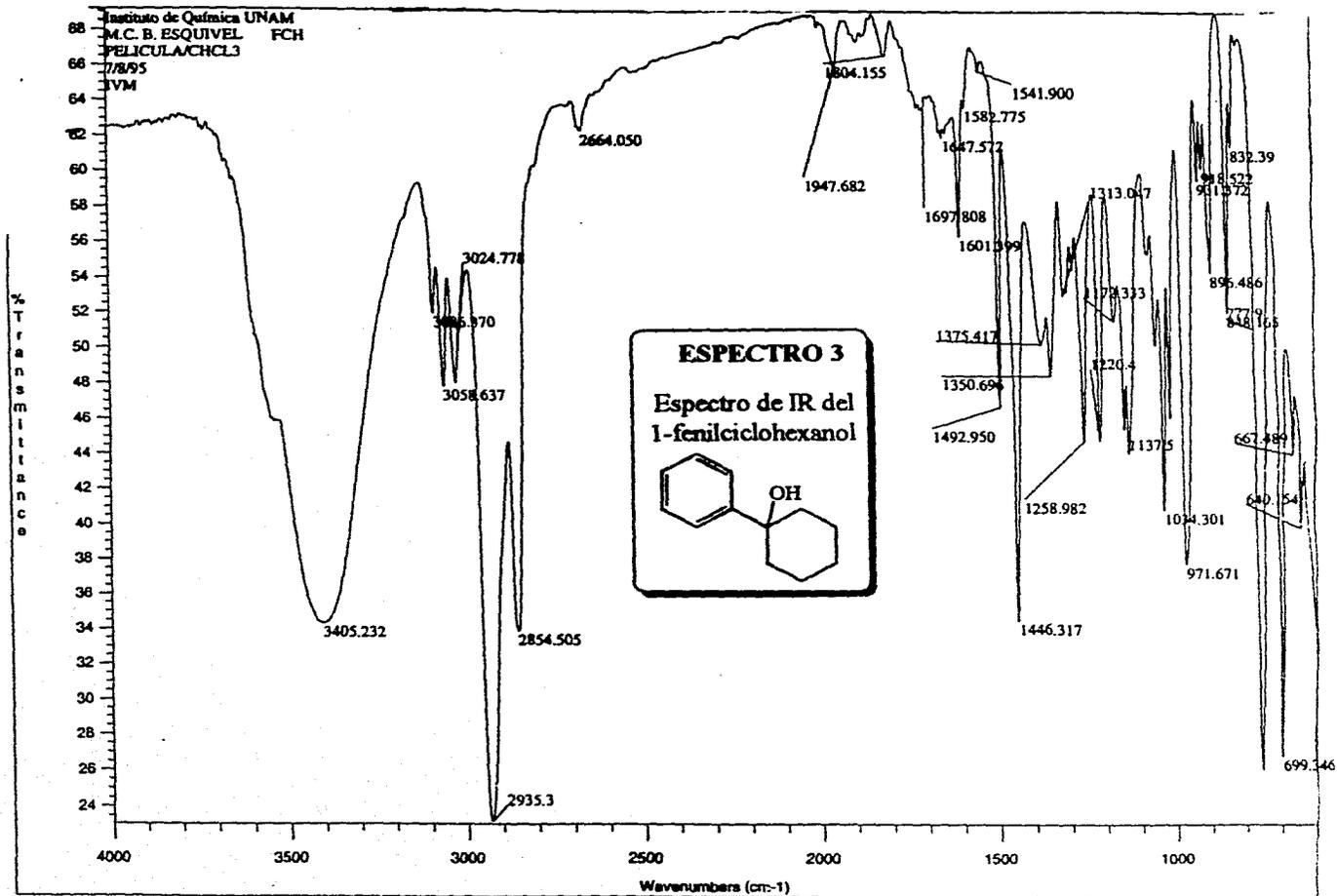
- RAHMAN, NUR**, The Reaction of Arylmagnesium Chlorides with Succinic Acid, *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 469 (1994)
- RAMSDEN, BALINT, WHITFORD, WALBURN, CSERR**, Arylmagnesium Chlorides. Preparations and Characterizations, *J. Org. Chem.*, **22**, 1202 (1957)
- RASTON, SALEM**, Preparation and use of Grignard and Group II organometallics in organic chemistry, en **PATAI**, *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, John Wiley & Sons, 1987, vol. 4, cap. 2, págs. 169, 175, 259, 269-270, 274-279
- RIEKE, BALES**, Activated Metals. The effect of Added Metal Salts on Magnesium Reactivity, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 879 (1973)
- SABATIER, MAILHE**, Synthésés d'alcools dans la série du ciclohexane, *Bull. Soc. Chim Fr.*, **33**, 75 (1905)
- SILVERSTEIN, BASSLER, MORRILL**, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 5a. edición, EE.UU., 1991, págs 18, 183-184
- STACH, FRIESEWINKEL, KRONEBERG, STOEPEL**, *Chemical Abstracts*, **55:22243h** (1961)
- SUMITOMO CHEMICAL CO.**, *Chemical Abstracts*, **97:162828f** (1982)
- TAKAHASHI, HORI, TSURUHA**, *Chemical Abstracts*, **50:9341b** (1956)
- WILSON**, La mente, Colección Científica TIME-LIFE, México, 1983, pág. 62

ESPECTROS Y CROMATOGRAMAS





ESPECTRO 2
Espectro de IR de los productos
de la Reacción 2



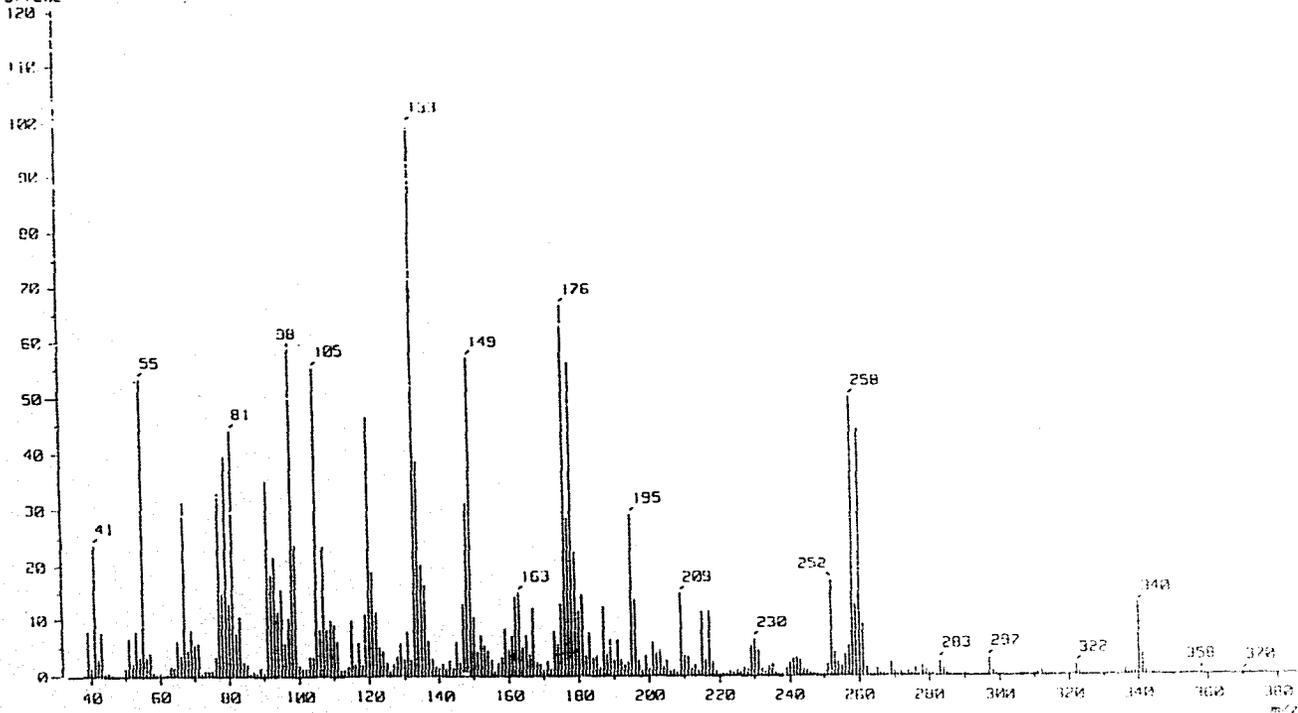
1 Mass Spectrum 1
Data : 010-M3
Sample : *
Note : Dr-Baldomero-Esquivel-AX505
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Regular IMF-Linear
RT : 0.35 min Scan# : (7,9)
BP : m/z 133.0000 Int. : 1153.57
Output m/z range : 33.0000 to 385.7630 Cut Level : 0.00 %
1457285

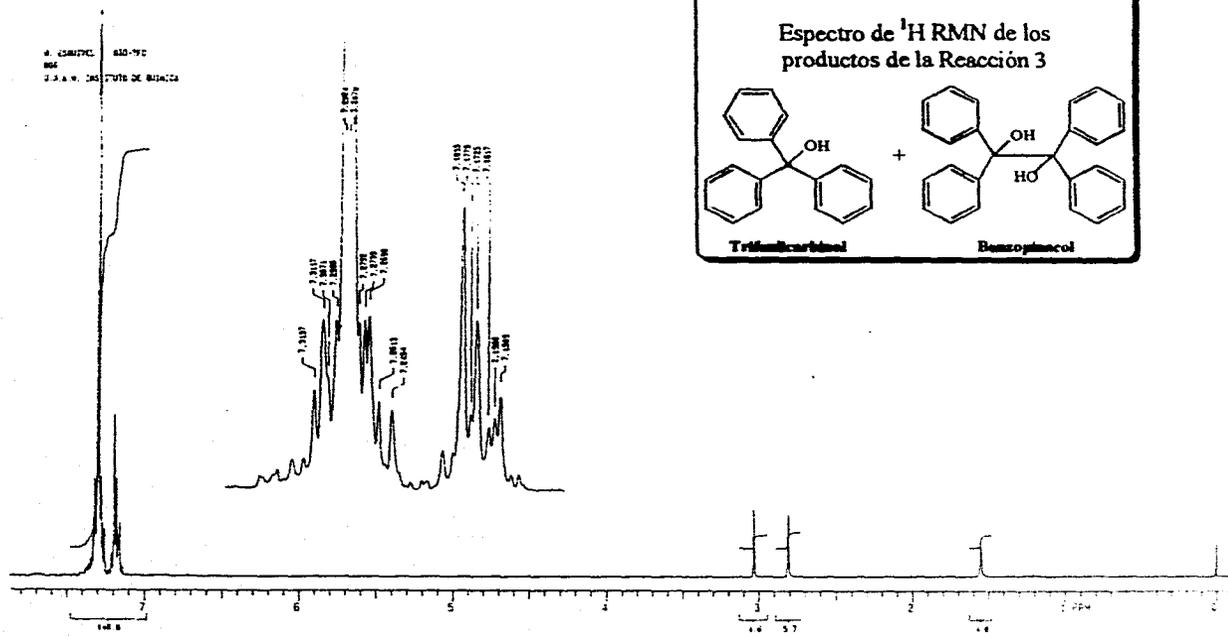
Date : 24-Oct-95 13:49

Temp : 32.2 deg.C

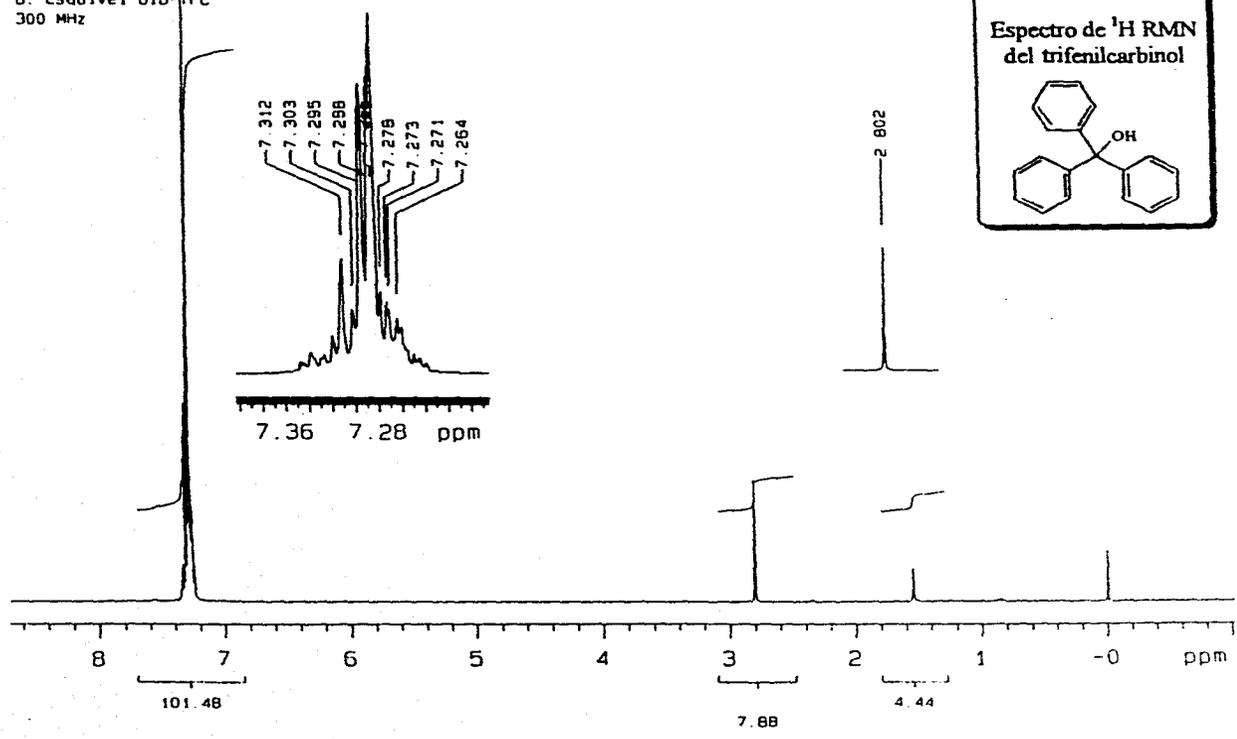
ESPECTRO 5

Espectro de masas por IE de los
productos de la Reacción 2





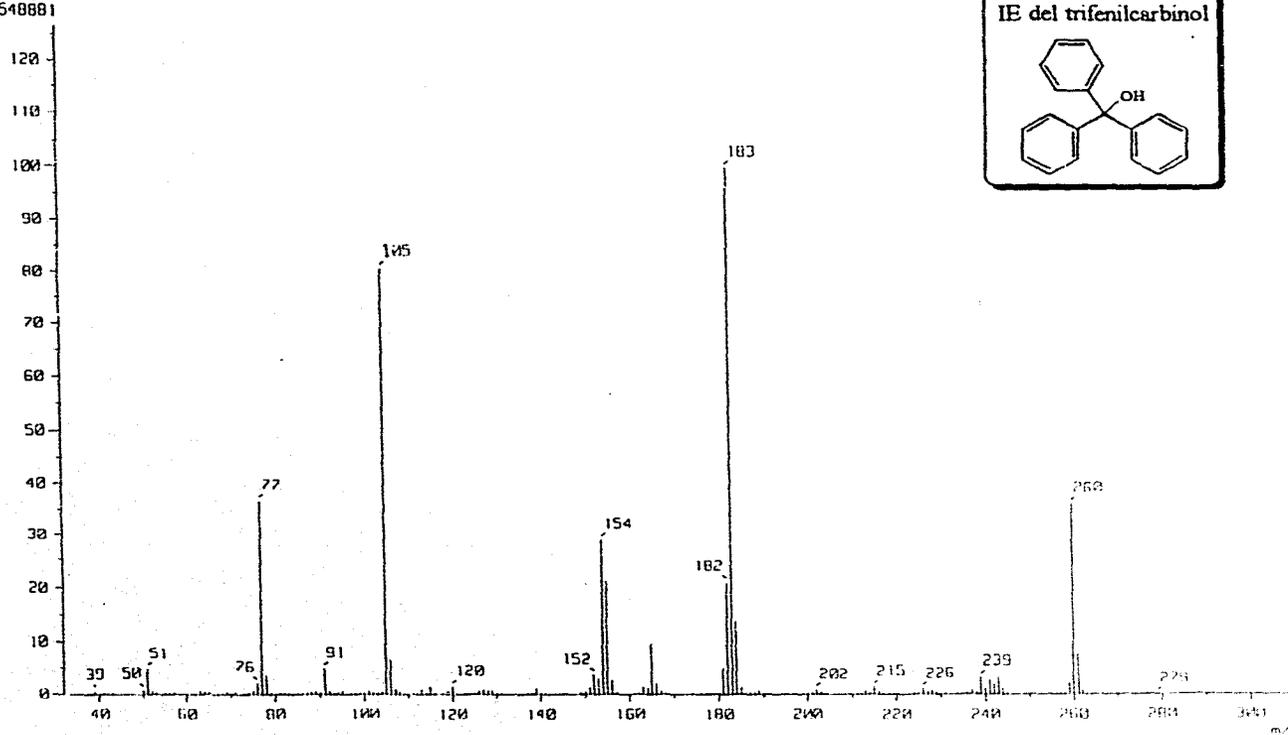
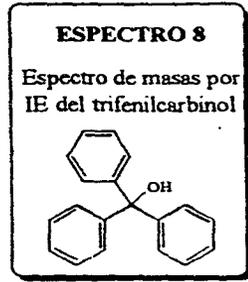
U N A M. Instituto de Química ICI
B. Esquivel OIO-FFC
300 MHz



ESPECTRO 7
Espectro de ¹H RMN
del triphenilcarbinol

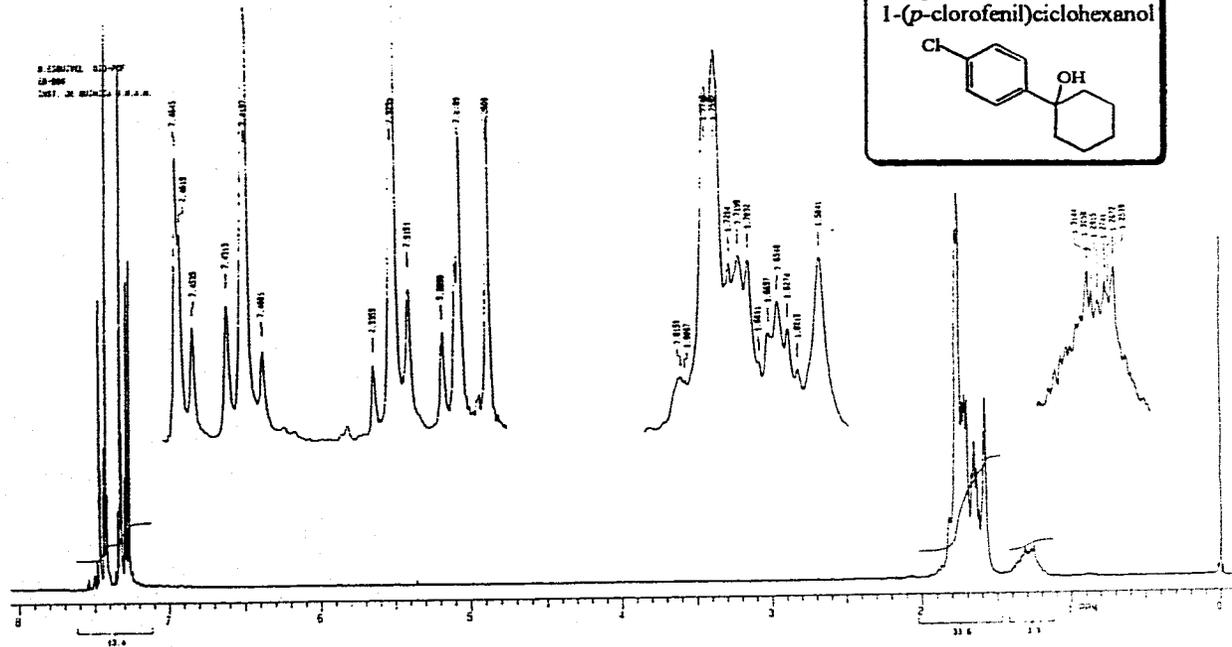
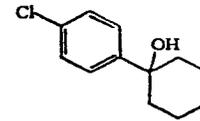
Oc1ccccc1C(c2ccccc2)c3ccccc3

[Mass Spectrum]
Data : Esquivel-B Date : 17-Oct-95 10:05
Sample: O10-TFC
Note : Dr-Baldomero-Esquivel-AX505\
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
RT : 0.85 min Scan# : (14,22) Temp : 40.1 deg.C
BP : m/z 183.0000 Int. : 643.22
Output m/z range : 33.0000 to 311.0490 Cut Level : 0.00 %
0548881



ESPECTRO 9

Espectro de ^1H RMN del
1-(*p*-clorofenil)ciclohexanol



1 Mass Spectrum 1

Data : 00182

Date : 26-Apr-96 12:30

Sample: *

Note : Dr-Balcomero-Esquivel-1X505

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 1.17 min

Scan# : (21,45)

Temp : 52.9 deg.C

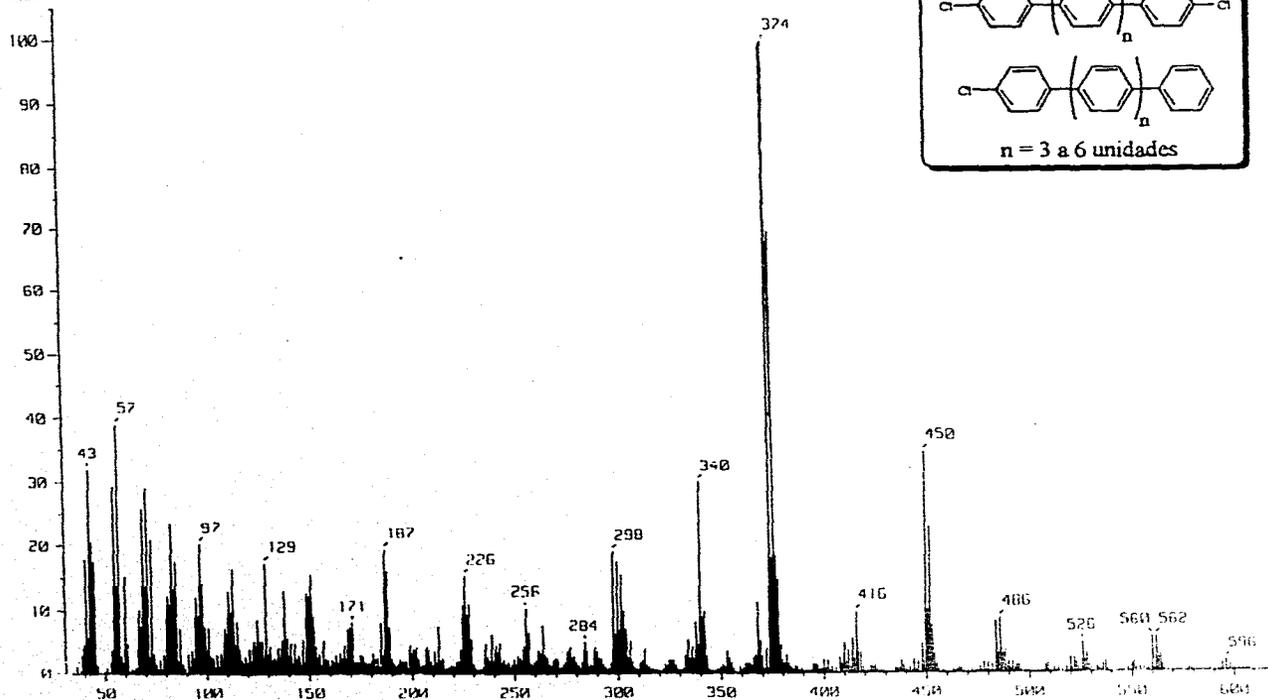
BP : m/z 374.0000

Int. : 44.51

Output m/z range : 33.0000 to 631.6570

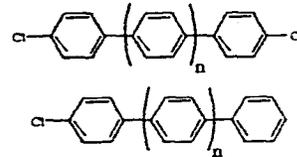
Cut Level : 0.00 %

490534

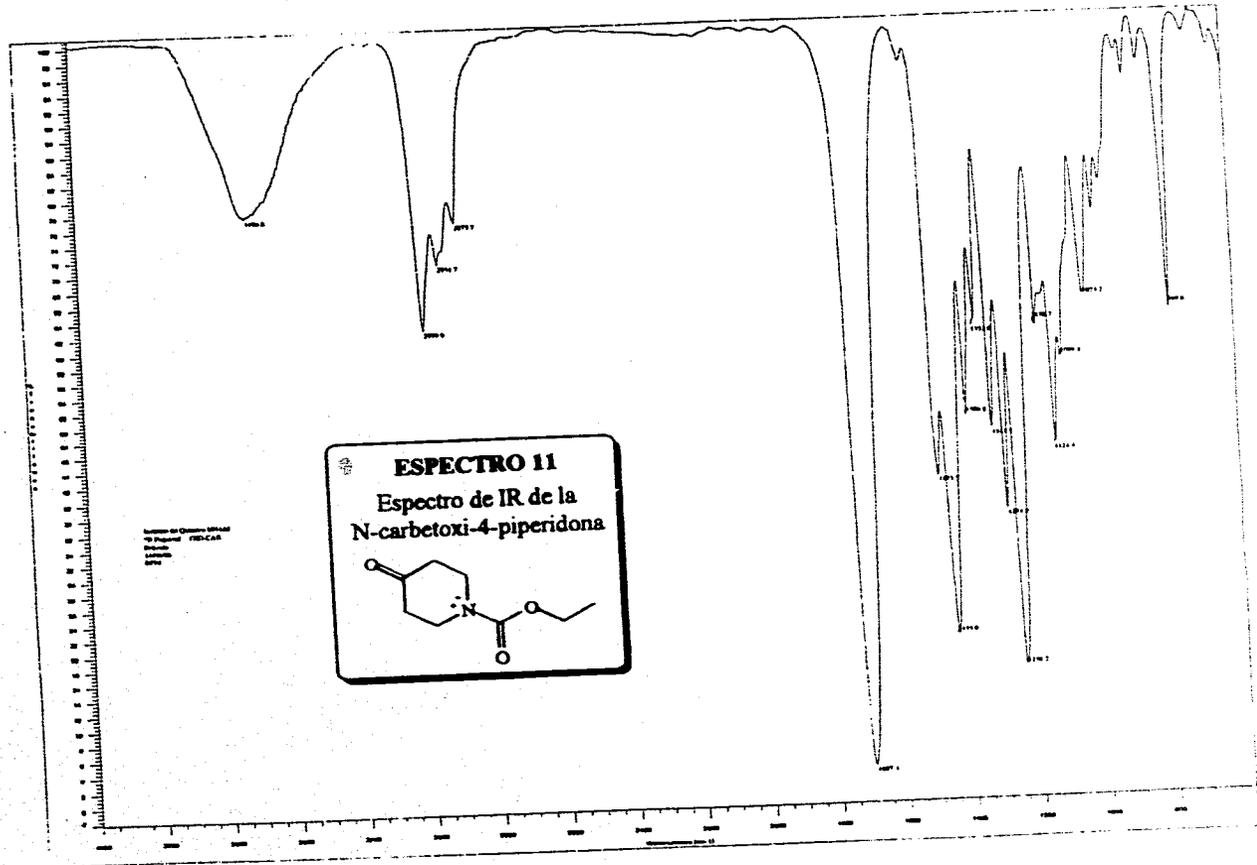


ESPECTRO 10

Espectro de masas por IE de los productos de la reacción 13

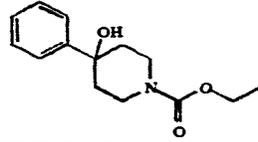


n = 3 a 6 unidades

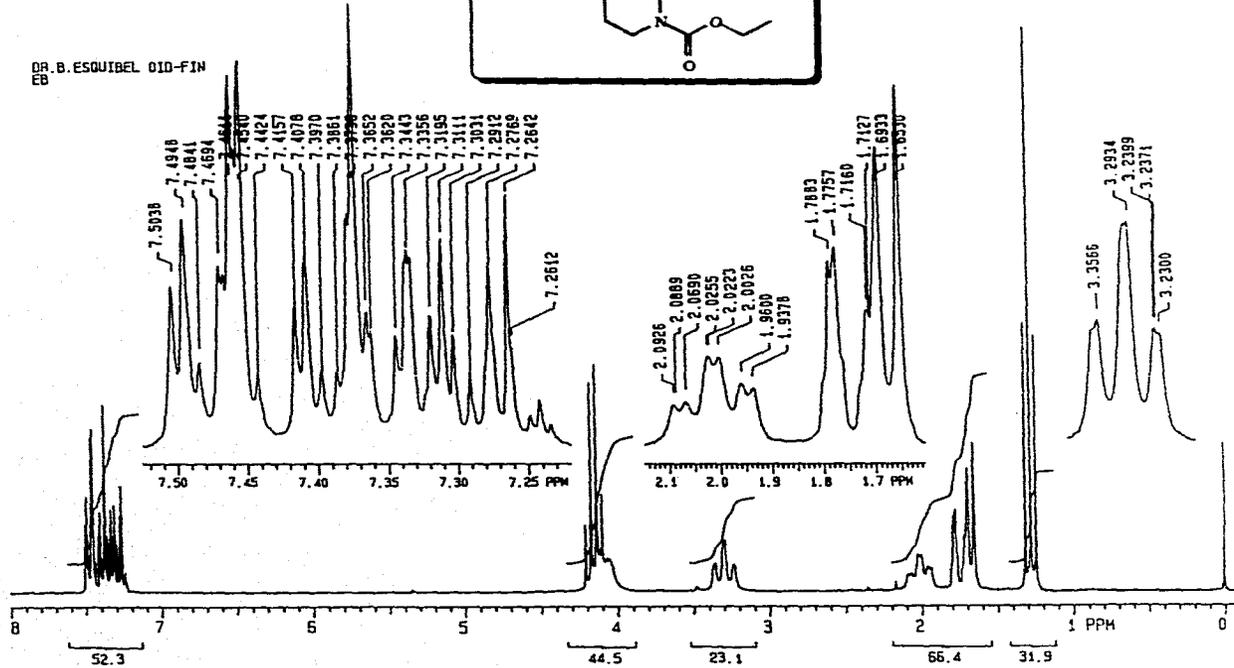


ESPECTRO 12

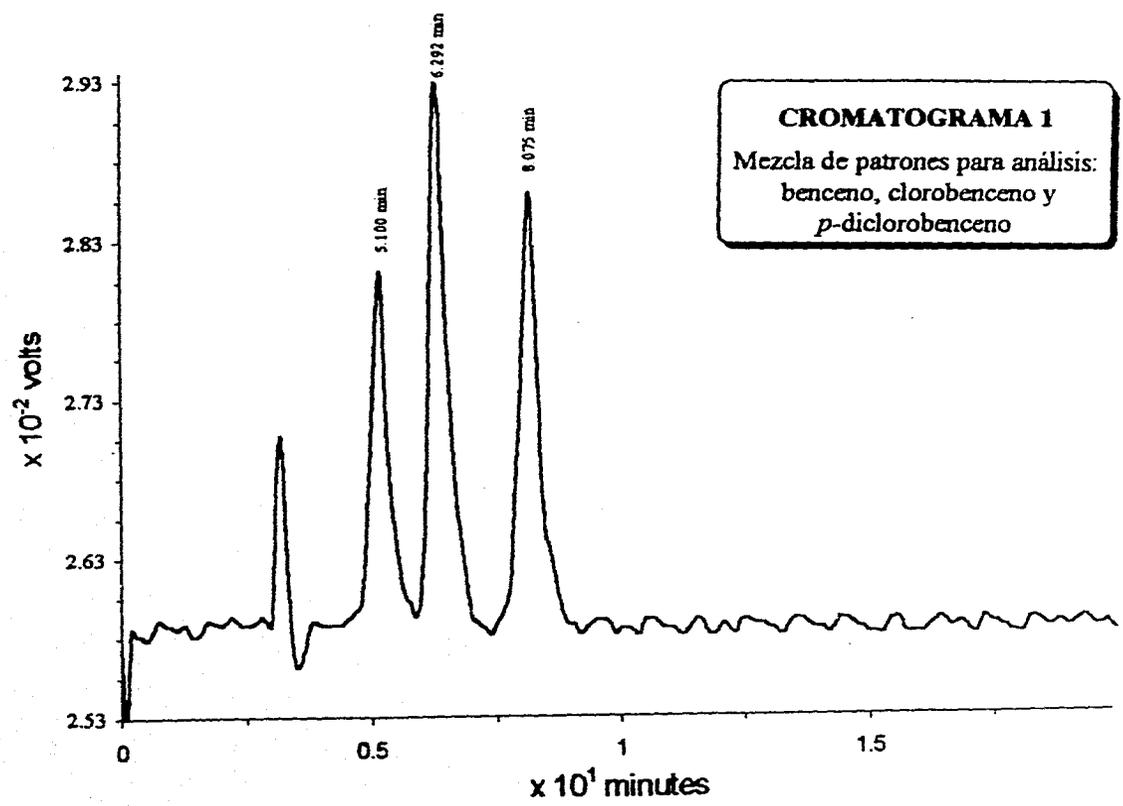
Espectro de ^1H RMN del
N-carboxi-4-fenil-4-piperidino



DR. B. ESQUIBEL OJD-FIN
EB



Sample: OJD-MEZZ-214-2 Chemical detector: Filament: OJD-M3
Acquired: 12-MAR-96 14:19 Method: C:\MAXDATA\1\PARABENS Operator:
Comments: MEZCLA P DCLCBP a 214 mm con MicroHaga 6535



CROMATOGRAMA 1
Mezcla de patrones para análisis:
benceno, clorobenceno y
p-diclorobenceno

Sample: OI-D-DEST.2 Channel: detector 1 Fibra: OI-D-R2
Acquis: 20-MAR-96 18:14 Método: C/MAXDATA/VARABENS Operador:
Columna: REACCION 19/096 DESTILADA DILUCION 1:100 2:14 NM CON MeOH/Agua 65:35

