

## DESARROLLO DE REACCIONES DE CONDENSACIÓN ALDÓLICA SOBRE SOPORTE DE CELULOSA

### DEVELOPMENT OF ALDOL CONDENSATION REACTIONS ON CELLULOSE CHROMATOGRAPHY PAPER SUPPORT

**Liliana E. Luna, Maitena Martínez, Denis N. Prada y Raquel M. Cravero**

Universidad Nacional de Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Departamento Química Orgánica - IQUIR (Instituto de Química Rosario), Suipacha 531, (S2002LRK) Rosario – Argentina  
(e-mail: cravero@iquir-conicet.gov.ar, rcravero@fbioyf.unr.edu.ar)

*Recibido: 17/12/2010 - Evaluado: 11/01/2011 - Aceptado: 10/03/2011*

#### RESUMEN

En este trabajo se desarrollan algunas reacciones sobre soporte sólido de celulosa para alumnos de Química Orgánica del segundo año de las carreras de Bioquímica, Farmacia, Lic. en Química y Lic. en Biotecnología. Las reacciones analizadas fueron la de Claisen-Schmidt entre ciclohexanona y benzaldehído en medio básico para la síntesis de 2,6-dibenciliden-ciclohexanona y la reacción aldólica de acetona con benzaldehído en medio básico para preparar la 4-fenil-4-hidroxi-butanona. Los productos se aíslan permitiendo su identificación por cromatografía en capa delgada, espectroscopía de RMN de protones y se comparan con los productos obtenidos por el método tradicional en solución. Esta metodología simple y eficiente que se experimentó en grupos de alumnos de segundo año de esta Facultad permite la integración de los temas aldehídos, cetonas y enolatos aprendidos anteriormente, en consonancia con espectroscopía IR y RMN-<sup>1</sup>H en una dada transformación química.

#### ABSTRACT

In this paper some reactions on cellulose solid support are developed for students of Organic Chemistry of the second year of the following careers: Biochemistry, Pharmacology, Chemistry and Bachelor's Degree in Biotechnology. The analyzed reactions were those of Claisen-Schmidt between cyclohexanone and benzaldehyde in basic medium for the synthesis of 2,6-dibenzylidene-cyclohexanone and aldolic reaction of acetone with benzaldehyde in basic medium, to prepare 4-hydroxy-4-phenyl-butanone. The products are isolated allowing their identification for a thin layer of chromatography, <sup>1</sup>H-NMR and IR spectroscopy and they are also compared with the products obtained by the traditional method in solution. This simple and efficient methodology that was tested in groups of second year students of this Faculty allows the integration of the topics aldehydes, ketones and enolates learned earlier, in line with IR spectroscopy and <sup>1</sup>H-NMR in a given chemical transformation.

Palabras clave: grupo carbonilo; condensación aldólica; soporte sólido; celulosa  
Keywords: carbonyl group; aldol condensation; solid support; cellulose

## INTRODUCCIÓN

Dada la importancia de las reacciones formadoras de enlaces carbono-carbono, la literatura aporta cada vez más ejemplos de reacciones de condensación aldólica, Wittig, Michael, entre otras.

El desarrollo de nuevos métodos en solución implica variaciones en cuanto a reactivos, catalizadores y en general, la producción química de series de compuestos se lleva a cabo en fase sólida. Dicha unión requiere la formación de un enlace covalente por parte del sustrato o del reactivo al soporte.

Un gran número de reacciones químicas y enzimáticas pueden ser llevadas a cabo sobre un soporte sólido para facilitar la caracterización *in situ* del material separado por cromatografía en capa delgada. Algunas de ellas incluyen oxidación, reducción, acetilación, esterificación, hidrólisis y otras. Se trata de la adaptación de una técnica de cromatografía sobre papel que implica el fenómeno de interacción no-covalente de la muestra, donde las moléculas se unen al soporte mediante fuerzas intermoleculares, con la variante de poder desarrollar varias reacciones a la vez.

La ventaja de esta metodología, más allá de la cuantificación y visualización, es el desarrollo sobre una superficie y más aún el empleo de muy pequeña cantidad de muestra. Otra ventaja es el número de reacciones que pueden desarrollarse en un mismo soporte haciéndose individuales por cortes apropiados para permitir de ese modo la identificación separada de las mismas (1-10 mg). (Touchstone, 1992)

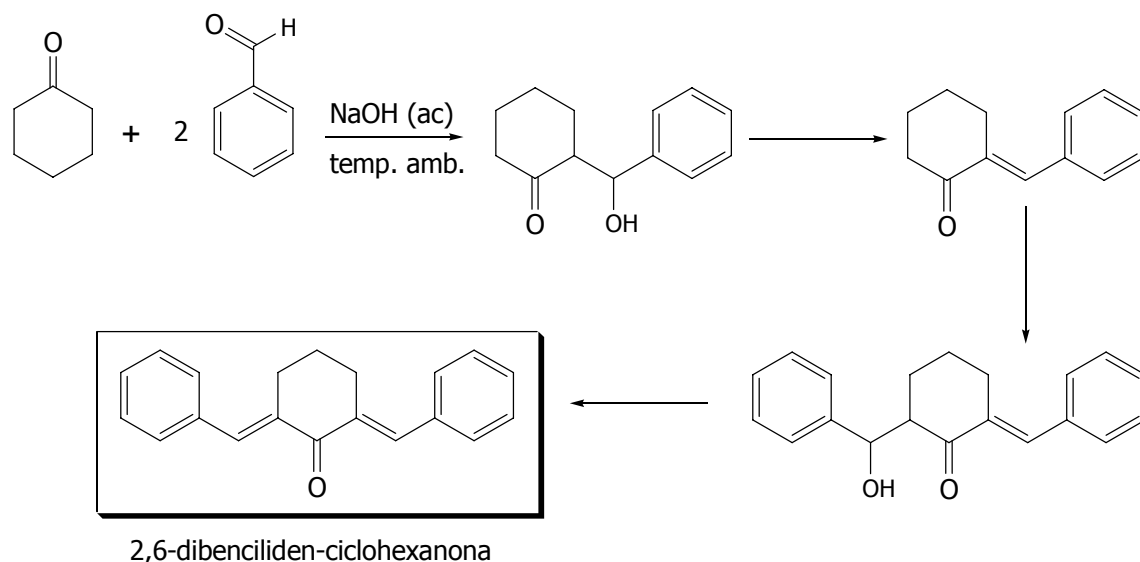
La síntesis química de compuestos unidos a un soporte sólido ha sido ampliamente utilizada en la última década empleándose en transformaciones químicas, los soportes cromatográficos sílica gel, alúmina y celulosa.

- En el campo de la biología, se emplea celulosa y ciertos derivados de ésta, como matriz para inmovilizar enzimas, ya sea por interacciones físicas o unión covalente (Bickerstaff, 1997)
- Se ha descrito (Mukhopadhyay et al., 2005a) el uso de cromatografía en capa delgada de sílica gel y alúmina en reacciones de glicosidación, mediada por vapores de yodo; logrando al mismo tiempo, la obtención y purificación de disacáridos *in situ*. También se han descrito la preparación promovida por ácido perclórico y purificación de aminoácidos glicosidados por medio de una columna cromatográfica de sílica. (Mukhopadhyay et al., 2005b)
- La aplicación de celulosa como soporte fue mostrada en reacciones de conversión de  $\alpha$ -aminoésteres en amidas mediante cloruros de ácido. Al variar el tipo de cloruro de ácido utilizado se lograron obtener bibliotecas de compuestos que también fueron purificados *in situ* (Shanahan et al., 2002). Se extendió esta metodología a reacciones de Wadsworth-Emmons sobre diferentes benzaldehídos (Hacon et al., 2007)

Con base a los antecedentes expuestos anteriormente se diseñó un trabajo práctico para alumnos de Química Orgánica del segundo año de las carreras de Bioquímica, Farmacia, Lic. en Química y Lic. en Biotecnología que trata sobre el desarrollo de reacciones sobre soporte sólido de celulosa.

De las reacciones estudiadas, una es la reacción de Claisen-Schmidt entre ciclohexanona y benzaldehído en medio básico para la síntesis de la 2,6-dibenciliden-ciclohexanona (Ecuación Química I) y otra es la reacción aldólica entre acetona y benzaldehído, en medio básico, para preparar la 4-hidroxi-4-fenil-butanona (Ecuación Química II). Los productos se aíslan permitiendo su identificación por cromatografía en capa delgada, espectroscopía infrarroja, RMN-<sup>1</sup>H y comparación con los productos obtenidos por el método tradicional en solución (Hawbecker et al., 1978)

Ecuación Química 1: Formación de 2,6-dibenciliden-ciclohexanona



En la Figura 1 se muestra el mecanismo de la adición nucleofílica del enolato de la ciclohexanona al benzaldehído.

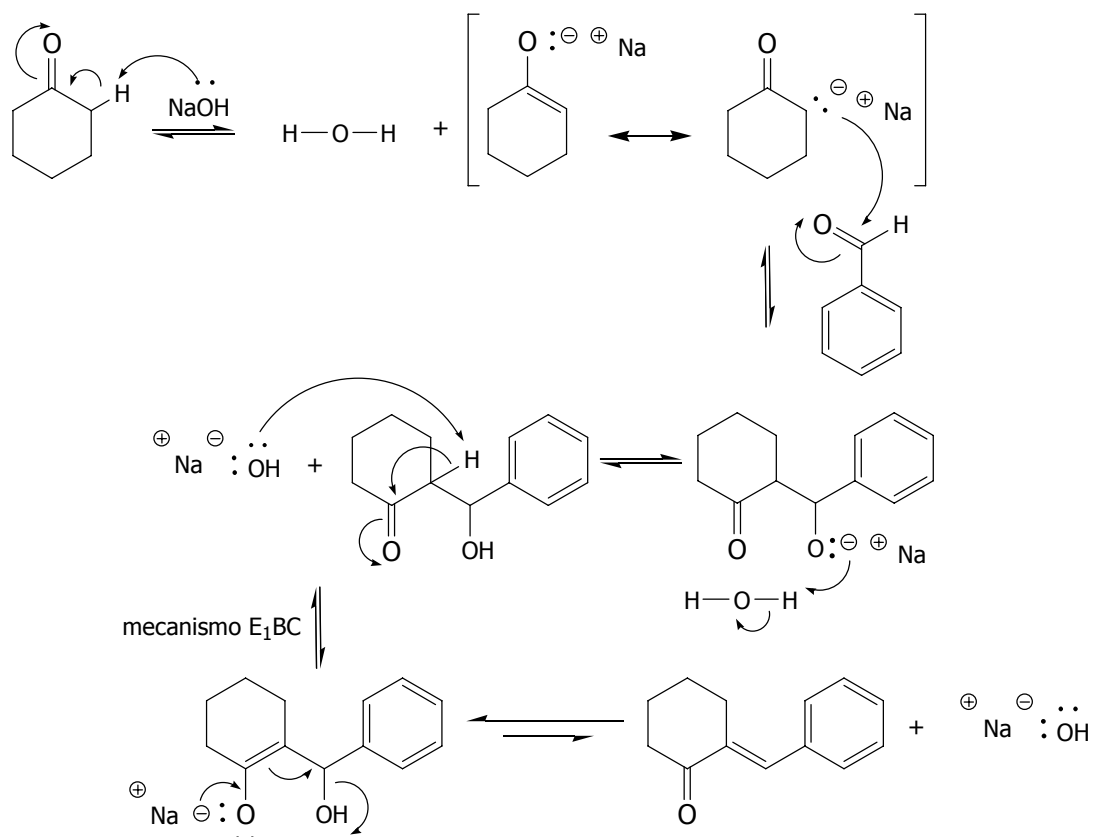
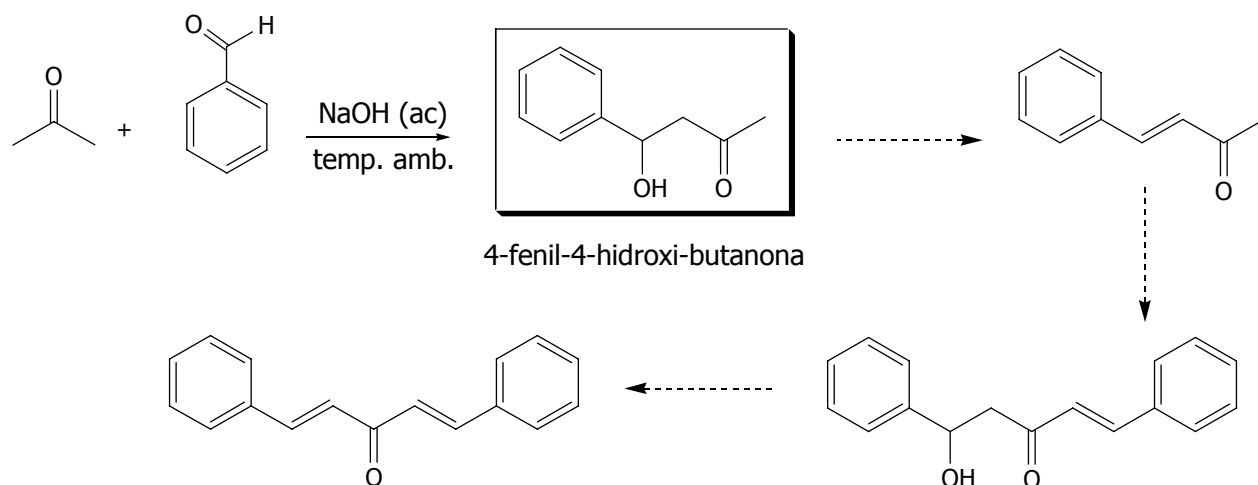


Fig. 1: Mecanismo de Formación de 2,6-dibenciliden-ciclohexanona

Primero ocurre la formación de la monobenciliden-ciclohexanona y después a través del mismo mecanismo que se repite, se forma la β-hidroxiketona y a partir de ella por un mecanismo E<sub>1</sub>BC (Eliminación unimolecular de la base conjugada) ocurre la formación de la 2,6-dibenciliden-ciclohexanona como producto final.

Ecuación Química 2: Formación de 4-fenil-4-hidroxi-butanona.



En la Figura 2 se muestra el mecanismo de la reacción entre benzaldehído y exceso de acetona.

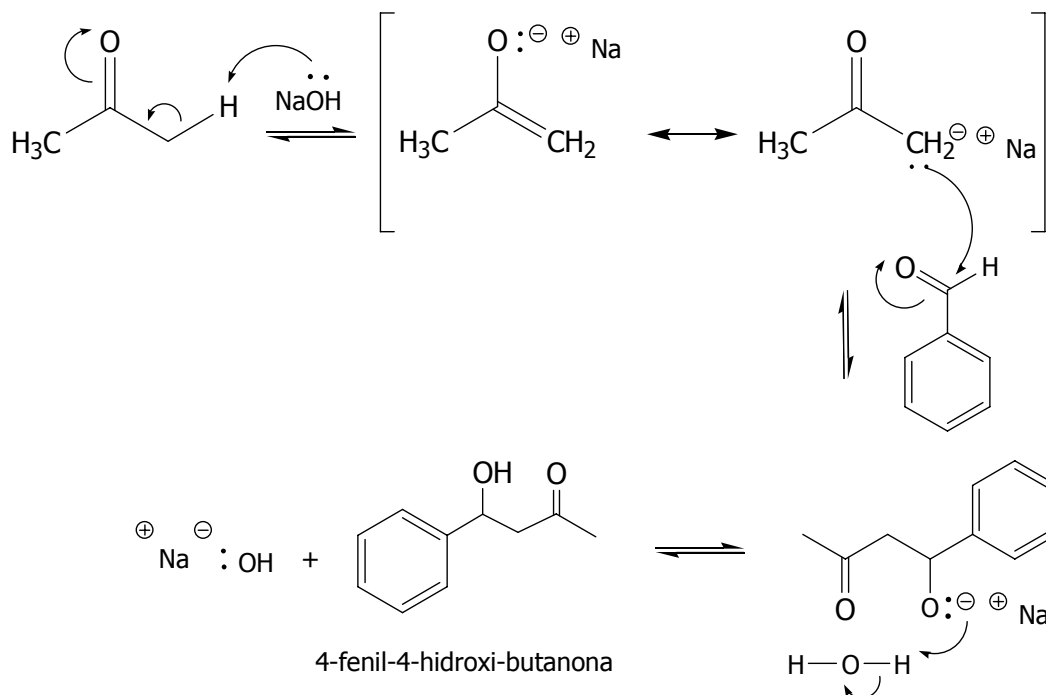


Fig. 2: Mecanismo de Formación de 4-fenil-4-hidroxi-butanona

## METODOLOGÍA

### Preparación del soporte de celulosa

Se corta el papel de celulosa para cromatografía Whatman 3MMChr con las medidas indicadas en la Figura 3. En un extremo se lleva a cabo la reacción para generar dibenzalciclohexanona, mientras que en el otro se sintetizará 4- fenil-4-hidroxi-butanona. Los puntos de siembra se visualizan como círculos negros.

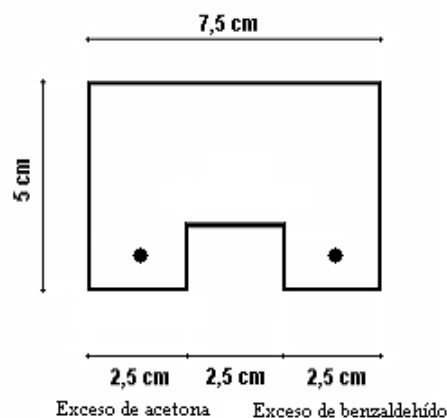


Figura 3: Peine de dos dientes de papel de celulosa para cromatografía

### Reacción de Formación de 2,6-dibenciliden-ciclohexanona

La reacción se lleva a cabo bajo campana extractora. En un tubo de Kahn se disuelven 0,10 mL (0,99 mmoles) de benzaldehído en 0,10 mL de etanol. La totalidad de la mezcla se aplica con un capilar (siembra por toque) en el diente derecho. Se deja secar al aire y luego se siembran 0,05 mL (0,48 mmoles) de ciclohexanona en el mismo punto de siembra (Figuras 4-7).

### Reacción de Formación de 4-fenil-4-hidroxi-butanona

Bajo campana extractora. En un tubo de Kahn disolver 0,10 mL (0,99 mmoles) de benzaldehído en 0,10 mL de etanol, sembrar la totalidad de dicha mezcla en el diente izquierdo utilizando un capilar. Dejar secar al aire y luego sembrar 0,07 mL (0,96 mmoles) de acetona en el mismo punto de siembra.

A cada punto de siembra de los dos dientes se agrega 0,20 mL (0,48 mmoles) de NaOH 2,4 M, gota a gota y con pipeta Pasteur. Luego de agregado este volumen se deja cursar la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente apoyando el papel contra las paredes de un vaso de precipitado. Finalizado este tiempo y dadas las características de los reactantes, se visualiza el curso de la reacción bajo lámpara UV. Se corta el soporte de celulosa en 2 dientes para extraer cada uno con éter etílico. El producto tiene un  $R_f$  de 0.6 utilizando como disolvente de desarrollo cromatográfico la mezcla hexano: AcOEt 7:3, mientras que en cloroformo corre con el frente del solvente. Se analizan las muestras por IR y por espectroscopía de RMN- $^1$ H (Figuras 8 y 9).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al efectuar una cromatografía de placa delgada del producto obtenido por las metodologías desarrolladas en papel y en solución, se observó en ambas calles una única mancha con un  $R_f$  de 0,6 utilizando como disolvente de desarrollo cloroformo. Esta única mancha indica la presencia del producto (dibenzalciclohexanona) y la culminación de la reacción que se llevó a cabo en el soporte de celulosa, sin necesidad de realizar una

purificación posterior ya que por la característica misma del proceso se lleva a cabo ésta última por una cromatografía en capa fina utilizando celulosa como absorbente.

Para la reproducibilidad de la reacción entre benzaldehído y acetona se debe tener en cuenta la volatilidad de la acetona.

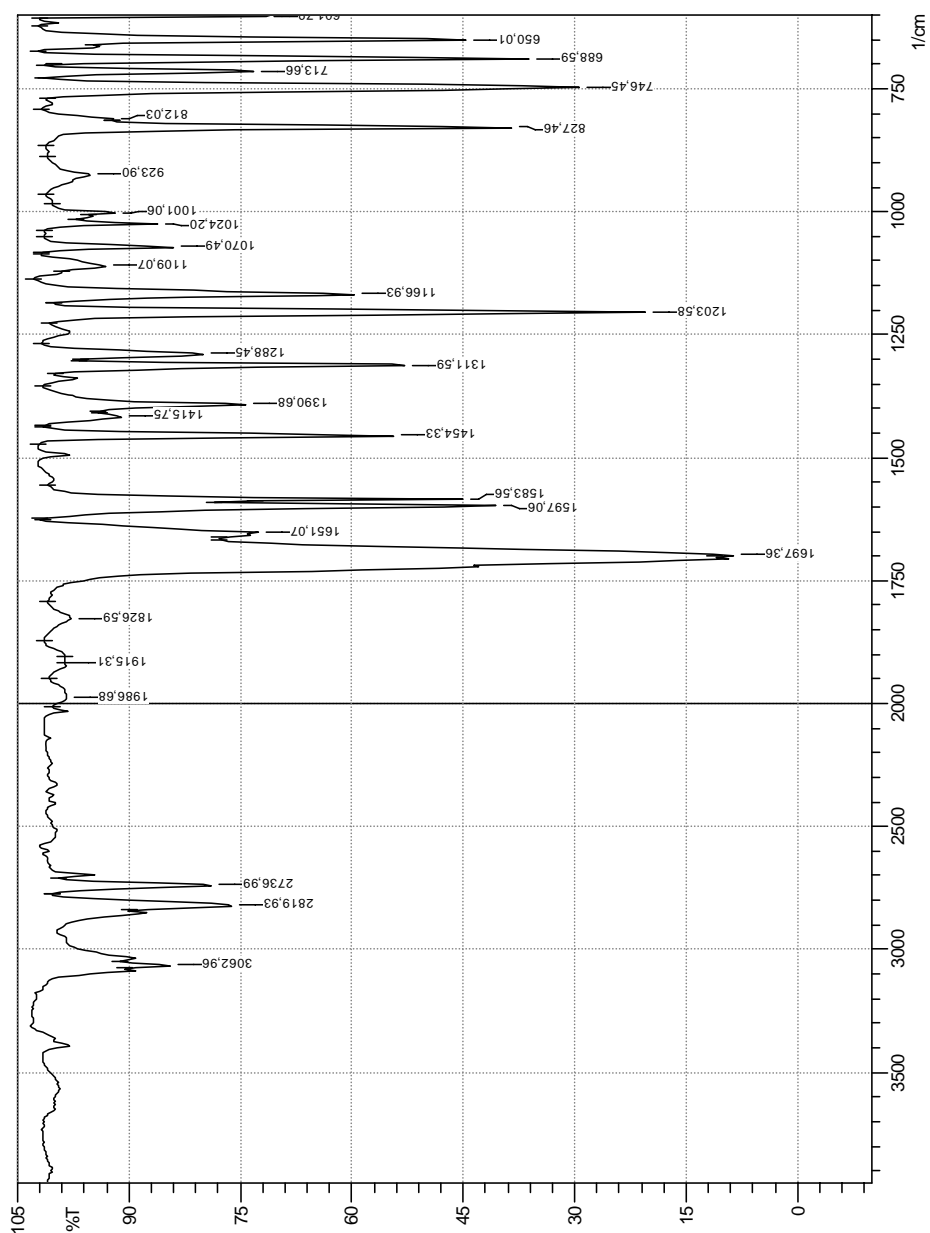


Fig. 4: Espectro IR de benzaldehído

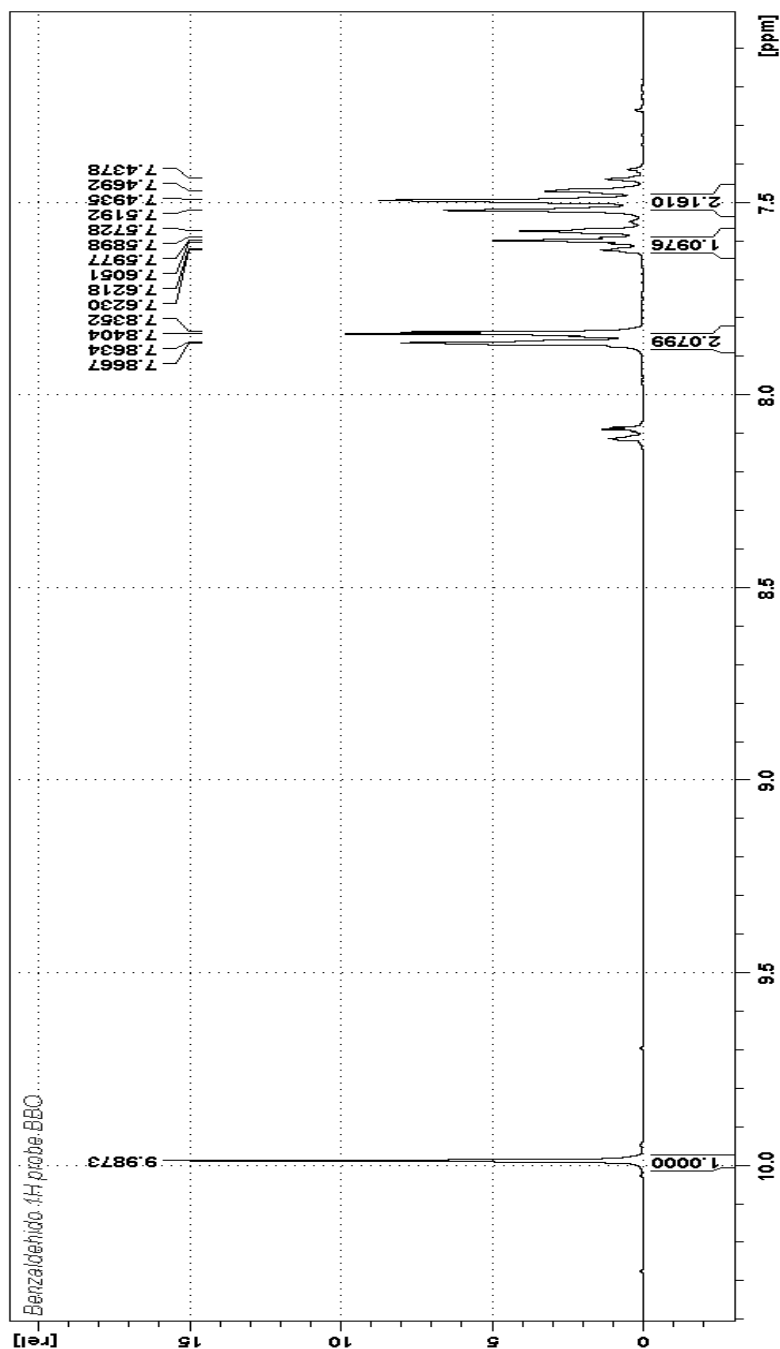


Fig. 5: Espectro RMN-<sup>1</sup>H de benzaldehído

La formación de los productos obtenidos en cada caso puede corroborarse por el análisis de los espectros de IR y RMN-<sup>1</sup>H que se muestran a continuación (Figuras 6-9).

Benzaldehído: IR (film sobre NaCl) cm<sup>-1</sup>: 3062 (m, estiramiento =C-H); 2820 y 2737 (m, estiramiento C-H de aldehído); 1697 (i., estiramiento C=O, aldehído); 745 (m, flexión C-H aromático monosustituído). RMN- <sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>, 300,13 MHz) δ (ppm): 9,99 (s, 1H, C(O)H), 7,85 (dd, 2H, H-2, H-6 ), 7,62-7,57 (m, 1H, H-4), 7,51- 7.43 (m, 2H, H-3, H-5 ).

2,6-dibenciliden-ciclohexanona: IR (film sobre NaCl) cm<sup>-1</sup>: 3019 (d, estiramiento =C-H), 2957 (m, estiramiento C-H); 1667 (i, estiramiento C=O, cetona α, β-insaturada); 1604 (m, estiramiento C=C), 770 (m, flexión C-H aromático monosustituído). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300,13 MHz) δ (ppm): 7,80 (s, 2H, vinílicos), 7,49-7,31 (m, 10H, aromáticos), 2,94 (c, 4H, CH<sub>2</sub>-3 y CH<sub>2</sub>-5), 1,82 (q, 2H, CH<sub>2</sub>-4).

4-fenil-4-hidroxi-butanona: IR (film sobre NaCl) cm<sup>-1</sup>: 3397 (i. ancha, estiramiento O-H); 2914 (m, estiramiento C-H); 1705 (i., estiramiento C=O, cetona); 1163 (m, estiramiento C-O), 754 (m, flexión C-H aromático monosustituído). RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300,13 MHz) δ(ppm): 7,36-7,29 (m, 5H, aromáticos), 5,16 (m, 1H, CH), 3,28 (d, 1H, OH), 2,88- 2,83(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

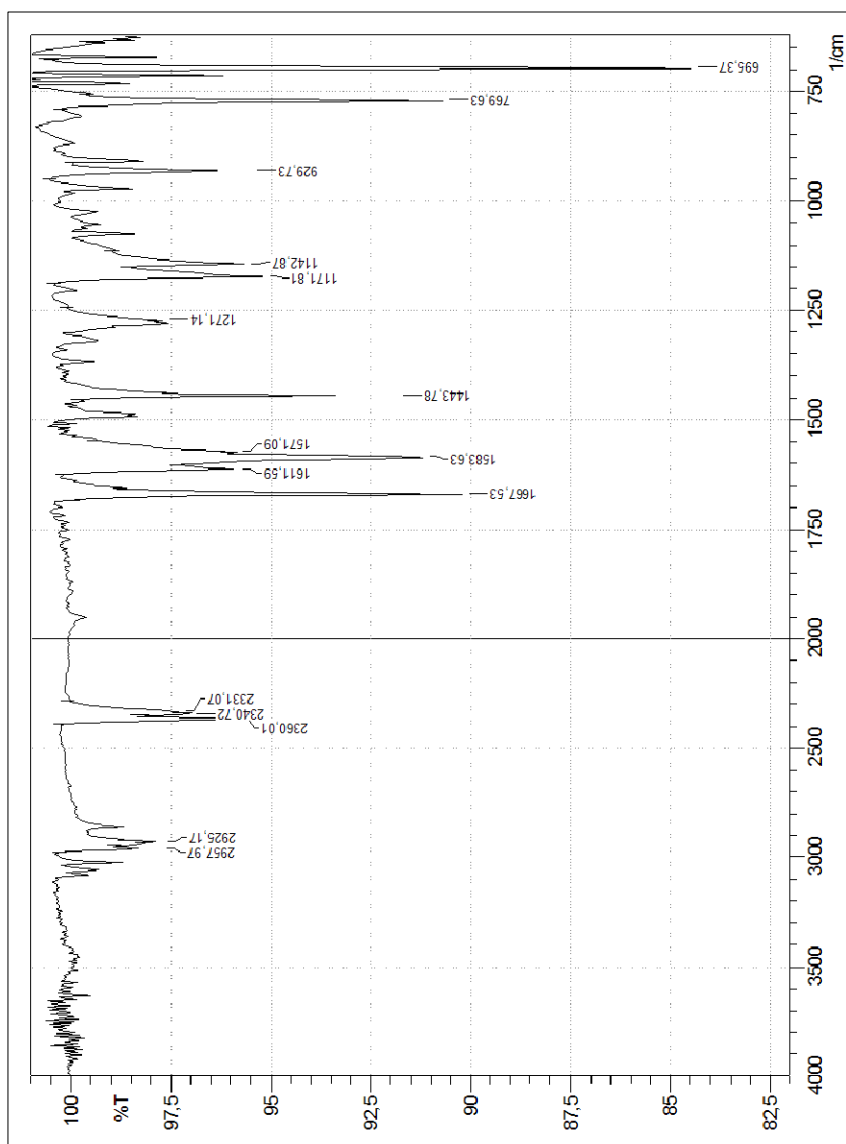


Fig. 6: Espectro IR de dibenzalciclohexanona



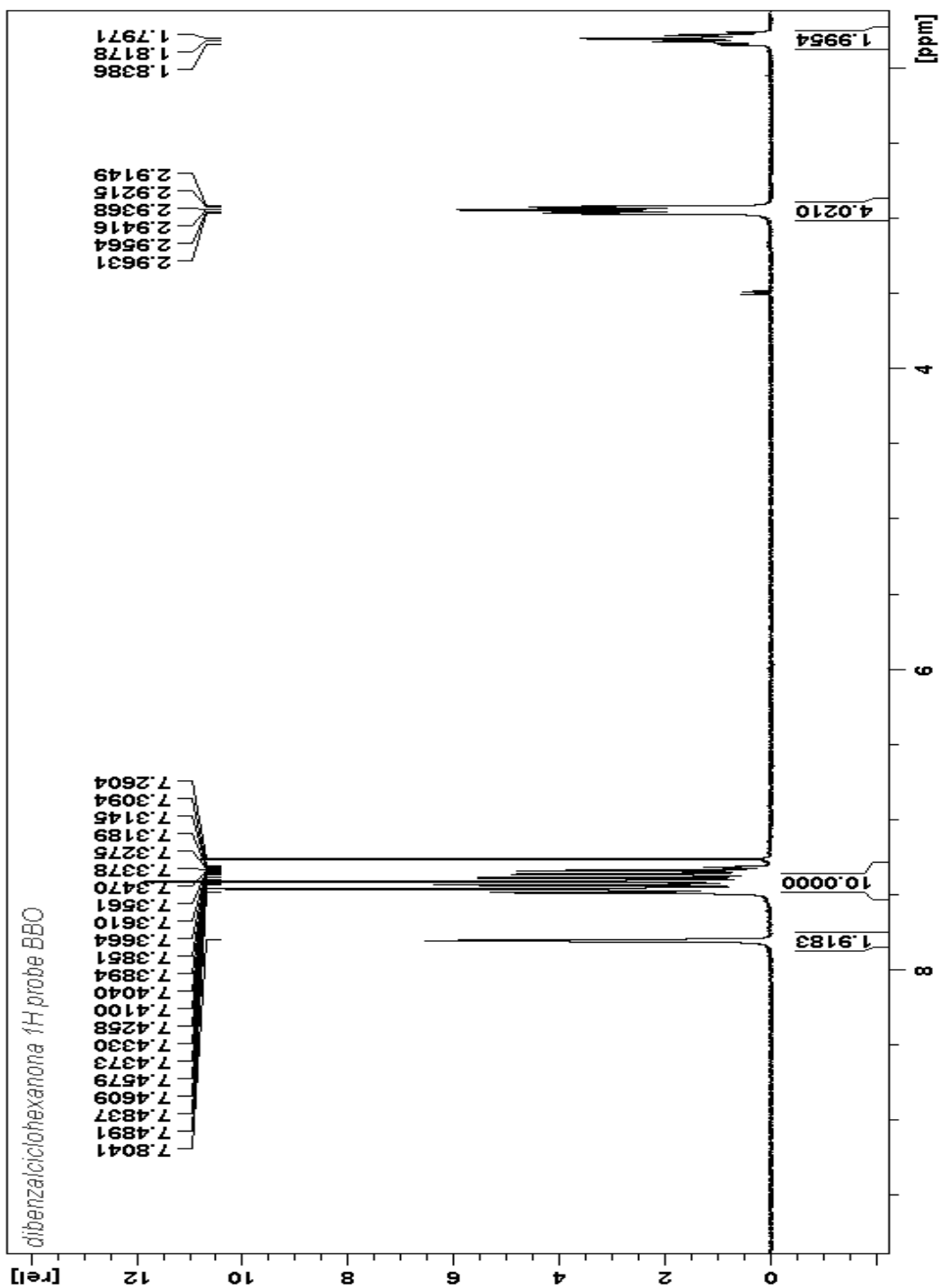


Fig. 7: Espectro RMN-1H de dibenzal-ciclohexanona

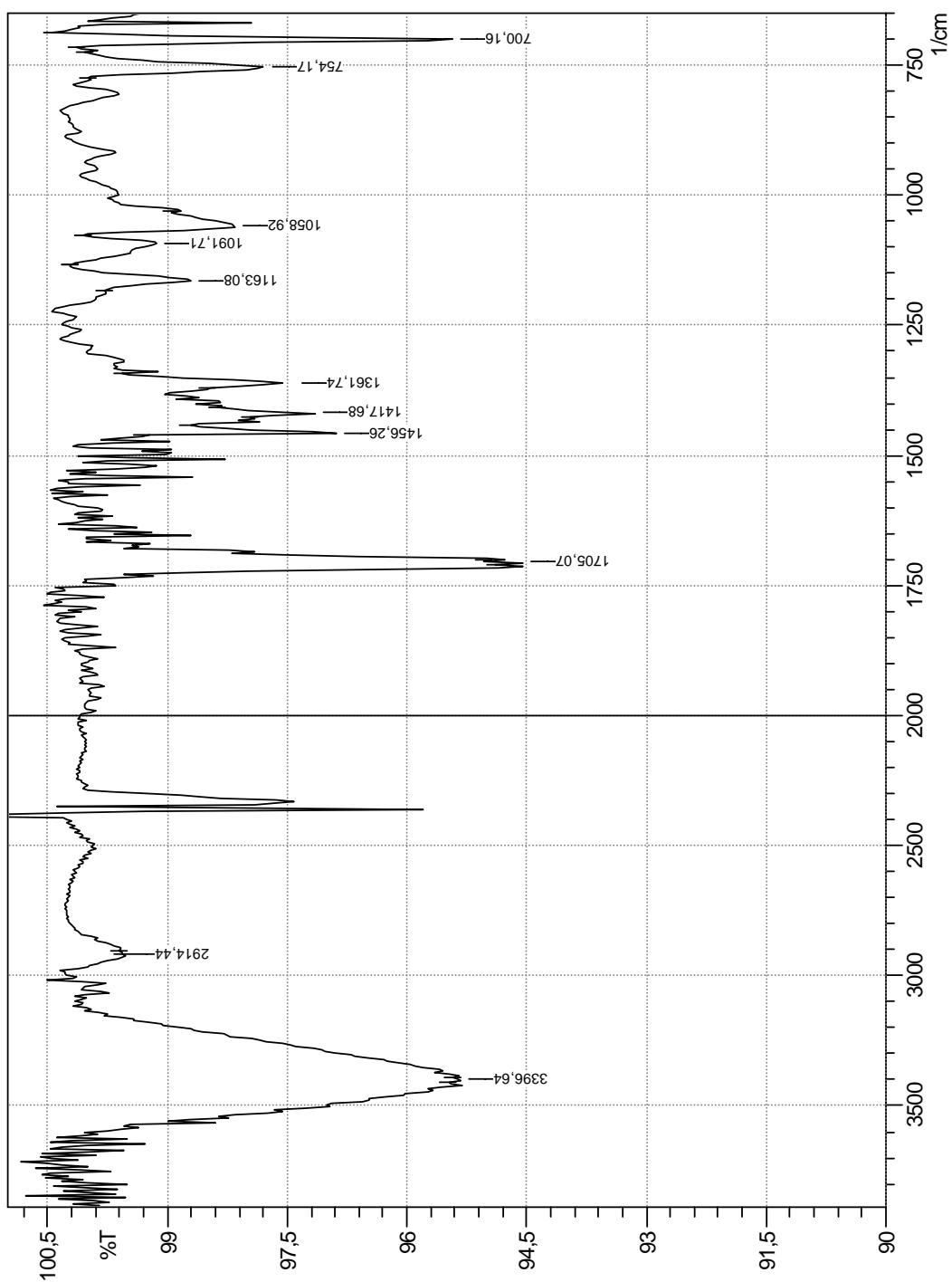
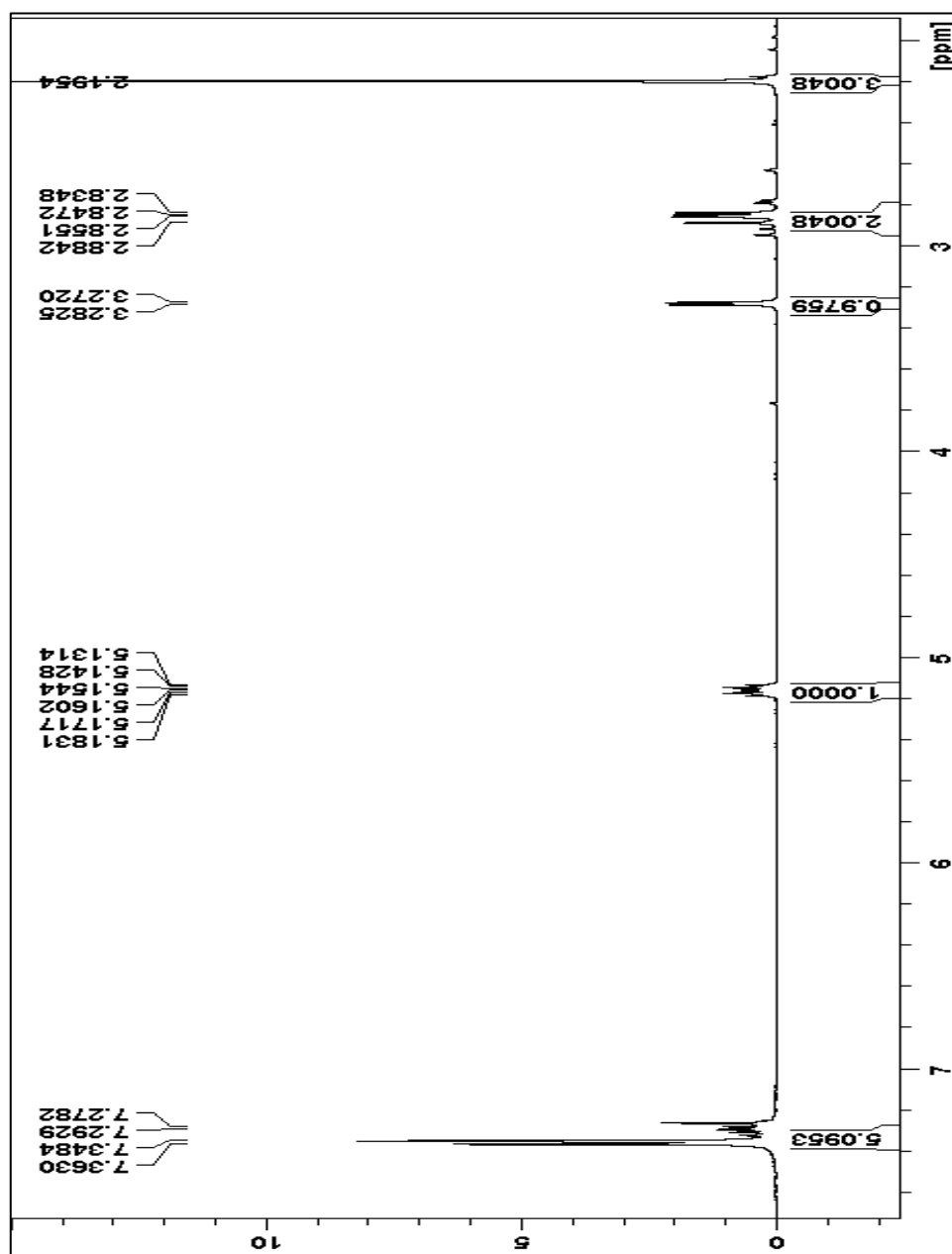


Fig. 8: Espectro IR de 4-fenil-4-hidroxiutanona

Fig. 9: Espectro RMN-<sup>1</sup>H de 4-fenil-4-hidroxi butanona

## CONCLUSIONES

La reacción de condensación aldólica sobre soporte sólido con benzaldehído se llevó a cabo utilizando acetona y ciclohexanona. Cada reacción da un producto diferente ya que la relación molar utilizada entre la acetona y el benzaldehído es de 1:1.03 obteniéndose la  $\beta$ -hidroxi cetona correspondiente, mientras que la estequiometría de la reacción entre ciclohexanona y benzaldehído, que es de 1:2.03, permitió la obtención de

dibenzal ciclohexanona como producto. En ambos casos el mecanismo de reacción es el mismo; sin embargo la etapa de eliminación sólo se observa en la reacción de benzaldehído con ciclohexanona.

Esta metodología simple y eficiente, que se experimentó en grupos de alumnos de segundo año de esta Facultad, permite la integración de los temas aldehídos, cetonas y enolatos aprendidos anteriormente, en consonancia con espectroscopía IR y RMN-<sup>1</sup>H en una dada transformación química.

La alternativa planteada, también le propone al alumno el desarrollo de reacciones en microescala (versión sobre soporte sólido), su parangón con la macroescala (metodología tradicional) y el análisis de los cuidados y beneficios de una y otra metodología.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los alumnos de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario (UNR).

## REFERENCIAS

Bickerstaff, G.F. (1997); *Immobilization of Enzymes and Cells (Methods in Biotechnology)*. New Jersey, Humana Press Inc. 367p.

Hacon, J.; Morris, A.; Johnston, M.J.; Shanahan, S.E.; Barker, M.D.; Inglis, G.G.A.; Macdonald, S.J.F. (2007); *Carbon—Carbon Bond Forming Reactions with Substrates Absorbed Non-Covalently on a Cellulose Chromatography Paper Support*. Chem. Commun.: 28(24), 625-627.

Hawbecker, B.L.; Kurtz, D.W.; Putnam, T.D.; Ahlers, P.A.; Gerber, G.D. (1978); *Aldol condensation: A simple teaching model for organic laboratory*. J. Chem. Educ.: 55(8), 540.

Mukhopadhyay, B.; Cura, P.; Kartha, K.P.R.; Botting, C.H.; Field, R.A. (2005a); *Glycosylation with in situ separation: carbohydrate chemistry on a TLC plate*. Org. Biomol. Chem.: 3(19), 3468-3470.

Mukhopadhyay, B.; Maurer, S.V.; Rudolph, N.; van Well, R.M.; Russell D.A.; Field, R.A. (2005b); *From solution phase to 'on-column': trichloroacetimidate-based glycosylation promoted by perchloric acid-silica*. J. Org. Chem.: 70(22), 9059-9062.

Shanahan, S.E.; Byrne, D.D.; Inglis, G.G.A.; Alum, M.; Macdonald, S.J.F. (2002); *The use of cellulose (chromatography paper) as a cheap, versatile and non-covalent support for organic molecules during multi-step synthesis*. Chem. Commun.: 21, 2554-2555.

Touchstone, J.C. (1992); *Practice of Thin Layer Chromatography*. 3<sup>th</sup> Edition. New York. Ed. John Wiley. 377p.