

SÍNTESIS ESPECÍFICAS DE ETER BENZHIDRILO,
ARILDIFENILMETANOS Y ÉSTERES
DIFENILMETILOS POR DESHIDRATACIÓN
CATALIZADA POR ÁCIDO DEL BENZHIDROL

*Rodrigo Paredes C.
Fernando Agudelo
Departamento de Química
Universidad del Valle*

Resumen

Se presentan métodos sintéticos específicos para la preparación de éter benzhidrido, arildifenilmetanos y ésteres difenilmetilos por deshidratación catalizada por ácido del benzhidrol bajo condiciones controladas. El grupo difenilmetilo es un importante grupo protector de ácidos carboxílicos y su introducción por nuestro método es más ventajosa que por el método tradicional.

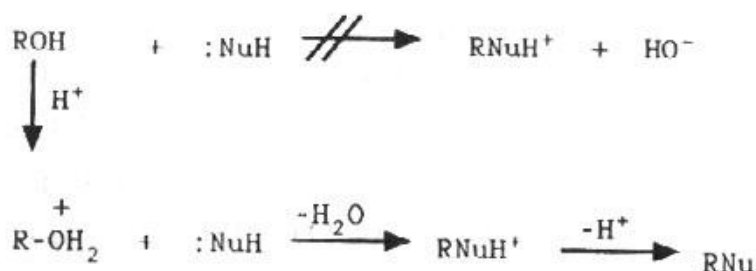
Abstract

Specific synthetic methods are presented for benzhydryl ether, aryldiphenylmethanes and diphenylmethyl esters by acid-catalyzed dehydration of benzhydrol under controlled conditions. The diphenylmethyl group is an important carboxylic acid protecting group whose introduction is facilitated by our procedure.

Introducción

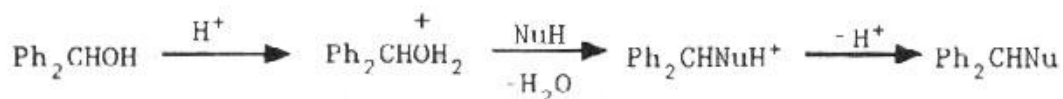
Los alcoholes son los precursores de una amplia gama de productos en los cuales el grupo *OH* se ha reemplazado por algún otro grupo. Sin embargo, la salida de *OH* no ocurre directamente del alcohol en sí puesto que el

ión HO^- es muy mal grupo saliente y en la mayoría de los casos no es desplazado de un carbono con hibridación sp^3 por otros nucleófilos. La protonación del alcohol mejora muchísimo la habilidad de salir puesto que el agua es un grupo saliente tan bueno como el ión bromuro Br^- [1].



$:NuH =$ compuesto nucleofílico

Es razonable que en el benzhidrol, en medio ácido, el grupo OII pueda ser reemplazado por otros grupos para originar varios productos como el éter benzhidrido, ésteres difenilmetilos y arildifenilmetanos.



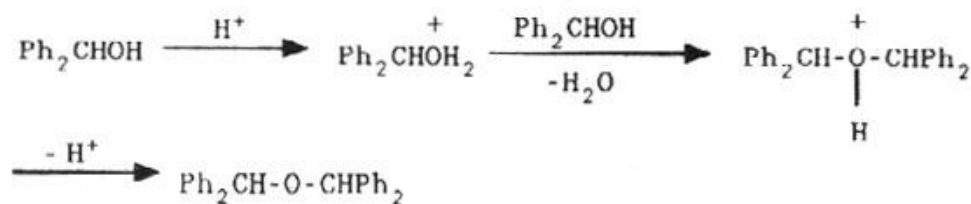
$NuH =$ compuesto nucleofílico = Ph_2CHOH , R_1CO_2H , $C_6H_5-R_2$ Ph_2C'
 $HNu = Ph_2CHOCHPh_2$, $Ph_2C'HOOCR_1$, $Ph_2C'HC_6H_4-R_2$ (orto y para); $R_1 =$ grupo alquilo o arilo, $R_2 =$ grupo activante

El objetivo de este trabajo fue investigar la anterior reacción y ver si bajo condiciones controladas era posible la síntesis específica de cada uno de los productos.

Resultados y Discusión

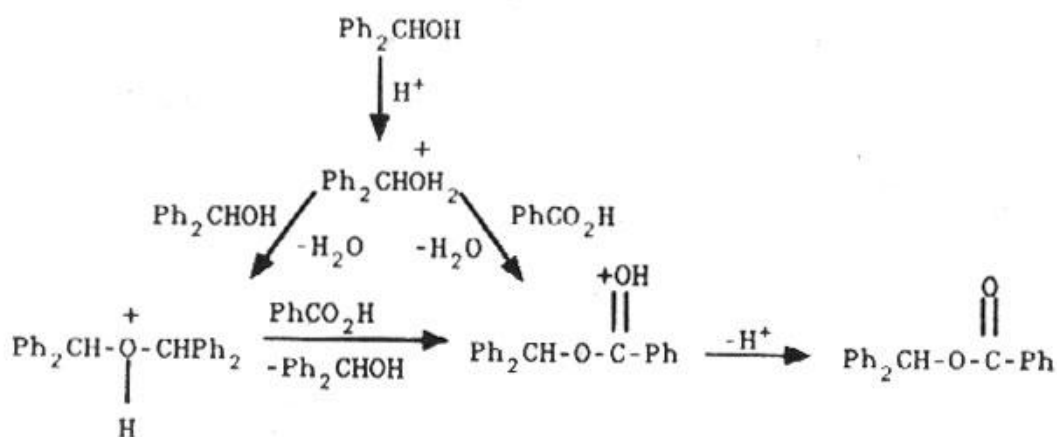
La remoción del agua producida en una reacción orgánica puede hacerse convenientemente por destilación azeotrópica utilizando un solvente apropiado como benceno o tolueno y una trampa de Dean-Stark. Cuando se refluyó una solución bencénica de benzhidrol y una pequeña cantidad de ácido paratoluensulfónico bajo una trampa de Dean-Stark hasta que no

salió más agua y luego se purificó el producto de la reacción, se encontró que éste correspondió a éter benzhidrido formado en 67% de rendimiento. En el esquema 1 se describe como creemos que ocurrió la formación de este ester.



Esquema 1

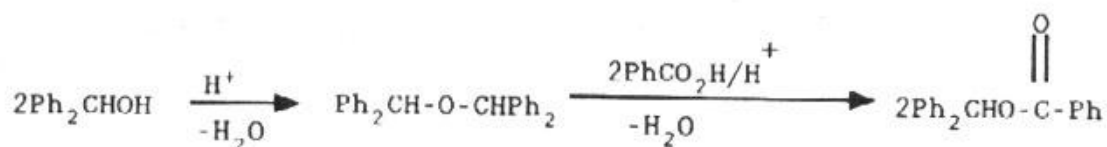
Cuando se reflujo una solución bencénica equimolar de benzhidrol y ácido benzóico y una pequeña cantidad de ácido paratoluensulfónico bajo una trampa de Dean-Stark hasta que no salió más agua y luego se purificó el producto de la reacción, se encontró que éste correspondió a benzoato de difenilmetilo formado en 72% de rendimiento. El progreso de la reacción se siguió por $^1\text{H RMN}$ encontrándose que al comienzo a medida que se consumía el benzhidrol se iba formando benzoato de benzhidrido y éter benzhidrido. Posteriormente cuando el benzhidrol se consumió, el éter comenzó a consumirse por la formación de más benzoato de benzhidrido. En el esquema 2 se describe como creemos que ocurrió la formación de este ester.



Esquema 2

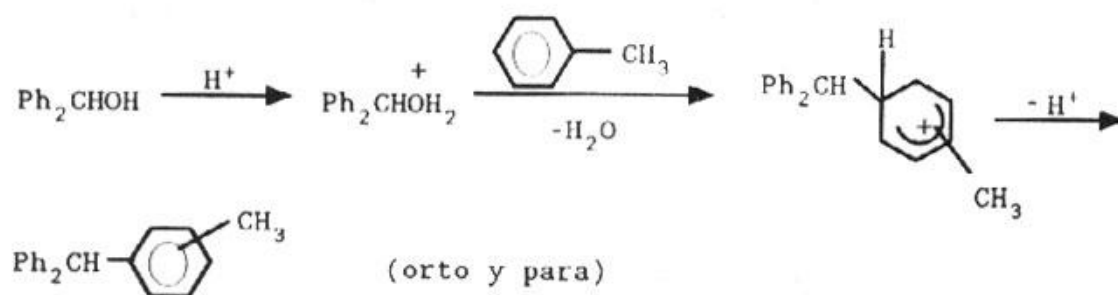
En el esquema 3 se ilustra cómo la sucesiva remoción de agua fuerza a que

la reacción se desplace hacia la formación del ester.



Esquema 3

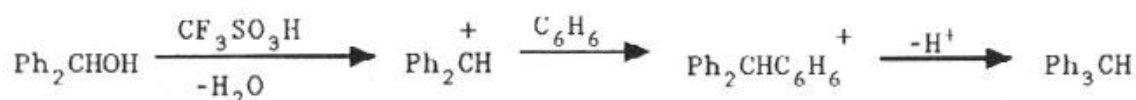
Cuando se disolvió benzhidrol y un exceso de ácido p toluensulfónico en tolueno y la solución se reflujo bajo una trampa de Dean-Stark hasta que no salió más agua y luego se separó el producto de la reacción, se encontró que éste correspondió a una mezcla de orto y para tolildifenilmetano (1 : 4) formados en 92% de rendimiento. Cuando en la anterior reacción sólo se utilizó una cantidad pequeña del ácido paratoluensulfónico, se encontró que el único producto formado correspondió al éter benzhidrilo. Es claro que al utilizar exceso de ácido paratoluensulfónico, cuando la mayoría de las moléculas del benzhidrol están protonadas, se evita la reacción de formación del éter ya que éstas no pueden actuar como nucleófilos sobre otras moléculas de benzhidrol protonadas. En este caso es el solvente el que efectúa el ataque nucleofílico para conducir a la formación de orto y para tolildifenilmetano (esquema 4).



Esquema 4

Cuando en la reacción donde se utilizó exceso de ácido paratoluensulfónico se reemplazó el tolueno por benceno y se siguió el mismo procedimiento, se observó que no ocurrió reacción puesto que al final el benzhidrol se recuperó intacto. En este caso es claro que el benceno, al carecer de grupos activantes, no tiene la nucleofilicidad requerida para reaccionar con

las moléculas de benzhidrol protonadas para generar el complejo σ intermedio conducente a la formación del trifenilmetano. Este compuesto sí se formó cuando el benzhidrol disuelto en un medio superácido (ácido trifluorometansulfónico) se trató con benceno [2]. En este medio se generan cationes difenilmetanos libres y como la electrofilicidad en sus carbonos centrales es lo suficientemente alta, la reacción con el benceno ya es posible [2].



En nuestros medios de reacción, considerando el bajo poder ionizante del benceno y del tolueno, no se forman carbocationes difenilmetilos libres.

El proceso sintético utilizado en la preparación del benzoato de benzhidrilo se puede generalizar a otros ácidos carboxílicos para preparar sus ésteres difenilmetilos. Estos ésteres tradicionalmente se preparaban por reacción entre difenildiazometano y los respectivos ácidos carboxílicos ([3], [4], [5]). El grupo difenilmetilo es un importante grupo protector de ácidos carboxílicos [6] cuya introducción se facilita por nuestro método.

El proceso sintético utilizado en la preparación de tolildifenilmetano se puede generalizar a otros arildifenilmetanos en los cuales el arilo posea grupos activantes diferentes al metilo tales como el grupo isopropilo o el grupo metoxilo.

Parte Experimental

Los espectros de $^1\text{H RMN}$ se tomaron en un espectrómetro Jeol EX90. Los espectros de IR en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 710A. Los puntos de fusión son no corregidos.

1. Síntesis del éter benzhidrilo

En un balón del fondo redondo equipado con una columna Vigreux, una trampa de Dean-Stark y un condensador de reflujo se colocó 4,60 g de benzhidrol (0,0250 mol) 0,20 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,0011 mol) y 30 mL de benceno seco. La mezcla se calentó a reflujo y se dejó a reflujo suave por dos horas después de las cuales ya no se

producía más agua. A la solución bencénica se le removió el benceno al vacío en un evaporador rotatorio. El residuo se solidificó al enfriarse y luego se recristalizó dos veces de etanol de 95%. Se obtuvo 2,95 g de éter benzhidrilo (67% de rendimiento): p.f. 107–108°C (lit. [7] 108–109°C); IR (Nujol) 1590 d, 1330 m, 1280 m, 1180 m, 1070 m, 1040 f, 1020 f, 915 m, 730 f, 690 f cm^{-1} ; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,3 (m, 20H), 5,4 (s, 2H).

2. Síntesis de benzoato de benzhidrilo

Se siguió el mismo procedimiento del experimento 1 pero en este caso se agregó 3,05 g de ácido benzoico (0,0250 mol) a la mezcla reaccionante. El progreso de la reacción se siguió sacando pequeñas alícuotas de la solución reaccionante y tomándoles espectros de 1H RMN. Al comienzo se ve un singlete grande a δ 5,7 ($Ph_2C\bar{H}OH$), un singlete pequeño a δ 5,4 ($Ph_2C\bar{H}OC\bar{H}Ph_2$) y una multipleta pequeña a δ 8,1 (hidrógenos orto al carbonilo del benzoato de benzhidrilo). A medida que transcurre la reacción el primer singlete se hace cada vez menor y las otras dos señales se hacen cada vez más grandes. Posteriormente el singlete a δ 5,7 desaparece y de aquí en adelante se observa que el singlete a δ 5,4 empieza a disminuir de tamaño y el multiplete a δ 8,1 a aumentar de tamaño. Después de 6 horas de reflujo el singlete se ha reducido notoriamente mientras el multiplete ha aumentado su tamaño. La relación de integraciones permite determinar la composición molar de la mezcla de productos.

$$\frac{\text{moles ester}}{\text{moles éter}} = \frac{4,38}{1,00} \quad \% \text{ ester} = \frac{4,38}{5,38} \times 100 = 81,4$$

Después de 6 horas de reflujo la mezcla reaccionante se dejó enfriar y la solución bencénica se extrajo con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10% para remover los ácidos. La capa bencénica se separó y se secó con $MgSO_4$ anhidro para luego remover el benceno al vacío en un evaporador rotatorio. El residuo se solidificó al enfriarse y luego se recristalizó dos veces de etanol-agua. Se obtuvo 5,20 g de benzoato de benzhidrilo (72% de rendimiento): p.f. 86–88°C (lit. [8] 88°C); IR (Nujol) 1700 f, 1600 d, 1580 d, 1320 m, 1270 f, 1180 m, 1110 f, 1070 m, 1020 m, 970 m, 750 m, 710 f cm^{-1} . 1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,1 (m, 2H), 7,1–7,7 (m, 14H). El desplazamiento químico calculado para el hidrógeno metínico del benzoato de benzhidrol es δ 7,64 [9].

Cuando se utilizó tolueno en vez de benceno en la anterior reacción se obtuvo el mismo resultado.

3. Síntesis de isobutirato de benzhidrilo

Un procedimiento análogo al anterior se sigue para la preparación de ésteres defuilmtilos de otros ácidos carboxílicos. Por ejemplo, para la preparación de isobutirato de benzhidrilo se utilizó 2,30 g de benzhidrol (0,0125 mol), 4,75 g de ácido isobutírico (0,0528 mol), 0,20 g de ácido p-toluensulfónico y 25 mL de benceno. La mezcla reaccionante se refluyó por seis horas y luego se siguió el mismo procedimiento anterior en el aislamiento del ester. Se obtuvo 3,06 g (96% de rendimiento) de isobutirato de benzhidrilo : 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,3 (m, 10H), 6,85 (s, 1H), 2,65 (hepteta, 1H), 1,2 (d, 6H).

4. Síntesis de tolildifenilmetano

Se siguió el mismo procedimiento que para el experimento 1 pero ahora se utilizó tolueno en vez de benceno y se utilizó 4,75 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,0250 mol). La solución toluénica final se extrajo con solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10% para remover el ácido p-toluensulfónico. Luego la solución se secó con $MgSO_4$ anhidro y se evaporó el tolueno al vacío utilizando un evaporador rotatorio. Se obtuvo 5,95 g de un aceite el cual se identificó como una mezcla de orto y para tolildifenilmetano (92% de rendimiento) con base en los espectros de 1H RMN e IR : 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,1 (m, 14H), 5,6 y 5,45 (singletes, 1H), 2,3 y 2,2 (singletes, 3H) El desplazamiento químico calculado para el hidrógeno metínico del tolildifenilmetano es δ 5,4 [9]. IR (película) 3100 d, 3070 d, 3040 d, 2940 d, 1600 d, 1500 m, 1475 m, 1440 m, 1070 d, 1020 d, 820 d, 785 d, 765 d, 730 f, 690 f cm^{-1} .

La posibilidad de que el producto pudiera ser p-toluensulfonato de benzhidrilo se descarta con base en el espectro de IR y en el desplazamiento químico del hidrógeno metínico. En el IR los alquilarensulfonatos muestran fuertes bandas de absorción en las regiones 1372-1335 y 1195-1168 cm^{-1} [10] y nuestro producto no presenta estas bandas. El desplazamiento químico calculado para el hidrógeno metínico del p-toluensulfonato de benzhidrilo es δ 7,06 [11]. En el espectro de 1H RMN del producto el singlete a δ 2,3 integra 4 veces más que el singlete a δ 2,2. Si la primera señal se asigna al compuesto para y la segunda al compuesto orto, el producto de la reacción sería 80% de paratolilfenilmetano y 20% de ortotolildifenilmetano.

5. Síntesis de difenil-p-cumenilmetano y de difenil-p-anisilmetano

Un procedimiento análogo al anterior se sigue para la preparación de otros

arildifenilmetanos donde el arilo posee grupos activantes diferentes al metilo. Por ejemplo, en la preparación de difenil-p-cumenilmetano y de difenil-p-anisilmetano se tomó 4,60 g de benzhidrol (0,0250 mol), 4,76 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,0250 mol), 25 mL de cumeno o de anisol y 15 mL de benceno. La mezcla reaccionante se refluyó bajo la trampa de Dean-Stark durante 6 horas y luego de enfriarla se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso al 10% para remover el ácido p-toluensulfónico. La solución se secó con $MgSO_4$ anhidro y se removió los solventes al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice utilizando mezclas de CH_2Cl_2 y hexano en elución por gradientes. Para el difenil-p-cumenilmetano (80% de rendimiento) 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,25 (m, 14H), 5,57 (s, 1H), 2,6 (m, 1H), 1,2 (d, 6H). Para el difenil-p-anisilmetano (72% de rendimiento) 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,15 (m, 14H), 5,5 (s, 1H), 3,75 (s, 3H).

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo financiero de COLCIENCIAS a este trabajo.

Referencias

- [1] Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry*. Part A. 3a. ed.; Plenum, New York; p. 292, (1990).
- [2] Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 1862-1870, (1988).
- [3] Aboderin, A.A.; Delpierre, G.R.; Fruton, J.S. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 5469-5472, (1965).
- [4] Stelakatos, G.C.; Paganaou, A.; Zervas, L. *J. Chem. Soc., C.*, 1191-1199, (1966).
- [5] Haslam, E.; Haworth, R.D.; Makinson, G.K. *J. Chem. Soc. C.*, 5153-5156, (1961).
- [6] Greene, T.W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, pp. 173-174, (1981).
- [7] Huang, H.H., *J. Chem. Soc. C.*, 1435, (1969).

- [8] Shriner, R.L.; Fuson, R.C.; Curtin, D.Y.; Morrill, T.C. *The Systematic Identification of Organic Compounds*, 6th. ed., Wiley, New York, p. 537, (1980)
- [9] Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T.C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 4th ed. Wiley: New York, p. 225, (1981).
- [10] Ref. [9], p. 133.
- [11] Ref. [9], p. 223.