

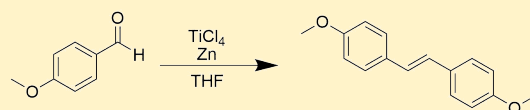
REACCIÓN DE McMURRY

Maria Fernanda Gaviria, Juan Barbosa [†]

Departamento de Química. [†] Departamento de Física. Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

ABSTRACT:

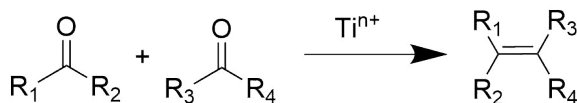
La preparación del (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno se llevó a cabo usando 4-metoxibenzaldehído, cloruro de titanio (IV) y zinc como agente reductor, en una reacción de McMurry, usando tetrahidrofurano como disolvente. La reacción tuvo una duración de 19 horas y un rendimiento superior al 8 %. La caracterización del producto se llevó a cabo usando ¹HRMN y ¹³CRMN.



INTRODUCCIÓN

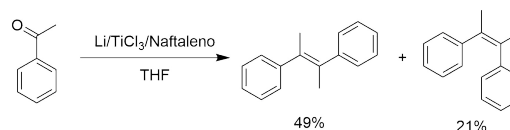
La reacción de McMurry fue publicada en 1974, por John E. McMurry. Si bien varios artículos fueron publicados en la década de los 70^{1,2} sobre reacciones de acoplamiento reductivo de carbonilos a alquenos usando especies de titanio con bajo estado de oxidación, fue McMurry el que hizo un estudio detallado de los alcances de la reacción³.

La reacción de McMurry es muy usada para la formación de alquenos a partir de aldehídos, siendo una ventaja importante la posibilidad de realizar acoplamientos intra e intermoleculares de aldehídos y cetonas en macrociclos^{3,4}. La reacción tiene lugar con varias especies de titanio, con estados de oxidación +2 y +3 producidos *in situ*, con un agente reductor. Una gran cantidad de agentes reductores han sido usados en la reacción de McMurry, ejemplos de estos son: Mg, Zn, LiAlH₄, LiBH₄, LiH, CaH₂³.



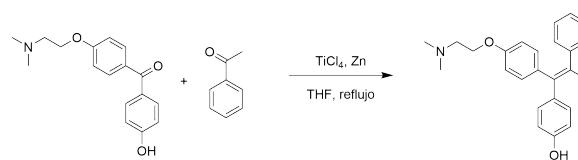
Esquema 1. Reacción general de McMurry. El estado de oxidación del titanio es $1 \leq n \leq 3$. R₁, R₃: alquil o aril, R₂, R₄: H, alquil o aril³.

Los alquenos producidos por este método suelen ser mayoritariamente *trans*, sin embargo existen casos donde se da el *cis*. El control de la estereoquímica en la reacción de McMurry es limitado por el tamaño de las moléculas reactivas^{5,3}.



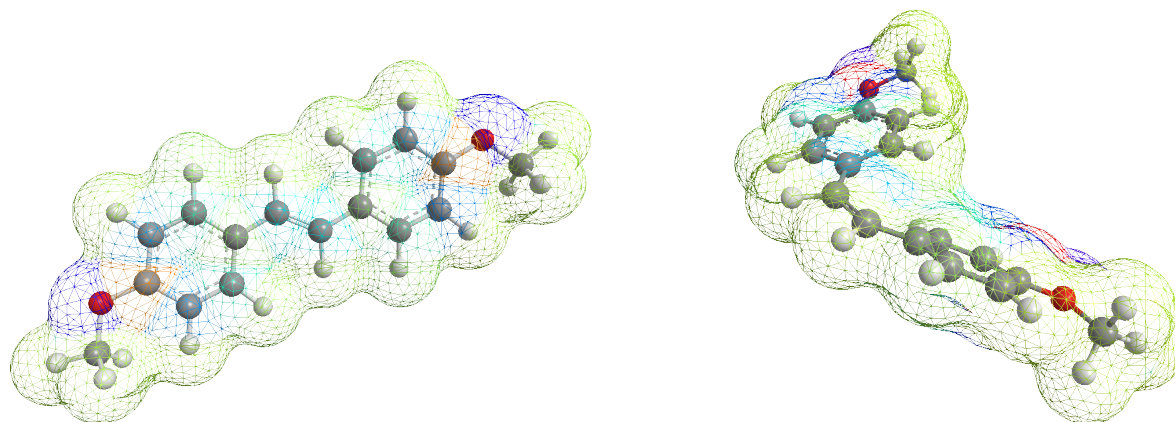
Esquema 2. La selectividad de la reacción está dada por el tamaño de la molécula^{5,3}.

Por otro lado la reacción funciona mejor en los casos donde el acoplamiento se da entre compuestos aromáticos³, sin embargo también ocurre con menor frecuencia en compuestos alifáticos⁵. Para que la reacción se lleve a cabo son necesarias altas temperaturas y tiempos prolongados para la desoxigenación de la molécula^{3,4}.



Esquema 3. Análogo al Tamoxifeno usando una reacción de McMurry⁷.

El Tamoxifeno es un medicamento conocido por su actividad con el modulador selectivo de los receptores estrogénicos, un compuesto que inhibe la acción de los estrógenos en ciertos tejidos, mientras la simula en otros. Ampliamente usado para el tratamiento y prevención del cáncer de mama, este medicamento cuenta con algunos análogos en donde se modifican los sustituyentes, un ejemplo de estos se muestra como producto en el **Esquema 3**, el cual se obtiene usando una reacción de McMurry en la etapa final de la síntesis, siendo el *Z* el único isómero formado⁷.



(a) *(E)*-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno, $E = 12,1013$ kcal/mol. (b) *(Z)*-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno, $E = 23,4982$ kcal/mol. **Figura 1.** Estereoquímica de los posibles productos de la reacción de McMurry. El color viene de la densidad de carga: azul para los valores mínimos y rojo para valores máximos. La energía es calculada usando un algoritmo de segunda generación de *Mining-Minima* (MM2)⁶.

■ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

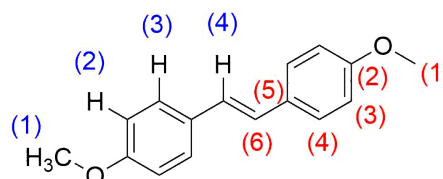
La masa del producto obtenido es de 0.1222 g, la relación estequiométrica entre el *p*-metoxibenzaldehído con el *(E)*-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno es 2:1, lo anterior junto con la cantidad de *p*-metoxibenzaldehído usado implica un 20.3 % de recuperación. Sin embargo lo anterior supone dos cosas: tan que el reactivo de partida como el producto obtenido se encuentran puros. Ambas de estas suposiciones se presumen falsas, la primera porque el aldehído no fue destilado, por lo cual es posible que existan trazas del ácido en el mismo. Lo anterior no se puede confirmar con los espectros de RMN porque el ácido pudo haber sido arrastrado en la solución acuosa al momento de realizar la extracción líquido líquido. Por el otro lado el espectro de RMN muestra varias señales adicionales a las de la muestra, lo cual de entrada implica que no es un producto puro. La cuantificación de los contaminantes tiene un efecto negativo sobre el porcentaje de recuperación, es decir lo disminuye. Por el contrario la contaminación en el reactivo de partida tiene un efecto positivo sobre el porcentaje, dado que los dos efectos son contrarios, no es posible acotar el porcentaje de recuperación, sin determinar la magnitud de uno de ellos.

La cuantificación de los contaminantes en el producto se realiza usando las siguientes ecuaciones:

$$R_{(p,i)} = \left(\frac{n_H^{(p)}}{I_H^{(p)}} \right) \left(\frac{I_H^{(i)}}{n_H^{(i)}} \right) \quad (1)$$

Donde $R_{(p,i)}$ es la relación producto impureza, esto es el número de moléculas de una impureza por cada molécula de producto. $n^{(p)}$ corresponde con el número de hidrógenos integrados en el producto, $I^{(p)}$ el valor de la integral en el ¹HRMN.

$$C_{rel} = \frac{R_{(p,i)} PM_i}{\sum_{j=1}^N R_{(p,j)} PM_j} \quad (2)$$



Esquema 4. Asignación de señales de RMN, en azul se enumeran los protones y en rojo los carbonos.

Donde C_{rel} es la cantidad relativa en masa del compuesto i en la muestra, PM_j es el peso molecular del compuesto j , y N el número de compuestos identificados.

Tabla 1. Cuantificación de los contaminantes. Las señal usada para el THF está en 3.75 ppm⁸, y para el C₁₆H₁₈O₄ la señal de los metoxis en 3.78 ppm.

Compuesto	n_H	I_H	$R_{(p,j)} PM_j$	C_{rel}
THF	2	7.98	276.49	0.46
C ₁₆ H ₁₈ O ₄	6	0.29	79.96	0.13

La concentración del compuesto de interés en la muestra es de 41 %. Por lo cual considerando el efecto de las impurezas se calcula un porcentaje de recuperación del 8 %, sin embargo como se discutió anteriormente al considerar impurezas en el reactivo de partida el porcentaje de recuperación sera mayor o igual al 8 %. Como se observa en la [Tabla 1](#) existe una gran cantidad de THF en la muestra, por esta razón se recomienda cambiar el disolvente usado en la extracción líquido líquido de menor polaridad.

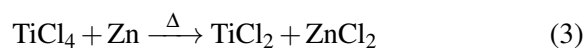
Para la identificación del producto se tiene en cuenta la simetría de la molécula, en la muestra existen cuatro ambientes químicos distintos para los protones. El ambiente más protegido corresponde con el del grupo metoxi (1), para el cual se observa una señal singlete que integra para 6 hidrógenos a 3.79 ppm. A campo más bajo, en 6.83 ppm, se encuentra la señal de los hidrógenos vinílicos, estos están más desprotegidos que un enlace doble común por la cercanía a los grupos fenilo (4). Tanto el grupo vinilo como metoxi constituyen grupos activantes, sin embargo el oxígeno introduce más carga al anillo en las posiciones *orto* y *para* al metoxi, por esta razón los protones en las posiciones (2) se encuentran a 6.95 ppm, mientras que la señal (3) aparece en 7.11, ambas señales corresponden a dobletes en la región aromática y cada una integra para cuatro hidrógenos.

En el caso de los carbonos existen seis ambientes químicos, el más protegido corresponde con el carbono del metoxi (55.27 ppm)(1), seguido de los carbonos *para* al metoxi (113.94 ppm)(3), los carbonos vinílicos siguen a campo más bajo (128.47 ppm)(6), después se encuentran las señales de los carbonos *meta* al metoxi junto con el carbono cuaternario del enlace vinil-benceno (130.16 ppm)(4,5). El carbono más desprotegido corresponde con el carbono (158.98 ppm)(2) a el cual la electronegatividad del oxígeno le reduce la densidad de carga. Las señales de RMN corresponden con las reportadas en la literatura⁹.

El experimento de DEPT-135 confirma la identidad de los carbonos, dado que los carbonos (5) y (2) no son visibles, el resto aparecen con el mismo desplazamiento y con intensidades positivas, propias de carbonos primarios y terciarios.

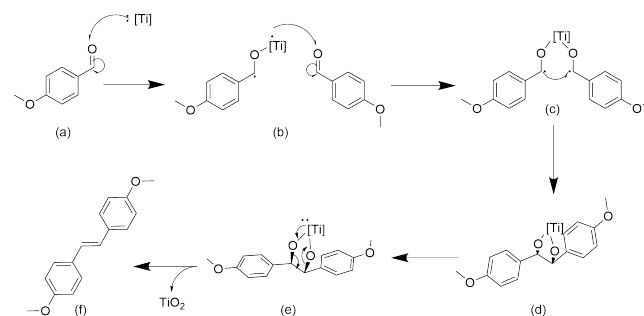
Respecto a la reacción, la misma se lleva a cabo en tetrahidrofurano por dos razones: la primera es que el cloruro de titanio (IV) es soluble en THF, y por otro lado este disolvente no se reduce por las condiciones de la reacción¹⁰. El primer paso de la reacción corresponde con la reducción del titanio (IV) en presencia de zinc

(Ecuación 3), lo cual se realiza en reflujo por una hora.



La segunda parte de la reacción mecanísticamente se divide en dos etapas. La primera es la formación del pinacol seguida de la desoxigenación del mismo. Aquí se discuten dos posibles mecanismos para la reacción de acoplamiento.

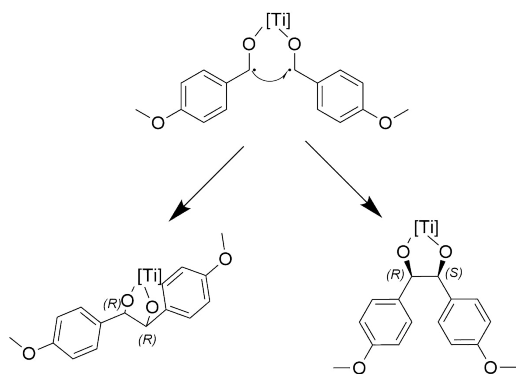
En el [Esquema 5](#) se muestra el primer mecanismo propuesto, una vez se adiciona el *p*-metoxibenzaldehído al medio de reacción un electrón de valencia del titanio ataca al oxígeno generando a su vez un radical sobre el carbono carbonílico (a). Posteriormente el radical de titanio ataca de forma análoga a otra molécula de aldehído (b). Luego tiene lugar la ciclación (c), en este punto dos posibles intermediarios se pueden formar dependiendo de la orientación de los ciclos.



Esquema 5. Primer mecanismo de reacción propuesto.

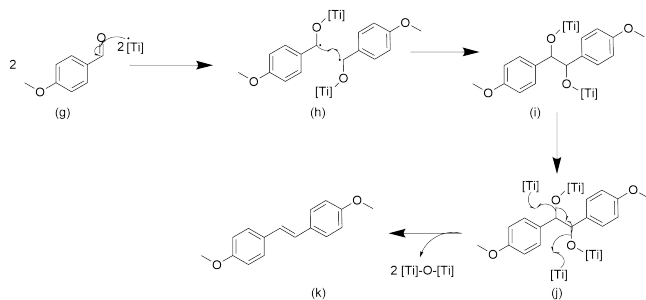
Teniendo en cuenta el volumen de los ciclos y las interacciones desfavorables que se tienen si ambos se encuentran muy cerca, la ciclación se da a manera de puente (*R, R*), esto porque la energía total de la molécula con estereoquímica (*R, R*) es cerca de la mitad de la de estereoquímica (*R, S*) ([Figura 1](#)). La información de la energía es particularmente útil teniendo en cuenta que los estados de transición y los productos de menor energía están favorecidos. La formación de un pinacol (**d**), da paso a la desoxigenación de la molécula, generando el producto de estereoquímica *E*¹⁰. Cabe mencionar que según este mecanismo, si el ciclo formado en el paso (c) tiene la estereoquímica (*R, S*) el producto final será el *Z* (energéticamente desfavorable).

El segundo mecanismo propuesto se presenta en el [Esquema 7](#), e involucra una relación estequiométrica titanio-producto (4:1). En este caso el ataque del titanio se da por aparte en dos moléculas de *p*-benzaldehído (g). Posteriormente tiene lugar el acoplamiento con los radicales, en este paso también es posible que se formen



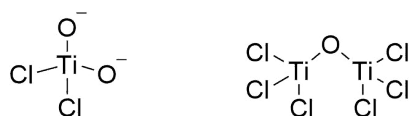
Esquema 6. Posibles formas en las que tiene lugar la ciclación.

los estereoisómeros (*R, R*) ó (*R, S*) análogo al [Esquema 6](#). Posteriormente tiene lugar la desoxigenación con la formación de un nuevo enlace titanio óxigeno sobre los dos oxígenos de la molécula, y la formación de un enlace π carbono-carbono (**j**)³.



Esquema 7. Segundo mecanismo de reacción propuesto³.

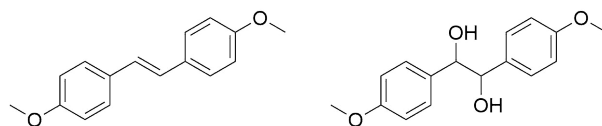
Es posible que ambos mecanismos ocurran en el medio de reacción, en función de las especies de titanio disponibles. Para el caso del titanio (II) o el titanio (0) el mecanismo preferente será el del [Esquema 5](#), mientras que el titanio (III) tenderá a seguir el mecanismo del [Esquema 7](#). En el caso del producto [Esquema 8a](#) el mismo puede ser reducido por el Zn presente en el medio para formar cloruro de zinc (II) y óxido de titanio (IV).



(a) Producto del Ti (II). **(b)** Producto del Ti (III).

Esquema 8. Complejos asociados a los mecanismos propuestos.

Ambos mecanismos propuestos son susceptibles al efecto del agua en la reacción, tanto los compuestos (**d**) como (**i**) en contacto con agua darán lugar a la formación del diol, compuesto que se muestra en el [Esquema 9b](#).



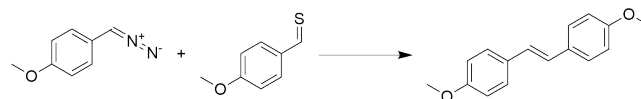
(a) (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno

(b) 1,2-Bis(4-metoxifenil)etano-1,2-diol

Esquema 9. Productos de la reacción.

La presencia del compuesto diólico se confirma por técnicas espectroscópicas, en donde se observan señales de hidrógeno en 3.75 ppm, 4.79 ppm, y 7.26 ppm, señales que se encuentran reportadas para el diol en la literatura¹¹. La información anterior indica que el THF no se encontraba completamente seco al momento de realizar la reacción, o bien existió una fuga en la atmósfera de la reacción.

La reacción de McMurry está relacionada con la reacción de Barton-Kellogg en la cual se efectúa un acomplamiento entre un diazocompuesto y una tioacetona o tionaldeído, dando lugar a un alqueno. Tanto la tioacetona como el diazocompuesto pueden ser obtenidos a partir de aldehídos y cetonas^{12,13,3}. Una ruta alterna para obtener el (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno usando la reacción de Barton-Kellogg implica el tratamiento del *p*-metoxibenzaldeído con hidrazina para producir la hidrazona con posterior oxidación para conseguir el 1-(diazometil)-4-metoxibenzeno, además de la obtención del 4-metoxibenzotialdeído.



Esquema 10. Obtención del (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno usando la reacción de Barton-Kellogg.

CONCLUSIONES

La preparación del (*E*)-1,2-bis(4-metoxifenil)eteno se realizó usando una reacción de McMurry, con un rendimiento superior o igual al 8 %. El rendimiento no pudo ser establecido con exactitud dado que se desconoce la pureza del reactivo de partida. Se realizaron estudios computacionales para la determinación de la energía de los compuestos *E* y *Z* para así sustentar la formación del

compuesto *E*. Se recomienda el uso de un disolvente de menor polaridad para mejorar la extracción líquido líquido y limitar el THF en el producto. Dos mecanismos de reacción fueron propuestos junto con una preparación alternativa usando la reacción de Barton-Kellogg, siendo esta considerablemente más compleja dado que se requieren varios pasos para la obtención del producto.

■ SECCIÓN EXPERIMENTAL

50 mL de tetrahidrofurano previamente seco por 48 horas usando tamiz molecular, se agregan sobre un balón de dos bocas junto con zinc (15.0 mmol) y cloruro de titanio (7.5 mmol). La solución se lleva a reflujo por 1 hora, pasada la cual se adiciona *p*-metoxibenzaldehído (5.0 mmol). La reacción se lleva a cabo a 55 °C por 18 horas. La reacción es tratada en 50 mL de ácido clorhídrico 1 M. Se realiza una filtración en celita y una extracción líquido líquido con dos lavados de 15 mL de diclorometano. El extracto se baña en salmuera y se extrae el sobrenadante, el cual se seca usando sulfato de magnesio y se evapora el disolvente.

Una etapa de purificación se realizó usando una columna de sílica y se eluyó el crudo usando una fase móvil de acetato de etilo-pentano (4 : 6), se recolectaron las fracciones 3-6, a las cuales se concentraron con la evaporación del disolvente.

4-metoxibenzaldehído: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, 4H), 6.95 (d, J = 32.8, 7.8 Hz, 4H), 6.83 (s, 2H), 3.81 (s, 6H).

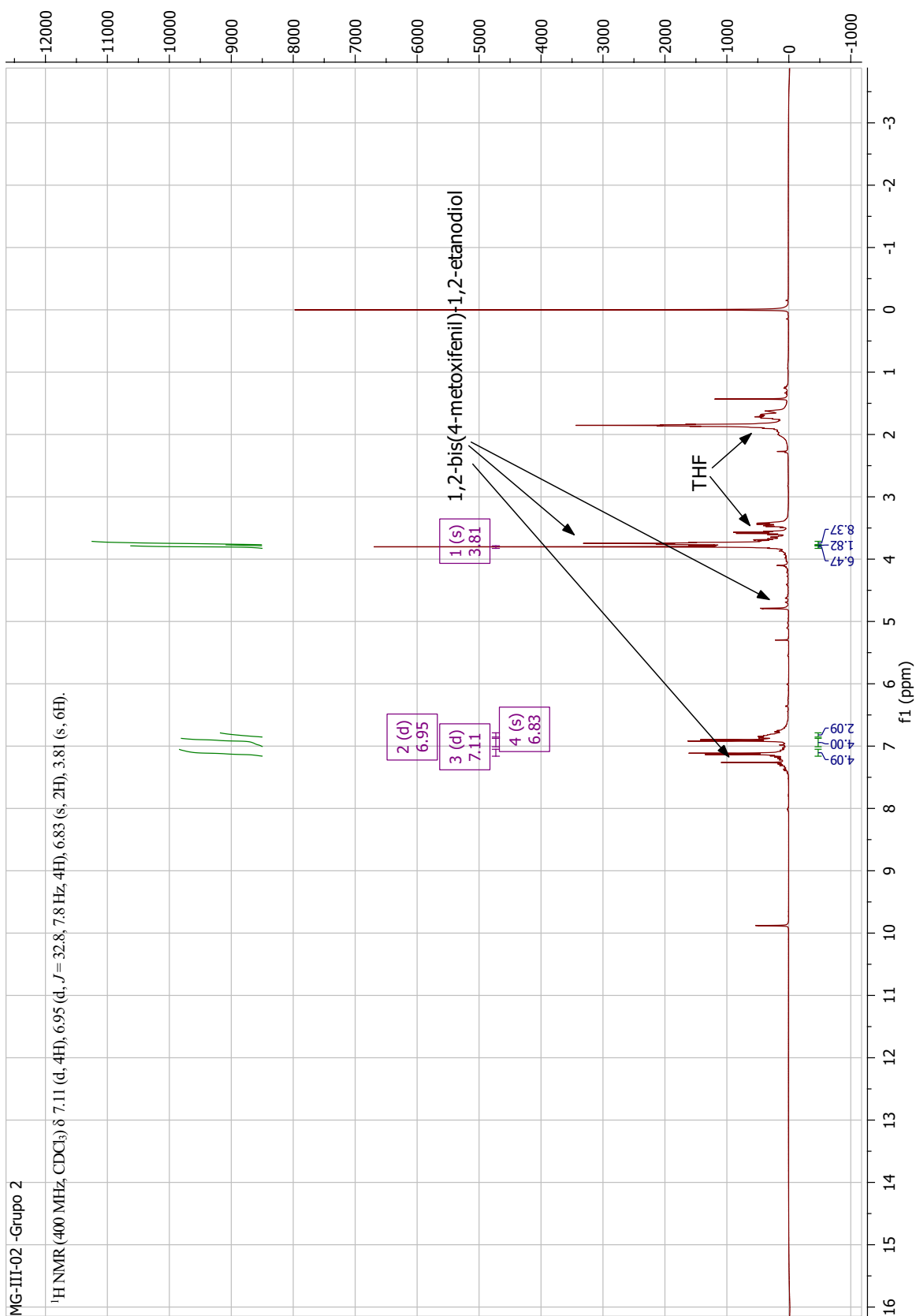
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 158.98 (s), 130.16 (s), 128.47 (s), 113.94 (s), 55.27 (s).

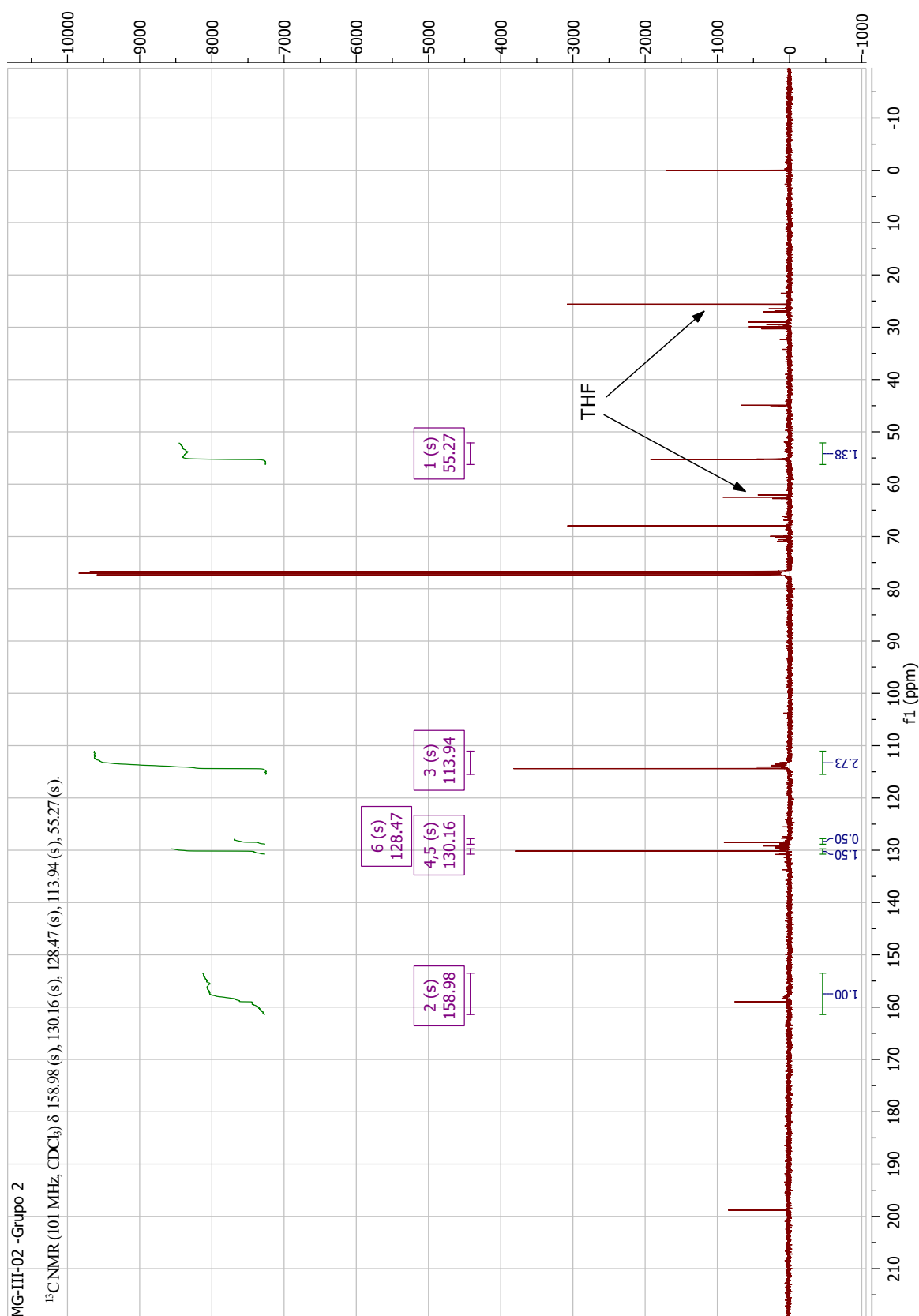
DEPT-135 (101 MHz, CDCl_3) δ 132.06 – 126.91 (m), 114.27 (s), 55.30 (s).

■ REFERENCIAS

- [1] Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chemistry Letters* **1973**, 2, 1041–1044.
- [2] Mukaiyama, T.; Shiono, M.; Sato, T. *Chemistry Letters* **1974**, 3, 37–38.
- [3] Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010.
- [4] Villiers, C.; Ephritikhine, M. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, 36, 2380–2382.
- [5] Rele, S.; Talukdar, S.; Banerji, A.; Chattopadhyay, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66, 2990–2994.
- [6] Huang, Y.-m. M.; Chen, W.; Potter, M. J.; Chang, C.-e. A. *Biophysical Journal* **2012**, 103, 342–351.
- [7] Zheng, L.; Wei, Q.; Zhou, B.; Yang, L.; Liu, Z.-L. *Anti-Cancer Drugs* **2007**, 18, 1039–1044.
- [8] Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179.
- [9] Zhong, J.-J.; Liu, Q.; Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Gao, X.-W.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1800–1803.
- [10] Richards, I. C. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
- [11] Uchiyama, M.; Matsumoto, Y.; Nakamura, S.; Ohwada, T.; Kobayashi, N.; Yamashita, N.; Matsu-miya, A.; Sakamoto, T. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 8755–8759.
- [12] Barton, D. H. R.; Willis, B. J. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1970**, 1225.
- [13] Kellogg, R. M.; Wassenaar, S. *Tetrahedron Letters* **1970**, 11, 1987–1990.

■ INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA

Figura 2. ^1H RMN del producto purificado.

Figura 3. ^{13}C HRMN del producto purificado.

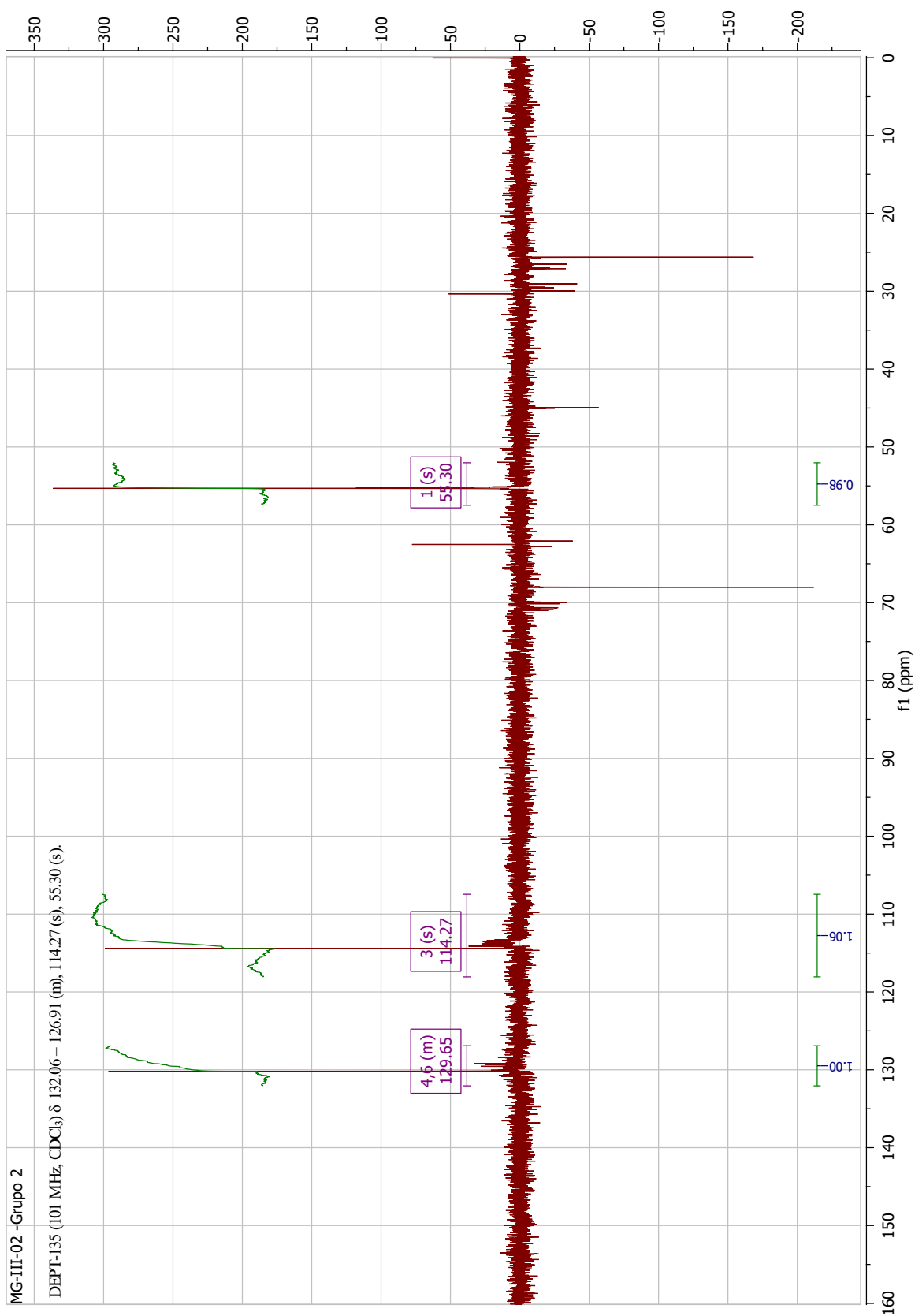


Figura 4. DEPT-135 del producto purificado.