

Reacción de Knoevenagel: Obtención de Ácido Cinámico

Muammar El Khatib, Nicole Porta y Alejandra Prieto

Laboratorio de Química Orgánica II. Departamento de Química. Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia.

Maracaibo 4011

11-07-2006

Resumen

La condensación de Knoevenagel, que por lo general, consiste en la reacción entre un aldehído alifático o aromático con un grupo metileno activo, en presencia de un catalizador básico, fue llevada a cabo en la presente práctica, para lograr la obtención de Ácido Cinámico, con un rendimiento de 3,54%. A pesar del bajo rendimiento obtenido, debido a fallas en las condiciones de reacción, los objetivos fueron logrados satisfactoriamente, puesto que el punto de fusión experimental (134 °C), coincidió con el reportado en la literatura, y las pruebas de identificación realizadas dieron resultados positivos.

Palabras clave: ácido cinámico, condensación aldólica, reacción de Knoevenagel.

Introducción

Emil Knoevenagel, nace en Linden (Hannover), el 18 de junio de 1865, y muere en Berlín, el 11 de agosto de 1921.

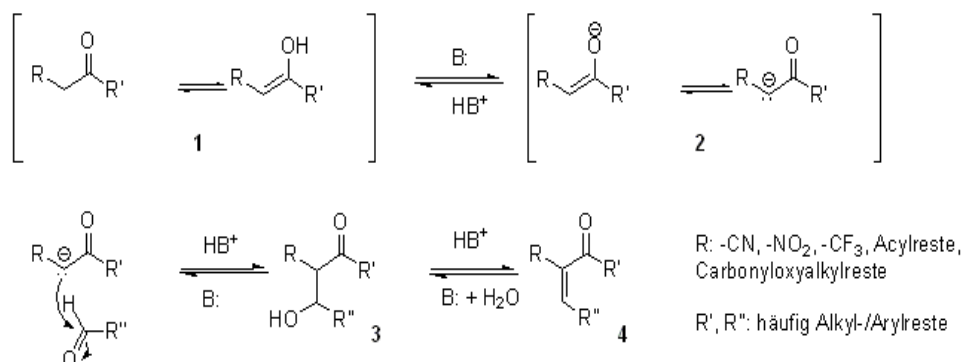
Knoevenagel trabajó en las áreas de fisicoquímica, química inorgánica y química orgánica, especializándose en el estudio de 1,5-dicetonas. La síntesis que lleva su nombre, consiste en la condensación de ácido malónico con aldehídos y cetonas para dar productos intermedios de carácter aldólico, de los cuales por pérdida de agua se forman diácidos carboxílicos insaturados.⁽¹⁾

La condensación de Knoevenagel es una reacción, en la que intervienen aldehídos y cetonas por una parte, y por la otra, enlaces metilenos activos, influenciados por la participación de bases débiles. Esta reacción, se relaciona con las de adición aldólica, condensación de Claisen y síntesis del éster malónico.⁽²⁾

La reacción de Knoevenagel puede efectuarse de diversas maneras; el éster malónico, el éster acetilacético, el cianato de etilo u otra sustancia con un hidrógeno alfa reactivo, se condensan fácilmente con grupos carbonilos de aldehídos o cetonas en presencia de una base (dietilamina, piperidina, entre otros), y la reacción da origen a derivados etilénicos de dichos ésteres.⁽³⁾

La reacción de condensación de Knoevenagel es importante en la química orgánica, siendo un camino especial de la misma, la variante Doebner. En ella, el aldehído o cetona se hace reaccionar con ácido malónico en piridina, en presencia de una amina como catalizador (usualmente pirrolidina o piperidina), originando así que el diácido carboxílico insaturado se decarboxile en el momento. Con este camino de reacción, se puede sintetizar fácilmente el ácido cinámico.

El siguiente esquema de reacción ofrece un mecanismo posible de la condensación de Knoevenagel: ⁽²⁾



Esta misma reacción de Knoevenagel puede aplicarse a la síntesis del ácido cinámico, en la cual se condensa benzaldehído con el éster malónico para obtener éster benzalmalónico. Para esta condensación resulta un buen catalizador una amina secundaria, tal como la dietilamina o la piperidina. La hidrólisis del éster benzalmalónico y la pérdida de una molécula de dióxido de carbono, produce ácido cinámico (es importante considerar que el malonato de etilo se condensa únicamente con aldehídos).⁽³⁾

Sin embargo, en la presente experiencia de laboratorio, el objetivo principal no consistió en el empleo de éster malónico, sino de ácido malónico, para llevar a cabo la síntesis de ácido cinámico y luego realizar las respectivas pruebas de identificación.

Parte Experimental

Materiales y equipos

Para llevar a cabo la síntesis de ácido cinámico, se emplearon los siguientes materiales:

Tabla 1. Materiales empleados durante la experiencia

Matraz pera de una boca	1	Anillo metálico	1
Probeta graduada de 25 mL	1	Kitasato de 250 mL c/manguera	1
Agitador de vidrio	1	Beakers de 250 mL	3
Papel para filtrar	1	T de destilación	1
Refrigerante con manguera	1	Embudo de filtración rápida	1

Matraz Erlenmeyer de 125 mL	1	Manta de calentamiento	2
Baño de hielo	1	Pinzas de tres dedos c/nuez	2
Plancha de calentamiento	1	Soporte de metal	3
Vidrio de reloj	2	Termómetro	1

Sustancias

Tabla 2. Sustancias empleadas a lo largo de la experiencia

Nombre	Marca	Grado	%Pureza
ácido malónico	Fisher Scientific Company	Analítico	-----
etanol absoluto	Riedel-de Haën	Analítico	99,8% (v/v)
hidróxido de amonio	Baker Analyzed Reagent	-----	-----
ácido clorhídrico	desconocidos		
benzaldehído			

Procedimiento

En un matraz pera de 1 boca, se colocaron 2,5062g de ácido malónico, 10 mL de una solución de hidróxido de amonio en etanol al 8% (la cual se preparó con una mezcla de 1,6 mL de NH_4OH y 18,4 mL de EtOH) y 2,5 mL de benzaldehído, adaptando el refrigerante en posición de reflujo, y manteniendo el calentamiento durante quince (15) minutos, mediante un baño maría hasta la obtención de una solución amarilla clara. Seguido de ello, se eliminó el etanol por destilación hasta, recoger 2,7 mL aproximadamente.

Una vez removido el sistema de destilación, se continuó el calentamiento del balón de reacción entre 130 y 150 °C hasta cesar la producción de CO_2 , característica de este tipo de condensaciones.

La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente en un baño de agua. Luego, de obtenido el producto, de consistencia un tanto viscosa, se procedió a añadir tres porciones de agua caliente, colocando el balón de reacción en un baño maría, hasta alcanzar la disolución parcial del producto. Esta disolución se filtró en caliente, acidulando las aguas del filtrado con HCl hasta un pH aproximado de 2. El filtrado se enfrió en un baño de hielo, induciendo la cristalización, para luego filtrar por succión, lavando con agua helada. Una vez seco, el sólido obtenido se recrystalizó con agua caliente, filtrando primero por gravedad, y luego enfriando las aguas (de filtrado) hasta cristalizar, para luego filtrar por succión y secar en la estufa a 60 °C.

Por último se aplicaron las pruebas de identificación, las cuales se basaron, entre otros, en el análisis de grupos funcionales: función ácida con una solución de NaHCO_3 al

10%, punto de fusión, solubilidad en agua e insaturación con una solución de KMnO_4 al 2% en H_2O .

Resultados y Discusión

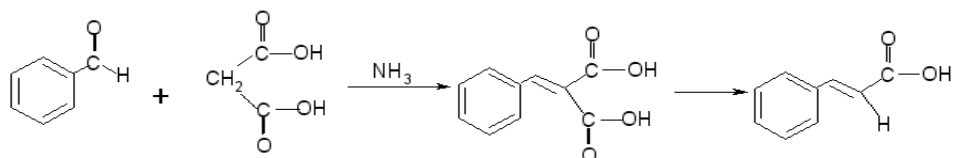
Para el ensayo llevado a cabo en la síntesis del ácido cinámico, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 3. Resultados obtenidos en la experiencia

RESULTADOS EXPERIMENTALES	
g ácido malónico pesados	2,5062g
Volumen de solución $\text{NH}_4\text{OH}/\text{EtOH}$	10ml
Volumen de benzaldehído	2,5ml
Tiempo de reflujo	15 minutos
Temperatura de eliminación de CO_2	130-150°C
g de producto (luego de recristalizar)	0,1263g
%Rendimiento	3,539%
Sustancia patrón para corrección del termómetro	Ácido benzoico (PF=122°C)
Temperatura registrada en la corrección	120°C (diferencia de 2°C)
PRUEBAS DE IDENTIFICACIÓN	
Punto de fusión	134°C (corregido)
Solubilidad en agua	Poco soluble
Solución de bicarbonato de sodio	Positiva
Prueba con permanganato	Positiva

Como se aprecia en la presente tabla, los resultados fueron satisfactorios, empleando como ruta sintética la condensación de Knoevenagel, para obtener como producto final el esperado ácido cinámico. A pesar de obtener un bajo rendimiento (calculado a partir del reactivo limitante, ácido malónico), las pruebas de identificación para los grupos funcionales, afirmaron la rotunda presencia del compuesto en cuestión.

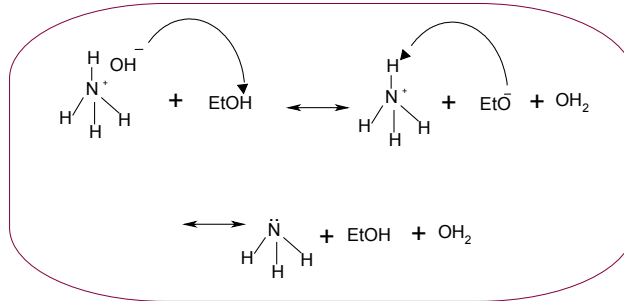
La reacción general involucrada en esta experiencia es la siguiente:



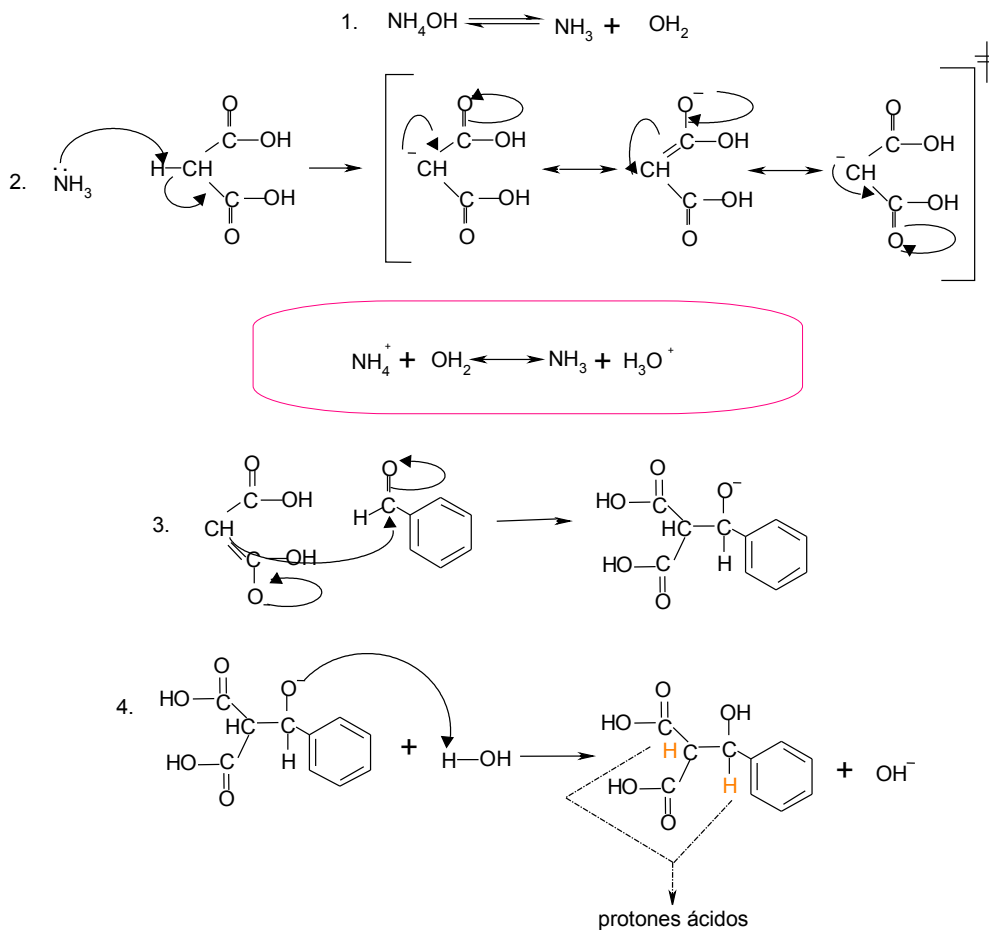
A continuación, se muestran dos esquemas de reacción, que ofrecen mecanismos posibles de la condensación de Knoevenagel en la síntesis de ácido cinámico:

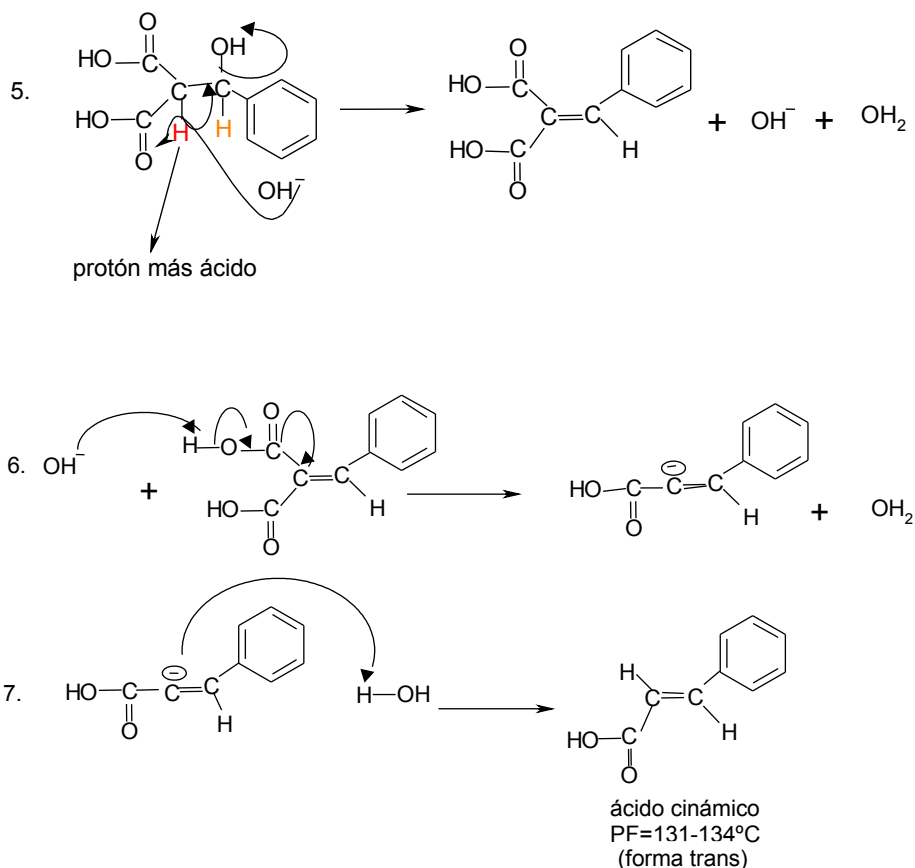
PRIMER ESQUEMA DE REACCIÓN (POSIBLE)

Considerando la formación del medio de reacción se tiene lo siguiente:



Luego de formado el medio de reacción, se tiene el mecanismo posible, que es el siguiente:





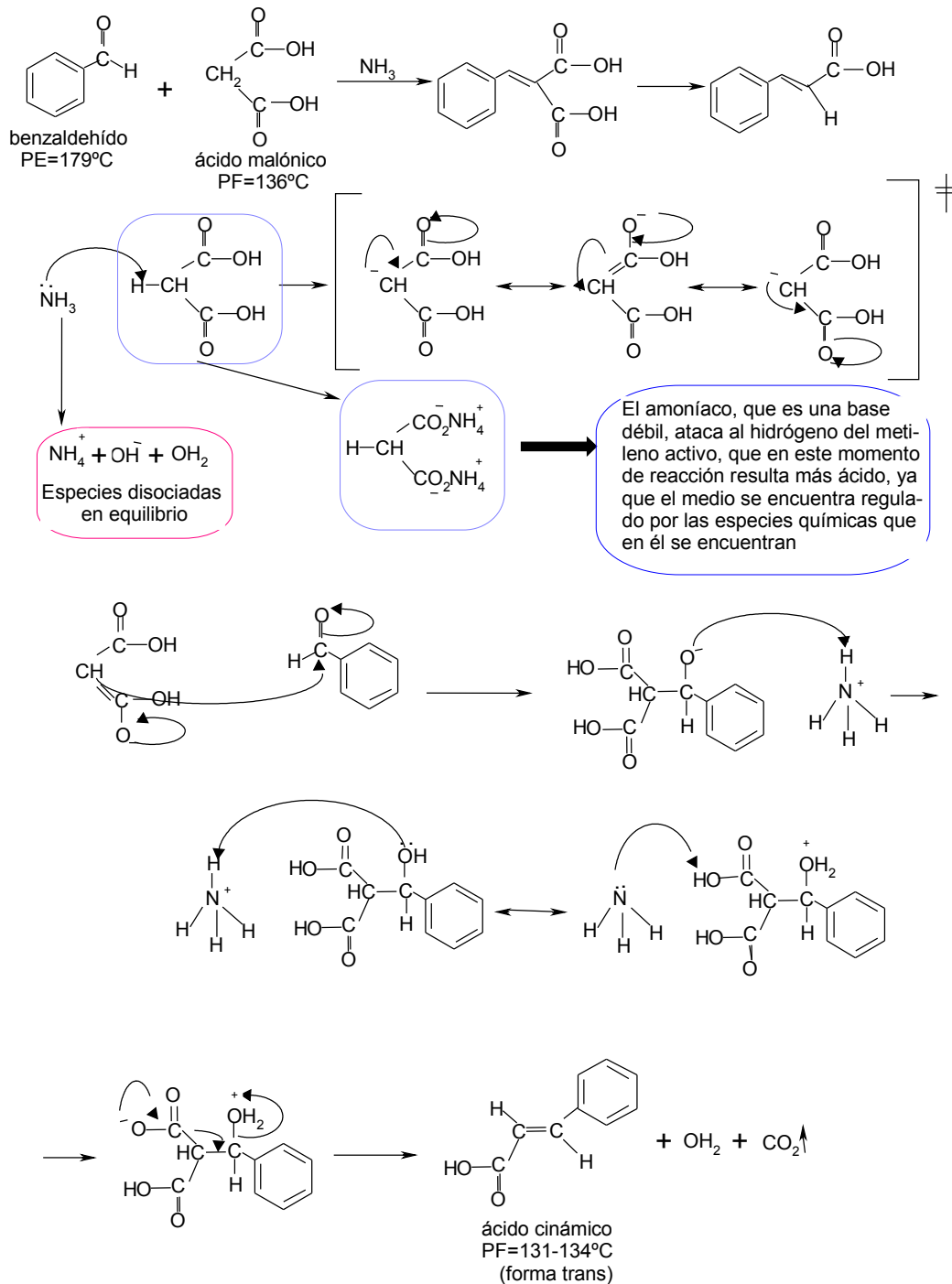
Una condensación de Knoevenagel es una adición nucleofílica de un compuesto activo de hidrógeno a un grupo carbonílico seguida por una reacción de eliminación en la cual una molécula de agua es perdida, tal y como se muestra en el presente mecanismo.⁽⁴⁾

Las adiciones de tipo aldólica se dan a lugar fácilmente cuando son catalizadas por aminas. Por ejemplo si un β -cetoéster se encuentra sin sustituir en la posición alfa, el compuesto inicial pierde agua para dar un α,β -insaturado β -cetoéster. Este proceso descrito anteriormente es conocido también como Reacción de Knoevenagel.⁽⁵⁾

En el presente mecanismo, se muestra, cómo se forma el intermedio dicarboxílico α,β -insaturado, que luego se decarboxila, desprendiendo de igual forma agua.

Es importante tomar en consideración el sinnúmero de posibles mecanismos, tomando en cuenta la influencia del medio de reacción. Por ejemplo, si se toma en consideración, la variante Doebner, es decir, el mecanismo para la reacción de Knoevenagel, empleando los principios de la reacción de Doebner, el mecanismo de reacción propuesto es el siguiente:

SEGUNDO ESQUEMA DE REACCIÓN (POSIBLE)



En esta propuesta de reacción, la diferencia con respecto a la primera, es que el equilibrio ácido-base domina los ataques en el medio de reacción. Es decir, sólo se considera el equilibrio entre el hidróxido de amonio y el amoníaco, que busca estabilizarse a medida que transcurre la reacción. Se dice que esta propuesta tiende a tener una mayor relación con una modificación de Doebner que con la reacción de Knoevenagel en sí, ya que es la base, la que mayormente interviene en los equilibrios.

Debido a esto, se dice que esta serie de mecanismos es dependiente de las especies que se decidan tomar en cuenta a lo largo del desarrollo de la reacción. En este segundo

mecanismo propuesto se puede apreciar también, que la insaturación se obtiene luego que ocurre simultáneamente la salida de agua y dióxido de carbono, que ocurre precisamente por la competencia de “posesión” de protones en el medio.

Ambos mecanismos resultan válidos al tratar de comprender la reacción de Knoevenagel, ya que son propuestas dependientes de la interpretación al momento de considerar la intervención directa del medio de reacción y las especies en equilibrio que se generan en cada paso sintético.

El término de condensación de Knoevenagel se aplicó originalmente a la condensación catalizada por base del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas con un grupo metileno reactivo del ácido malónico.⁽⁶⁾ En esta reacción, un hidrógeno del metileno del ácido malónico (un hidrógeno α) fue sustraído por una base, produciendo un β -hidroxiácido que pierde espontáneamente agua y dióxido de carbono, para transformarse en un ácido insaturado.^(7,8)

Cabe destacar, que la base usada en las condensaciones de Knoevenagel puede ser un alcóxido, un álcali en solución acuosa o alcalina o una amina.^(9,10)

Es importante señalar que se llevó a cabo la calibración del termómetro para de esta manera reportar valores mucho más exactos, tal como se aprecia en la Tabla 3. Al realizar la calibración, se determinó que el termómetro tenía un error de $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$, es decir, que al valor medido para el ácido cinámico, se adicionaron $2\text{ }^{\circ}\text{C}$, obteniéndose un punto de fusión de 134°C , acorde con el valor reportado para el isómero *trans* (el punto de fusión teórico para el isómero *cis* es $68\text{ }^{\circ}\text{C}$)⁽¹¹⁾

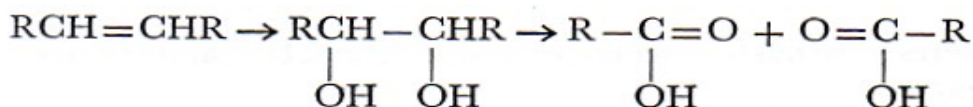
Igualmente se logró comprobar la poca solubilidad del compuesto final, en agua, ya que repetidas veces, para realizar otras pruebas de reconocimiento, tuvo que ser calentado el compuesto para su disolución. Los valores reportados indican, que a 20°C , el ácido cinámico posee una solubilidad de $0,4\text{g/L}$ ⁽¹²⁾, lo cual no fue medido como tal, pero sí resultó reconocido cualitativamente.

Como detalle experimental, es de considerar, que durante la cristalización se observó la formación de un precipitado fino, de color blanco brillante, no fue necesaria la adición de más cantidad de HCl para inducir el residuo a cristalizar. De igual forma se observó la formación de un precipitado fino, de color blanco durante el proceso de la recrystalización. Ambos procesos no presentaron ningún tipo de dificultad, con el simple hecho de introducir el vaso de precipitado en el baño de hielo el precipitado comenzó a formarse, y la apariencia de la cristalización debida a la fineza de los cristales, era una especie de cristales en suspensión.

Para la prueba empleando permanganato de potasio ocurre la siguiente reacción (mostrada específicamente para el etileno-se cumple para cualquier insaturación-):⁽¹³⁾

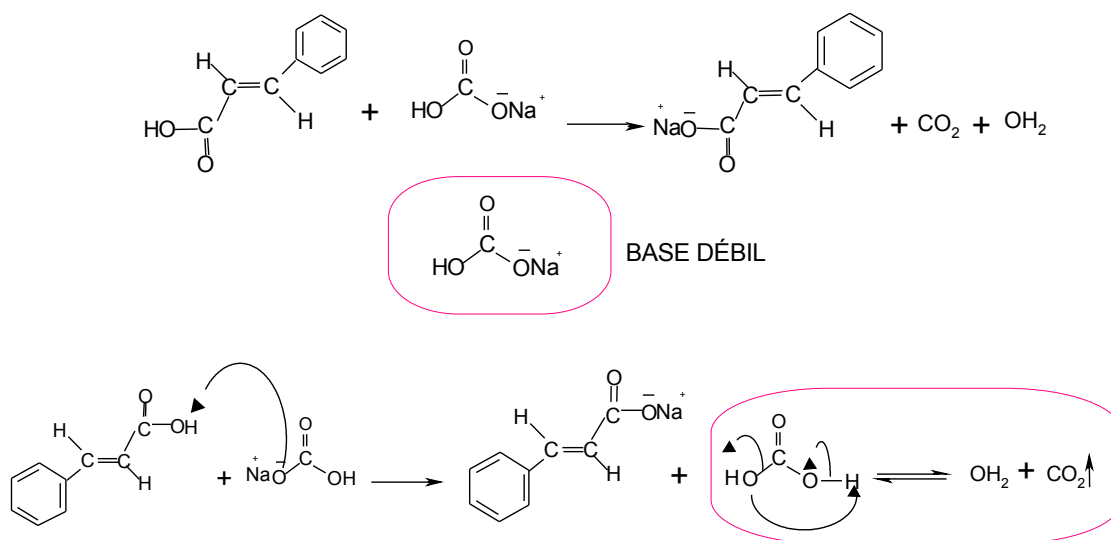


Se puede ver, por la ecuación anterior, que a medida que la reacción prosigue, la solución se vuelve alcalina. En soluciones acuosas diluidas y frías, el producto principal de la acción del permanganato de potasio sobre una olefina es el glicol. Si se calienta la mezcla de reacción, se efectúa una oxidación adicional que conduce finalmente a la ruptura de la cadena de carbono.⁽¹⁴⁾



En la prueba con permanganato de potasio para identificar la presencia de la insaturación, se observó un precipitado marrón muy fino y la solución se tornó de color miel, lentamente.

Al realizar la prueba de identificación del ácido con bicarbonato de sodio, se observó una ligera efervescencia al añadir una pizca del sólido a dicha solución. Esta prueba resulta bastante sencilla, y el mecanismo de reacción propuesto para la misma es el siguiente:



El factor que demuestra resultados positivos para esta prueba viene dado por el desprendimiento de CO_2 , que se aprecia en forma de efervescencia en el medio de reacción

Por lo tanto, se deduce que se obtuvo el *trans*-ácido cinámico, ya que todas las pruebas realizadas dieron resultados positivos.

Conclusiones

En este tipo de reacción nunca se aísla el producto de adición, pero los productos finales, resultan buenos intermediarios de síntesis ya que son susceptibles de diversas reacciones posteriores: ataque 1,4; ozonólisis e hidrogenación entre otras.

La síntesis de Knoevenagel es una importante vía para obtener el ácido cinámico, ya que con este tipo de reacción de condensación se logra obtener este compuesto con un rendimiento aproximado de 70 %.

Sin embargo, en la presente experiencia sólo se obtuvo un rendimiento de 3,54%. A pesar de esto, el mismo resulta aceptable, por cuanto se considera el poco tiempo de reflujo empleado en el paso fundamental de la síntesis.

Igualmente es de importancia considerar, que el aspecto fundamental, consistente en la síntesis y en la obtención de resultados favorables en las pruebas de identificación, constituyen pilar principal en el cumplimiento del objetivo de la práctica, que en este caso, fue abarcado en su totalidad.

Recomendaciones

Para optimizar el rendimiento en esta síntesis se debe aumentar el tiempo de reflujo a un tiempo promedio de aproximadamente 45 minutos, ya que a mayor tiempo en reflujo mayor cantidad de equilibrios de reacción, lo que asegura que todos los reactivos se conviertan completamente (o en mayor parte) en productos.

Se puede informar que es muy recomendable trabajar bajo campana, ya que en ocasiones se desprenden vapores que son muy tóxicos y asfixiantes.

Es de importancia igualmente, emplear este tipo de condensación en ensayos de distinta naturaleza, no sólo para sintetizar ácido cinámico, sino para obtener cualquiera de los muchos otros tipos de compuestos que se pueden obtener por esta vía sintética.

Referencias Bibliográficas

A. Referencias principales

1. http://www.chemgapedia.de/vsengine/popup/vsc/de/biography/k/kn/knoevenagel_00045emil_000451865.bio.html
2. http://www.chemgapedia.de/vsengine/popup/vsc/de/glossar/k/kn/knoevenagel_00045kondensation.glos.html
3. Gálvez, R. C., Guevara, J., Ching, O. Química de las Reacciones Orgánicas. Editorial Alhambra, S. A. España, 1976; 210-212
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Knoevenagel_condensation
5. Noller Carl. Textbook of Organic Chemistry. 3rd Edition. W.B. Saunders Company; 622

- Mann, G. F.; Saunders, C. B. *Practical Organic Chemistry*. Longman Group. Fourth Edition. New York, 1960; 279
- Rakoff, H.; Rose, N. *Química Orgánica Fundamental*. Editorial Limusa. México, 1986; 341-342
- Ruske, W. *Química Orgánica*. Primera Edición en Español. Editorial URMO. España, 1978; 252
- Ellis, G. *Química Orgánica*. Editorial Limusa. Primera Edición. México, 1977; 257-261
- Solomons, G. *Química Orgánica*. Editorial Limusa. México, 1990; 850-851
- Brewster, R. Q.; Vanderwerf, C. A.; McEwen, W.E. *Curso Práctico de Química orgánica*. Segunda Edición. Editorial Alhambra, S.A. Madrid, 1970; 629
- The Merck Index, CD-ROM, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 1996
- Boyd, R.; Morrison, R. *Química Orgánica*. Quinta Edición. Editorial Pearson Educación. México, 1998; 332
- Curtin, D.; Fuson, R.; Shriner, R. *Identificación Sistemática de Compuestos Orgánicos*. Editorial Limusa. México, 2005; 166-167

B. Referencias de artículos anexos

- Chafin, A.; Lindsay, G.; Merwin, L.; Ostrom, G.; Stenger-Smith, J. *Macromolecules* **1997**, *30*, 1515-1517
- Cope, A. Condensation Reactions. I. "The Condensation of Ketones with Cyanoacetic Esters and the Mechanism of the Knoevenagel Reaction". [CONTRIBUTION FROM THE CHEMICAL LABORATORY OF BRYN MAWR COLLEGE]. **1931**, *59*, 2327-2330
- Fehnel, E.; Resnik, P. "Some Knoevenagel reactions with ethylsulfonylacetic acid". [CONTRIBUTION FROM THE DEPARTMENT OF CHEMISTRY OF SWARTHMORE COLLEGE]. **1955**, *20*, 996-1002
- Koelsch, C. Synthesis of Cinnamic Acids from Methyl Acrylate or Acrylonitrile and Diazonium Salts. [CONTRIBUTION FROM THE SCHOOL OF CHEMISTRY OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA]. **1943**, *65*, 57-58
- Kolb, K.; Field, K.; Schatz. *J. Chem. Ed.* **1990**, *67*, A304
- Kulp, S. *J. Chem. Ed.* **1988**, *65*, 742
- Kwak, G.; Fujiki, M. *Macromolecules*. **2004**, *37*, 2021-2025
- Liao, J.; Wang, Q. *Macromolecules* **2004**, *37*, 7061-7063
- Ramachary, D.; Anebuselvy, K.; Chowdari, N.; Barbas, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5838-5849

10. Rand, L.; Swisher, J.; Cronix, C. "Reactions Catalyzed by Potassium Fluoride. III. The Knoevenagel Reaction". Department of Chemistry, University of Detroit, Detroit, Michigan. **1962**, 27, 3505-3507
11. Rodionow, W. Synthesis of beta-aryl-beta-amino-ethane-alpha, alpha-dicarbonyl acids. The mechanism of Knoevenagel's synthesis of cinnamic acids. [CONTRIBUTION FROM THE TECHNICAL COLLEGE, Moscow]. **1929**,51, 847-852
12. Rowland, A. *J. Chem. Ed.* **1995**, 72, 548-549
13. Worrall, D. "The Knoevenagel Reaction and the Synthesis of Unsaturated Nitro Compounds". [CONTRIBUTION FROM THE PEARSON MEMORIAL LABORATORY OF TUFTS COLLEGE]. **1934**, 56, 1556-1558
14. Zhang, X.; Chao, W.; Chuai, Y.; Ma, Y. ; Hao, R. ; Zou, D. ; Wei, Y.; Wang, Y. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 2563-2566
15. Zhang, X.; Sau, E.; Martin-Aranda, R.; Lun Yeung, K. *Applied Catalysis A: General* **261** (2004), 109–118

Nota: al final de este informe escrito, se encuentra una serie de artículos de revistas científicas, referentes, tanto a la síntesis de ácido cinámico, como a la aplicabilidad, en general, de la reacción de Knoevenagel.