



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

REDUCCION DE ACIDOS CARBOXILICOS
CON BOROHIDRURO DE SODIO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
ERENDIRA GARCIA RIOS



MEXICO, D.F.



2005

m. 343237



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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	Alejandrina Acosta Huerta
Vocal	Ricardo Jorge Cárdenas Pérez
Secretario	Elba Rojas Escudero
Primer Suplente	Agustin Palma de la Cruz
Segundo Suplente	Bernardo Antonio Frontana Uribe

Esta tesis fue realizada en el laboratorio 2-8 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez.

Asesor


M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez


Supervisor Técnico


M. en C. José Antonio Morales Serna

Sustentante



Eréndira García Ríos

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recapcional.
NOMBRE: García Ríos
Eréndira
FECHA: 19-abril-2005
FIRMA: 

Esta tesis se realizó con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), en el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) proyecto IN207602-3 y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) proyecto “Síntesis Asimétrica de Pirrolidinas, Potencial Actividad Biológica y/o Catalítica” 33366 E.

AGRADECIMIENTOS

Al M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez

Al M. en C. José Antonio Morales Serna

Al personal Técnico del Instituto de Química de la UNAM: Q. Alejandrina Acosta, M. en C. Nieves Zavala, M. en C. Elizabeth Huerta, Q. Ángeles Peña y QFB. Rocío Patiño.

A la Dra. Blanca E. Domínguez por su colaboración en el estudio de la espectroscopia de RMN de auxiliares quirales.

A mis padres Rosario y Daniel

A Nora y Fernando

ÍNDICE

Contenido	Página
Acrónimos	I
Introducción	1
Antecedentes	3
El surgimiento de los hidruros de boro	3
Reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes	7
Reducción selectiva con borohidruro de sodio y yodo	7
Borohidruro de zinc como agente reductor	8
Un polímero como fuente de hidruro	9
Biorreducción de ácidos carboxílicos	10
Cloruro cianúrico como activador de ácidos carboxílicos	11
Yoduro de samario como agente reductor.	12
Borohidruro de zirconio como agente reductor	13
Complejos de borano como agentes reductores	14
Reducciones catalizadas por complejos organometálicos	15

Ácido 3,4,5-trifluoro fenil borónico como activador de ácidos carboxílicos	15
Reducción con borohidruro de sodio en diglima	16
Objetivo General	18
Objetivos específicos	18
Discusión de resultados	19
Planteamiento del problema	19
Concepto de reacción	20
Mecanismo de reacción para la formación de los ésteres de benzotriazol	21
Protocolo A	22
Protocolo B	24
Protocolo C	26
Protocolo D	27
Generalización del método	29
Reducción del ácido 2-(4-metoxi fenil) acético	29
Reducción del ácido 2-(2,4-dicloro fenoxi) acético	30
Reducción del ácido 2-(naftalen-2-il) acético	31
Reducción de Naproxen	32
Reducción de N-Boc-L-prolina	40

Reducción del ácido cinámico	41
Mecanismo de reducción	44
Conclusiones	48
Parte experimental	49
Métodos generales	49
Espectroscopia	49
Materiales, reactivos y disolventes	50
Desarrollo de la metodología	50
Protocolo A	50
Protocolo B	52
Protocolo C	52
Protocolo D	53
Espectroscopia	58
Bibliografía	93

ACRÓNIMOS

AcOEt	Acetato de etilo
Boc	t-butoxicarbonil
c	Cuarteto
°C	Grados Celsius
Cbz	Benciloxicarbonil
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico en partes por millon
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
d	Doblete
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
DME	1,2-dimetoxietano
dt	Doble de triples
EDC	1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida
EDU	1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilurea
EM	Espectrometría de masas
Eq. mol	Equivalentes mol
FAB ⁺	Bombardeo de átomos rápidos
g	Gramo
H ⁺	Protón

hept	Heptuplete
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
L	Litro
M	Molar
mmol	Milimol
m	Multiplete
mg	Miligramo
mL	Mililitro
m/z	Relación masa/carga
N	Normal
NMM	N-metil morfolina
NOE	Efecto nuclear Overhauser
NOESY	Espectroscopia de correlación de efecto nuclear Overhauser
pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
q	Quinteto
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
sext	Sexteto

t	Triplete
TA	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutil amonio
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

INTRODUCCIÓN

La reacción de reducción es una de las más importantes y útiles en química orgánica. En particular la reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes es una transformación clave en la síntesis de moléculas con un grado mayor de complejidad. El método químico más utilizado para este fin es la transferencia de hidruros, por lo que un número importante de estos agentes han sido sintetizados y empleados en reacciones de reducción de ácidos carboxílicos. El hidruro de litio y aluminio LiAlH_4 es comúnmente usado para realizar esta reacción, pero algunos otros grupos funcionales como ésteres, epóxidos, nitros, nitrilos, amidas, halogenuros y azidas son reducidos por este reactivo. La otra alternativa usada para la conversión directa de un ácido carboxílico al correspondiente alcohol es el uso de borano, pero este reactivo es incompatible con diversos grupos funcionales como olefinas, epóxidos y nitrilos. El borohidruro de sodio NaBH_4 en combinación con ácidos próticos fuertes ó ácidos de Lewis, ha sido descrito en la literatura química como un procedimiento adecuado para reducir ácidos carboxílicos a alcoholes, pero las especies generadas en esas mezclas son boranos, por lo que se tienen los mismos inconvenientes antes mencionados.

Una alternativa es transformar al ácido carboxílico en un derivado activado, el cual pueda ser reducido usando condiciones suaves de reacción. Esta estrategia ha sido utilizada con éxito en la formación de anhídridos mixtos, los cuales se forman *in situ* con varios cloroformatos a bajas temperaturas, seguidos por la reducción de estos derivados al alcohol correspondiente con borohidruro de sodio.

En el presente trabajo se considera la alternativa antes mencionada como punto de partida para desarrollar un nuevo método para la reducción de ácidos carboxílicos al

alcohol correspondiente. Inicialmente se hace un recuento cronológico de las metodologías más importantes desarrolladas en los últimos 15 años. Posteriormente se describe con detalle como se ha desarrollado esta nueva metodología.

ANTECEDENTES

El surgimiento de los hidruros de boro

El diborano (BH_3)₂ fue aislado y caracterizado por primera vez en 1912 por A. Stock,^{1,2} y en la década de los treinta era sujeto de numerosos estudios para dilucidar su controversial estructura.³

El Profesor H. S. Schlesinger⁴ de la Universidad de Chicago estudiaba las reacciones del diborano con objeto de obtener información acerca de su estructura deficiente de electrones. En 1936 sintetizó el carbonil borano a partir de diborano y monóxido de carbono, se especulaba si era producto de una simple reacción de adición **1** o si se llevaba a cabo una migración de hidruro de boro a carbono **2** (Figura 1).

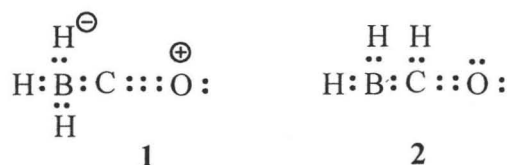


Figura 1

El Profesor H. S. Schlesinger pensó que **2** debía exhibir algunas de las características de un aldehído, por lo que decidió examinar el comportamiento del diborano con compuestos orgánicos carbonílicos como aldehídos, cetonas, ésteres y cloruros de ácido esperando que este estudio pudiera contribuir al entendimiento de la estructura del carbonil borano.³ Este estudio condujo al descubrimiento de que aldehídos y cetonas, en ausencia de disolventes reaccionan rápidamente con diborano a 0°C e incluso a -78°C, los

derivados dialcoxidos producidos (Ecuación 1) son hidrolizados rápidamente en agua para formar el alcohol correspondiente (Ecuación 2).⁴



También se observó que la reacción con acetato de etilo era lenta pero se obtenían reducciones cuantitativas, no se observó reacción apreciable con cloruros de ácido.⁴

Este estudio se publicó en 1939, cuando aún no existían métodos realmente eficientes para reducir al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas en condiciones suaves, por lo que no causó gran interés entre los químicos orgánicos debido a que hasta entonces el diborano era una curiosidad de laboratorio, disponible solo en muy pequeñas cantidades a través de complejos procedimientos de síntesis. El único equipo disponible en los Estados Unidos para sintetizar diborano estaba en el laboratorio del Profesor Schlesinger en la Universidad de Chicago.

El desarrollo de nuevas metodologías para sintetizar diborano se debió a la Segunda Guerra Mundial, la Agencia Nacional de Defensa de los Estados Unidos pidió al Profesor Schlesinger sintetizar un compuesto nuevo y volátil de uranio de bajo peso molecular.

Antes de esto se habían sintetizado en el laboratorio del Profesor Schlesinger el borohidruro de aluminio y el borohidruro de berilio que resultaron ser los compuestos más volátiles conocidos de estos metales, por tal motivo el grupo de Schlesinger decidió sintetizar borohidruro de uranio (IV), esto se hizo a partir de fluoruro de uranio (IV) y borohidruro de aluminio. Los resultados fueron satisfactorios y se hizo necesario sintetizar

el borohidruro de uranio a gran escala. Así se desarrollaron nuevos métodos para sintetizar diborano y se sintetizó también borohidruro de sodio como intermediario de la síntesis del borohidruro de uranio.³

En 1943 la compañía Signal Corps estaba interesada en explorar la posibilidad de generar hidrógeno a partir de borohidruro de sodio, por lo que bajo su patrocinio se exploraron nuevos métodos para su síntesis. Se descubrió que podía prepararse fácilmente a partir de hidruro de sodio y borato de metilo a 250°C,⁵ de esta reacción también se obtenía metóxido de sodio, por lo que se hizo necesario buscar un disolvente que permitiera separar estos dos sólidos. Se probaron muchos disolventes, entre ellos la acetona, con la cual se observó una reacción vigorosa y que la hidrólisis con ácido diluido no producía H₂. El análisis mostró que se producían cuatro moles de isopropanol por mol de borohidruro de sodio (Ecuación 3).



Ecuación 3

Obviamente el borohidruro de sodio era un agente hidrogenante capaz de reducir al carbonilo de cetonas, posteriormente se utilizó también en la reducción de aldehídos. De este modo se descubrió que era un reactivo valioso en la reducción de moléculas orgánicas.

El descubrimiento del borohidruro de sodio en 1942 y del hidruro de litio y aluminio en 1945 revolucionó los procedimientos para la reducción de muchos grupos funcionales en moléculas orgánicas, ya que proveen una ruta simple y conveniente para tales transformaciones.

Hoy en día estos hidruros continúan siendo utilizados invariablemente en síntesis orgánica, sin embargo presentan limitantes en su aplicación. El LiAlH_4 es un reductor extremadamente poderoso, capaz de reducir prácticamente todos los grupos funcionales, por lo que es poco conveniente utilizarlo en la reducción selectiva de moléculas polifuncionales. Por otra parte el NaBH_4 es un reductor suave que reduce fácilmente solo a cetonas, aldehídos y cloruros de ácido, lo que lo hace útil en la reducción selectiva de estos grupos funcionales relativamente reactivos. En la tabla 1 se muestran los productos de la reacción de diversos grupos funcionales con NaBH_4 o LiAlH_4 .³

Tabla 1. Reducción con NaBH_4 o LiAlH_4 de grupos funcionales representativos

Grupo funcional	NaBH_4	LiAlH_4
Aldehído	Alcohol	Alcohol
Cetona	Alcohol	Alcohol
Cloruro de ácido	Reacciona con disolvente	Alcohol
Lactona	No reacciona	Alcohol
Epóxido	No reacciona	Alcohol
Éster	No reacciona	Alcohol
Ácido carboxílico	Reacciona, no reducción	Alcohol
Sal de ácido	No reacciona	Alcohol
Amida	No reacciona	Amina
Nitrilo	No reacciona	Amina
Nitro	No reacciona	Azo
Olefina	No reacciona	No reacciona

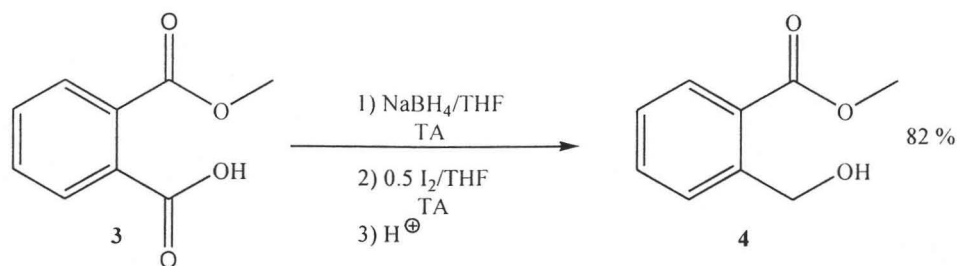
Actualmente continúan desarrollándose numerosas aplicaciones de estos reactivos en síntesis. Brown y colaboradores dedicaron muchos años al estudio de estos agentes reductores nucleofílicos, para hacer posibles reducciones selectivas, buscando incrementar la reactividad del NaBH_4 o disminuir la del LiAlH_4 , ya sea por efecto del disolvente o sintetizando derivados de estos reductores.³

En esta búsqueda intensa de nuevos reactivos y condiciones de reacción, es donde surge el interés por extrapolar los conocimientos adquiridos al mayor número de compuestos carbonílicos y a muy diversos grupos funcionales. La reducción de los ácidos carboxílicos a los correspondientes aldehídos o alcoholes, ha significado un reto en esta búsqueda incesante. Pese a estos esfuerzos, pocos son los métodos que resuelvan la interrogante de como poder reducir un ácido carboxílico en condiciones suaves y con rendimientos aceptables.

A continuación se describen algunos de los métodos más importantes descritos en la literatura química durante los últimos 15 años.

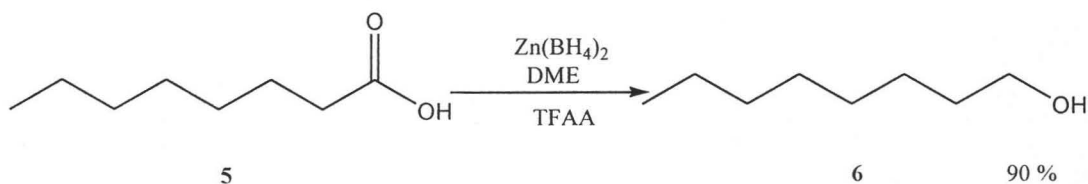
Reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes

a) Reducción selectiva con borohidruro de sodio y yodo.⁶ El NaBH_4 no reduce a los ácidos carboxílicos al alcohol correspondiente en condiciones suaves de reacción. Sin embargo, cuando la reacción se realiza en presencia de I_2 , a temperatura ambiente, la reacción procede en altos rendimientos.⁶ Ejemplo de esto es la reducción selectiva del ácido carboxílico **3** al alcohol **4** con un rendimiento del 82 % (Esquema 1).



Esquema 1

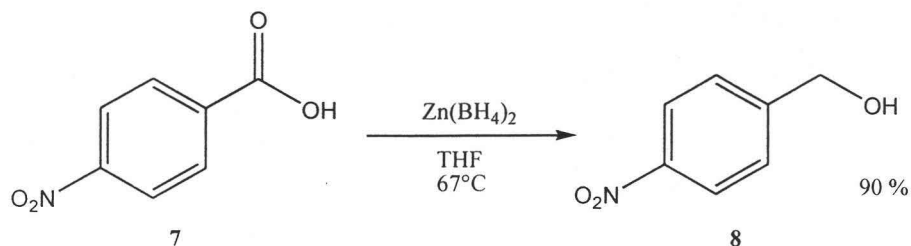
b) **Borohidruro de zinc como agente reductor.**^{7,8} El $Zn(BH_4)_2$ es un agente reductor suave que puede ser utilizado en un amplio intervalo de disolventes apróticos. Desafortunadamente es un reactivo que no se puede adquirir comercialmente. La reducción de ácidos carboxílicos se ha realizado de dos formas diferentes; en la primera⁷ el ácido carboxílico **5** se pone en contacto con una disolución de $Zn(BH_4)_2$ en 1,2-dimetoxietano en presencia de anhídrido trifluoroacético, obteniéndose después de 24 horas el alcohol correspondiente **6** (Esquema 2):



Esquema 2

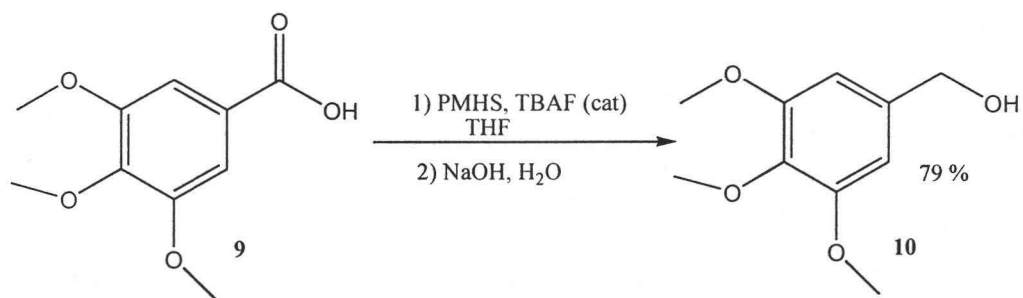
Una alternativa mas es usar el $Zn(BH_4)_2$ en THF⁸ a reflujo para reducir el ácido carboxílico **7** al alcohol **8**. En la reducción de ácidos carboxílicos insaturados se obtiene solamente el correspondiente diol producto de la hidroboreación del doble enlace y posterior

oxidación. Los rendimientos reportados para la reducción de diversos ácidos van del 70 al 95% (Esquema 3).



Esquema 3

c) **Un polímero como fuente de hidruro.**⁹ Un protocolo eficiente para realizar la reducción del ácido carboxílico **9** al alcohol correspondiente **10** es el uso del polimetilhidrosiloxano (PMHS) $\{\text{Me}_3\text{SiO}[(\text{CH}_3)\text{HSiO}]_n\text{SiMe}\}$ en presencia de cantidades catalíticas de fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción procede a temperatura ambiente con buenos rendimientos⁹ (Esquema 4).



Esquema 4

d) Biorreducción de ácidos carboxílicos.¹⁰ La reducción de ácidos carboxílicos a los correspondientes aldehídos y posteriormente a alcoholes requiere un potencial redox de aproximadamente -600 mV. Este potencial es muy bajo, por lo que esta reducción es biológicamente un proceso difícil. Por esta razón, la reducción de ácidos carboxílicos no activados ha sido descrita únicamente para un número limitado de microorganismos mesófilos. *Nocardia*, *Clostridium formicoaceticum*, *Clostridium thermoaceticum* y algunos hongos, reducen ácidos carboxílicos aromáticos a alcoholes. Únicamente *C. formicoaceticum* y *C. thermoaceticum*, también reducen ácidos carboxílicos alifáticos. En la mayoría de los casos la reacción es catalizada por enzimas. Para obtener aldehídos son útiles las aldehído oxidoreductasas reversibles (AORs) y para pasar al alcohol se utilizan las alcohol dehidrogenasas (ADHs).¹⁰

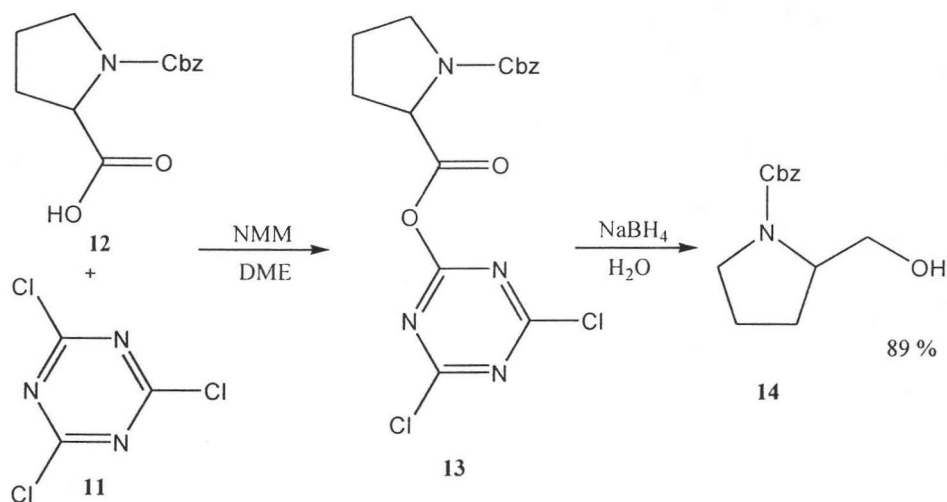
Ácidos carboxílicos no activados también pueden ser reducidos por algunas arqueas hipertermofílicas como *Pyrococcus furiosus*, *Thermococcus litorales* y *Thermococcus strain ES-1*. La reducción de ácidos carboxílicos catalizada por *P. furiosus* puede ser una alternativa para la producción industrial de aldehídos y alcoholes. Esta arquea anaeróbica crece a 100 °C en un tiempo de 37 minutos bajo condiciones óptimas. Como fuente de carbono y energía se utilizan papas por su bajo costo. Además *Pyrococcus furiosus*, no produce toxinas y puede crecer bajo condiciones no estériles, lo cual es una ventaja sobre los mesófilos. Algunos resultados¹⁰ de la reducción de ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Rendimientos de la reducción de ácidos carboxílicos al alcohol**correspondiente por *P. furiosus*.**

Ácido	Alcohol	Rendimiento %
Ácido acético	etanol	0
Ácido propiónico	1-propanol	16.9
Ácido butírico	1-butanol	26.1
Ácido hexanoico	1-hexanol	38.1
Ácido decanoico	1-decanol	13.2
Ácido mirístico	1-tetradecanol	1.0
Ácido palmítico	1-hexadecanol	1.0
Ácido benzoico	alcohol bencílico	26.7
Ácido 3-fenil propiónico	3-fenil-1-propanol	68.7
Ácido 4-fenil butírico	4-fenil butanol	38.9
Ácido 5-fenil valérico	5-fenil-1-pentanol	42.3
Ácido 6-fenil hexanoico	6-fenil-1-hexanol	25.1

e) **Cloruro cianúrico como activador de ácidos carboxílicos.**¹¹ El uso del cloruro cianúrico **11** como activador de ácidos carboxílicos y su posterior reducción a alcohol con NaBH_4 es otra alternativa en el estudio de esta reacción. El procedimiento consiste en hacer reaccionar una disolución de cloruro cianúrico **11** en DME y N-metil morfolina con N-Cbz-prolina **12**, para formar un intermediario muy reactivo **13** el cual será reducido por NaBH_4

al alcohol **14** (Esquema 5). Indudablemente este es un procedimiento muy simple y eficiente, sin embargo su gran inconveniente es la toxicidad del cloruro cianúrico.¹¹

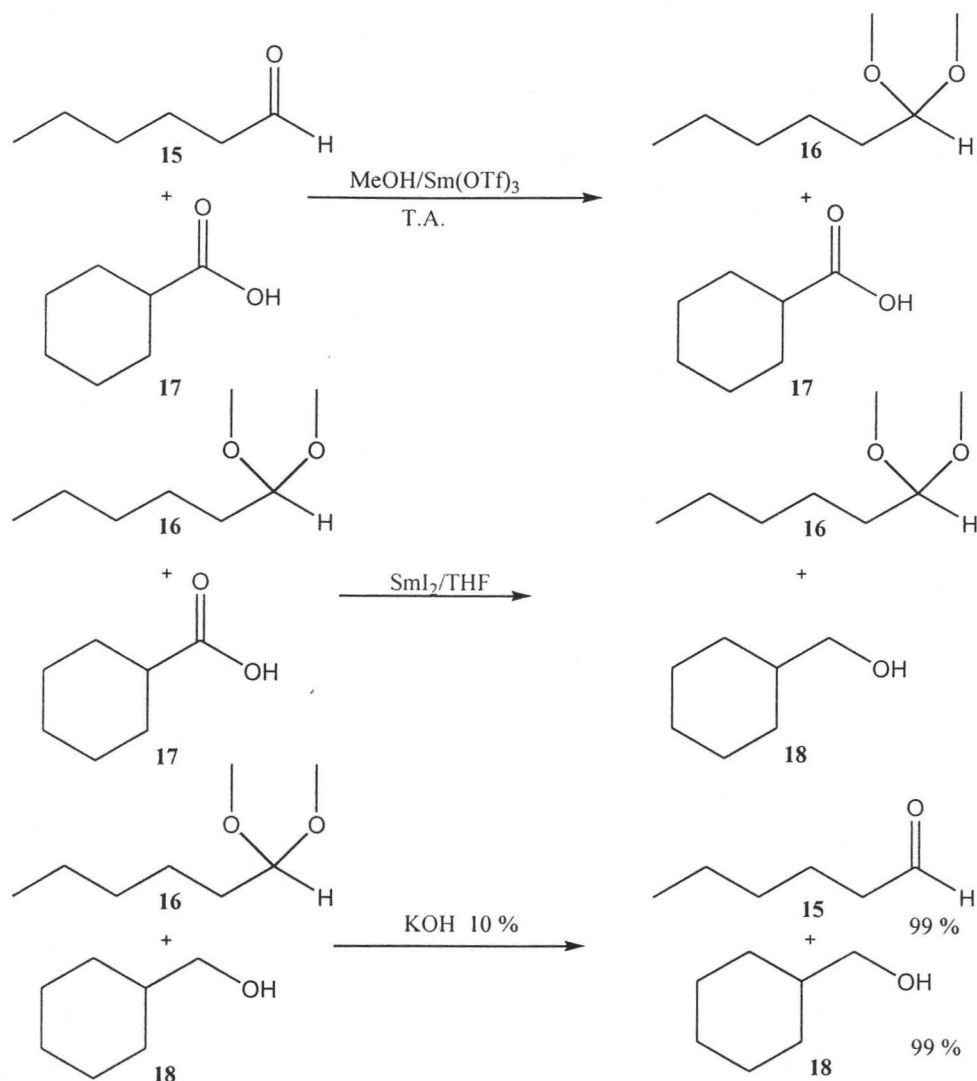


Esquema 5

f) **Yoduro de samario como agente reductor.**¹² La reducción de ácidos carboxílicos en presencia de aldehídos generalmente es un proceso de tres pasos, la protección del aldehído, la reducción del ácido y finalmente la desprotección del aldehído. Con este método es posible reducir selectivamente ácidos en presencia de aldehídos.

Como primer paso el aldehído **15** es protegido al formar un acetal **16** con una disolución de Sm(OTf)₃ en metanol, el cual actúa como ácido de Lewis, catalizando la formación del acetal. Posteriormente la reducción del ácido carboxílico **17** se lleva a cabo con SmI₂ y KOH para formar el alcohol respectivo **18**, el aldehído **15** se regenera con HCl diluido (Esquema 6). El alcohol se genera en rendimientos mayores al 80% y el aldehído se

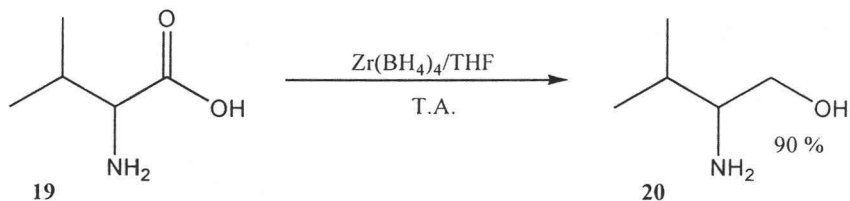
recupera en más del 90%. Este método no se probó para la reducción de ácidos presentes en la misma molécula que el aldehído.¹²



Esquema 6

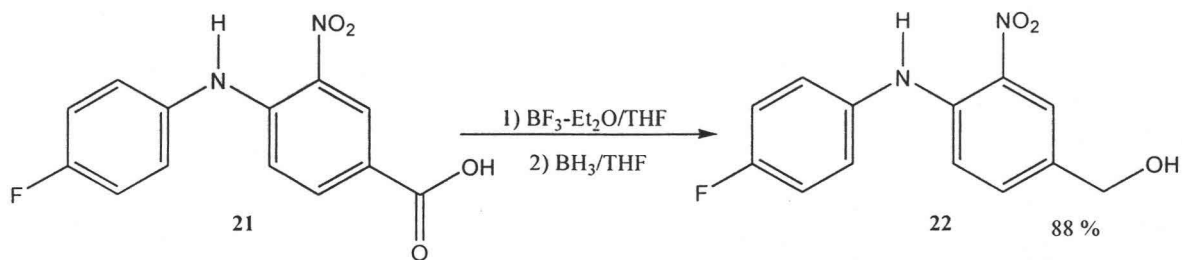
g) **Borohidruro de zirconio como agente reductor.**¹³ En la búsqueda de nuevos borohidruros como agentes reductores de compuestos carbonílicos se ha encontrado que el $\text{Zr}(\text{BH}_4)_4$ es un agente reductor que puede reducir ácidos, ésteres e iminas a los

correspondientes alcoholes y aminas secundarias. La reacción procede a temperatura ambiente y solo requiere de dos a tres horas para obtener buenos rendimientos. Todo esto representa ventajas si se le compara con el uso de $Zn(BH_4)_2$, donde la reacción se realiza a reflujo de THF. Uno de los ejemplos más importantes de la utilidad de este método es la reducción de valina¹³ **19** al correspondiente amino alcohol **20** (Esquema 7).



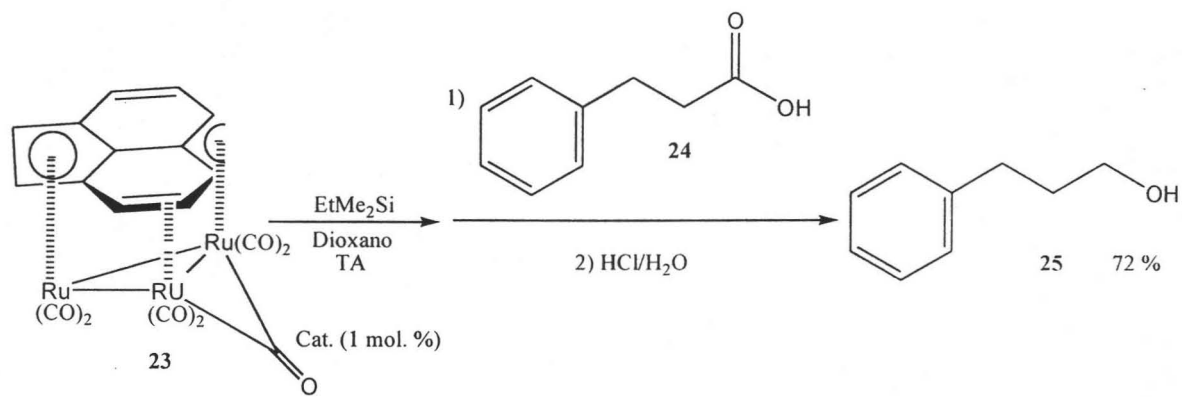
Esquema 7

h) Complejos de borano como agentes reductores.¹⁴ Ácidos carboxílicos aromáticos, que poseen grupos electrodonadores y electroattractores, pueden ser reducidos a alcoholes usando la combinación BH_3 -THF y BF_3 - Et_2O . Una amplia variedad de grupos funcionales pueden ser tolerados con esas condiciones suaves de reacción.¹⁴ Ejemplo de esto es la reducción del ácido **21**, el cual es disuelto en THF anhidro en atmósfera de nitrógeno, para posteriormente agregar el BF_3 - Et_2O seguido de BH_3 -THF, obteniéndose el alcohol **22** (Esquema 8).



Esquema 8

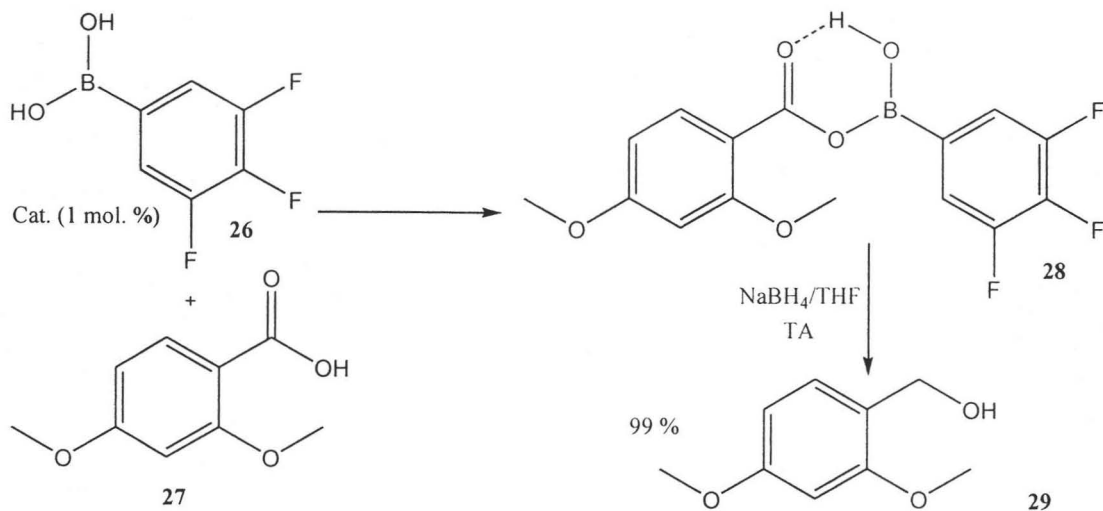
i) Reducciones catalizadas por complejos organometálicos.¹⁵ En el estudio de la hidrosililación de cetonas y aldehídos, la reducción de acetales y éteres cíclicos y la apertura-polimerización de éteres cíclicos se desarrollaron catalizadores del tipo de **23**. Posteriormente se extendió el uso de este mismo catalizador a la reducción de ácidos carboxílicos, ésteres y amidas.¹⁵ En primera instancia el catalizador se hace reaccionar con EtMe_2SiH , para posteriormente adicionar al ácido **24** y obtener el alcohol **25** (Esquema 9).



Esquema 9

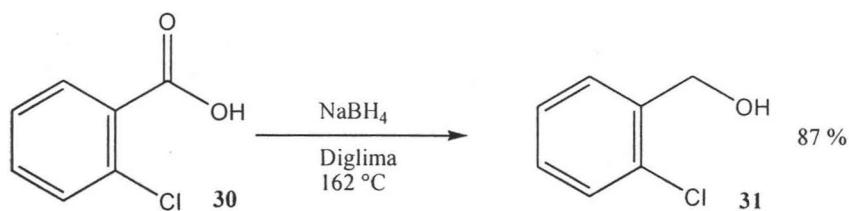
j) Ácido 3,4,5-trifluoro fenil borónico como activador de ácidos carboxílicos.¹⁶

Una ruta alternativa que se ha explorado es el uso del ácido 3,4,5-trifluorofenil-borónico **26** como catalizador de la reducción del ácido carboxílico **27**, formando el intermediario **28**, el cual es el precursor del alcohol **29** usando NaBH_4 como el agente reductor.¹⁶ La reacción se realiza a temperatura ambiente con excelentes rendimientos (Esquema 10).



Esquema 10

k) **Reducción con borohidruro de sodio en diglima.**¹⁷ Condiciones más drásticas son utilizadas al reducir al ácido carboxílico 30 al alcohol 31. Nuevamente el agente reductor es el NaBH_4 , pero la temperatura de reacción es de $162\text{ }^\circ\text{C}$, alcanzada gracias a que se usa diglima como disolvente.¹⁷ La desventaja del método es la alta temperatura y el no lograr reducir ácidos carboxílicos aromáticos con grupos electrodonadores (Esquema 11).



Esquema 11

Al analizar todas las variantes que nos ofrecen los diferentes métodos se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- a) El uso de los agentes donadores de hidruros es el método más estudiado para llevar a cabo la reducción de los ácidos carboxílicos.
- b) Los compuestos de boro son los más utilizados.
- c) Se ha trabajado en el cambio de la reactividad del NaBH_4 , al sustituir al sodio por zinc ó zirconio, con lo que se tienen agentes reductores más poderosos para llevar a cabo la reacción.
- d) En contra parte, se ha explorado la posibilidad de aumentar la reactividad de los ácidos carboxílicos formando anhídridos mixtos ó mediante el uso de agentes deshidratantes.
- e) Todo lo anterior, ha permitido abarcar diferentes temperaturas de reacción y la posibilidad de usar disolventes próticos y apróticos.
- f) Las bioreducciones son restringidas por el espectro de microorganismos utilizados.
- g) El uso de polímeros o compuestos organometálicos no se ha generalizado como sucede en otras reacciones orgánicas.
- h) Como último punto, se puede afirmar que indudablemente el tópico no está agotado.

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar un nuevo método para la reducción de ácidos carboxílicos a los alcoholes correspondientes, utilizando 1-hidroxibenzotriazol y carbodiimida como activadores del ácido carboxílico. El agente reductor será el borohidruro de sodio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las condiciones óptimas de reacción para obtener alcoholes a partir del correspondiente ácido carboxílico, empleando HOBt, DCC y NaBH₄.
- Emplear el método desarrollado en diferentes ácidos carboxílicos para obtener los correspondientes alcoholes.
- Estudiar la quimioselectividad del método desarrollado.
- Analizar la posible formación de racematos como consecuencia del uso de borohidruro de sodio.

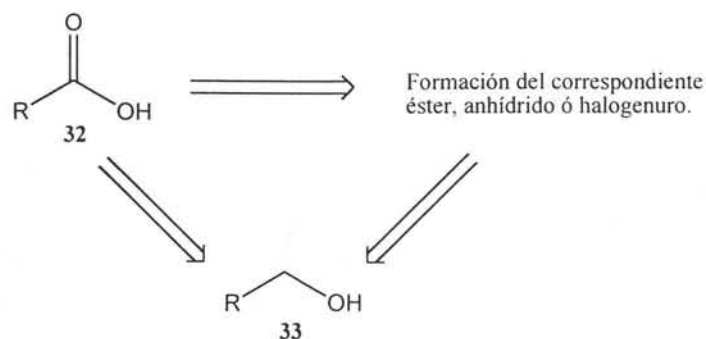
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Planteamiento del problema. Los conceptos de oxidación y reducción son diferentes para la química inorgánica y orgánica. Para la primera la oxidación se trata de una pérdida de electrones e incremento en el número de oxidación. En el caso de la química orgánica, el concepto es técnicamente correcto pero difícilmente aplicable. Existen reacciones orgánicas donde se transfieren directamente electrones, pero el mecanismo de reacción no involucra una transferencia directa de electrones. Algo similar pasa con el número de oxidación, el cual adquiere un valor fraccional para algunos compuestos orgánicos. Se ha recurrido a la creación de categorías de grupos funcionales, los cuales se ordenan por su estado de oxidación. Así, los conceptos oxidación y reducción hacen referencia a la conversión de un grupo funcional en una molécula a partir de una categoría menor o mayor.¹⁸ También se ha recurrido a la idea original de Lavoisier, que define la oxidación como el proceso de ganancia de oxígeno y pérdida de hidrógeno. Lo contrario sería un proceso de reducción.¹⁹

Siendo congruentes con lo anterior, la reacción cuyo reactivo es un ácido carboxílico y el producto un alcohol, es una reacción de reducción. Esta reacción es el problema central del presente trabajo de investigación.

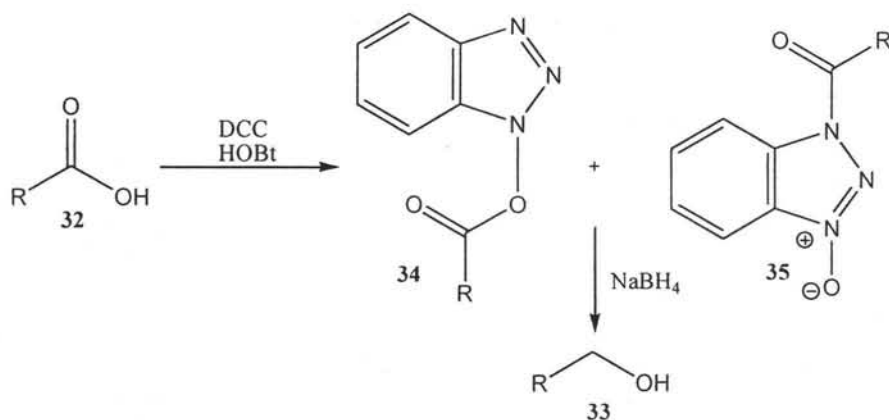
Existen dos alternativas para llevar a cabo el proceso, la primera es la formación de derivados del ácido carboxílico, que sean susceptibles a una reducción. La segunda ruta es la reducción directa del ácido carboxílico. La gran diferencia en esos dos casos son las condiciones de reacción, mientras que para un derivado de ácido carboxílico son necesarias condiciones suaves, para un ácido carboxílico a menudo se necesitan condiciones drásticas. Por estas consideraciones se opta por la primera opción, pese que implica realizar una

reacción adicional, con todo lo que esto representa. Esto se ejemplifica en el esquema 12, donde el ácido carboxílico **32** puede pasar de forma directa al alcohol **33** o formar el correspondiente éster, anhídrido o halogenuro, antes de ser reducido.



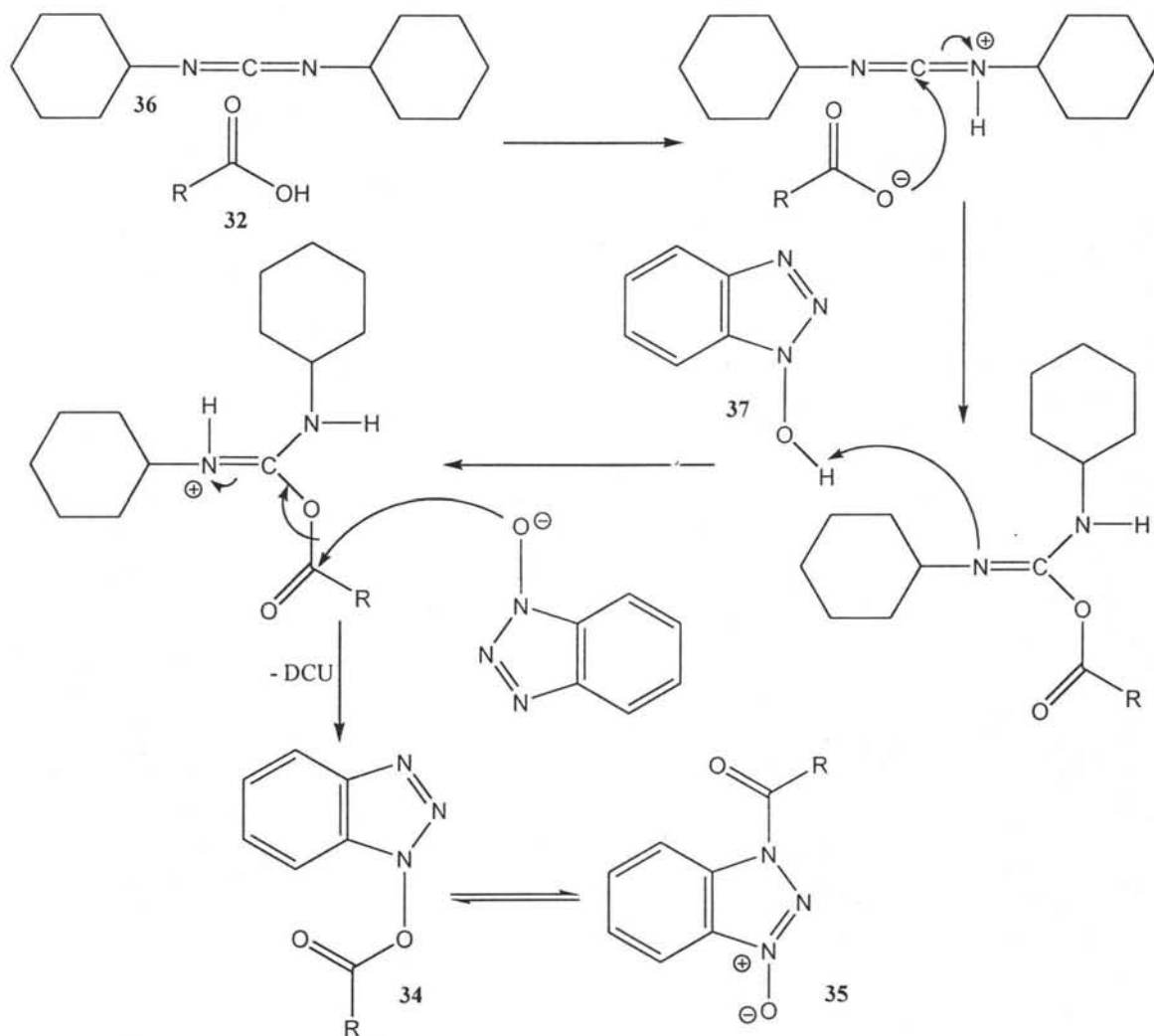
Esquema 12

Concepto de reacción. Se consideró la posibilidad de formar un derivado del ácido carboxílico **32** que reaccionara con NaBH_4 en condiciones suaves de reacción. Para lograr esto se pensó en recurrir al uso de dicitclohexil carbodiimida y 1-hidroxi benzotriazol, los cuales darían lugar a los ésteres de benzotriazol **34** y **35**. A estos últimos se les haría reaccionar con NaBH_4 , obteniéndose el alcohol **33** (Esquema 13).



Esquema 13. Concepto de reacción

El mecanismo por el cual se forman los ésteres **34** y **35**, se describe a continuación: la DCC **36**, agente deshidratante utilizada en reacciones de esterificación²⁰⁻²² y formación del enlace peptídico,²³ facilita el ataque nucleofílico²⁴⁻²⁶ del HOBt **37** sobre el carbonilo del ácido carboxílico, formándose **34** y **35** (Esquema 14).



Esquema 14. Mecanismo de reacción para la formación de los ésteres de benzotriazol

Un número importante de estudios sobre la naturaleza de los ésteres de benzotriazol se han descrito en la literatura química, el primero de ellos corresponde al Profesor König,²⁷ quien no solo introduce el uso del HOBt en la síntesis de péptidos, sino además propone las estructuras a partir de la espectroscopia de infrarrojo. Posteriormente se caracterizaron por resonancia magnética nuclear²⁸ de ¹H, ¹³C y ¹⁴N. Se han obtenido estructuras cristalinas las cuales han sido estudiadas por difracción de rayos X.²⁹ Los estudios han abarcado también la espectroscopia de ultravioleta y los cálculos teóricos.³⁰ Su reactividad se ha determinado por métodos cinéticos.³¹ Además se han sintetizado un gran número de derivados del HOBt para ser utilizados en disolución³²⁻³⁴ y fase sólida.³⁵

Toda esta información ha permitido determinar que el primero en formarse es **34**, que posteriormente pasa a **35**, por medio de una migración intermolecular. La especie más reactiva es **34** y la más estable es **35**.

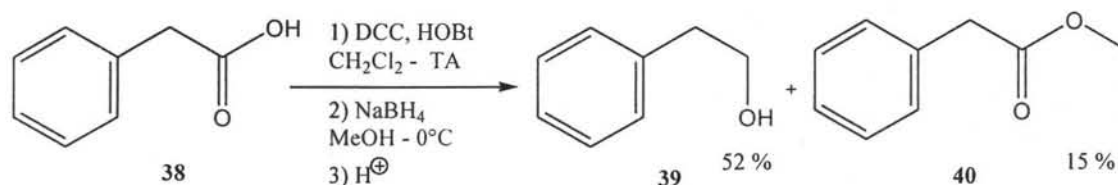
Con estos antecedentes sobre los ésteres de benzotriazol se inició el trabajo experimental. A continuación se describen cuatro protocolos que se desarrollaron para obtener las mejores condiciones de reacción.

Protocolo A. La investigación se inició con el estudio de las condiciones de reacción, para lo cual se utilizó el ácido 2-fenil acético **38** como materia prima, ya que sus propiedades físicas están plenamente descritas en la literatura, así como las del 2-fenil etanol **39**, el cual se obtiene como producto de la reducción.

Los mejores disolventes para la formación de los ésteres de benzotriazol son los disolventes clorados, diclorometano o cloroformo, por lo que se utilizó diclorometano para llevar a cabo la formación de los ésteres de benzotriazol. Es también conocido, que la formación de los ésteres es rápida, de cinco minutos a media hora de reacción. Su

formación se puede observar por cromatografía en capa fina y presentan estabilidad química.

El disolvente elegido fue el diclorometano y la variante a estudiar el número de equivalentes del NaBH_4 . Las primeras reacciones se realizaron a 0°C , temperatura a la que se formaron los ésteres de benzotriazol sin ningún problema. Posteriormente se agregaron de uno a cinco equivalentes de NaBH_4 . El monitoreo de la reacción por cromatografía en capa fina permitió observar la presencia de los ésteres de benzotriazol en el medio de reacción, aún después de 24 hrs (Tabla 3). La reacción se repitió bajo las mismas condiciones, agregándose una pequeña cantidad de metanol, esto con el fin de disolver al NaBH_4 , el cual es poco soluble en diclorometano, lo que influye en el curso de la reacción como se puede observar en la tabla 3. Al utilizarse cinco y cuatro equivalentes de NaBH_4 se observó en cromatografía de capa fina, la desaparición total de los ésteres de benzotriazol después de cinco minutos de reacción, para tres y dos equivalentes fueron necesarios quince minutos y para un equivalente los intermediarios permanecieron presentes en el seno de la reacción después de 15 horas. Al purificar e identificar los productos de aquellas reacciones donde los intermediarios se agotaron, se identificó como producto mayoritario al 2-fenil etanol **39** y como minoritario al 2-fenil acetato de metilo **40** (Esquema 15).



Esquema 15. Protocolo A. Reducción del ácido 2-fenil acético

Tabla 3. Reducción del ácido 2-fenil acético con NaBH₄ en diclorometano-metanol^a

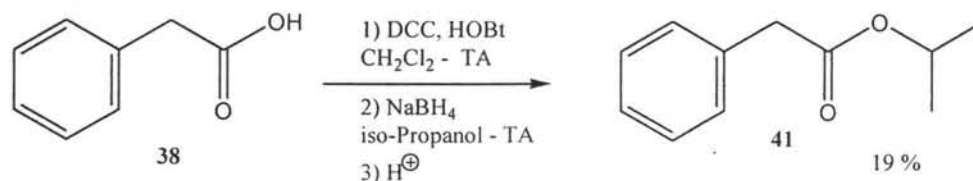
	Disolvente	Temperatura	NaBH ₄ Eq. mol	Alcohol	Tiempo	Rendimiento %	
						Alcohol	Éster
1	CH ₂ Cl ₂	0°C	1		24 hrs.	-	-
2	CH ₂ Cl ₂	0°C	2		24 hrs.	-	-
3	CH ₂ Cl ₂	0°C	3		24 hrs.	-	-
4	CH ₂ Cl ₂	0°C	4		24 hrs.	-	-
5	CH ₂ Cl ₂	0°C	5		24 hrs.	-	-
6	CH ₂ Cl ₂	0°C	1	Metanol	15 hrs.	20	-
7	CH ₂ Cl ₂	0°C	2	Metanol	15 min.	28	5
8	CH ₂ Cl ₂	0°C	3	Metanol	15 min.	30	8
9	CH ₂ Cl ₂	0°C	4	Metanol	15 min.	52	15
10	CH ₂ Cl ₂	0°C	5	Metanol	15 min.	50	17

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

Estos resultados, permitieron establecer que el número de equivalentes del NaBH₄ influyen en la rapidez de la reacción. Además se observó que los hidruros del NaBH₄ actúan como base para tomar el protón relativamente ácido del metanol, formando un alcoholato que ataca a los ésteres de benzotriazol, dando lugar al correspondiente éster metílico.

Protocolo B. Para resolver el problema de reacciones colaterales se utilizó otro alcohol, que disolviera al NaBH₄ y que no diera lugar a la reacción de esterificación. El

objetivo era disminuir la rapidez de la reacción no deseada, así que se eligió al isopropanol, alcohol secundario de mayor impedimento estérico y menor acidez que el metanol. El experimento se realizó en diclorometano a 0°C y a temperatura ambiente, utilizando cinco equivalentes de NaBH₄ (Esquema 16). En el primer caso, después de ocho horas, se seguían observando en cromatografía de capa fina los ésteres de benzotriazol. En el segundo experimento, estos mismos intermediarios desaparecieron después de 15 horas. El resultado de esta última reacción, fue la identificación de un solo producto, el 2-fenil acetato de isopropilo **41**, con un rendimiento del 19 % (Tabla 4).



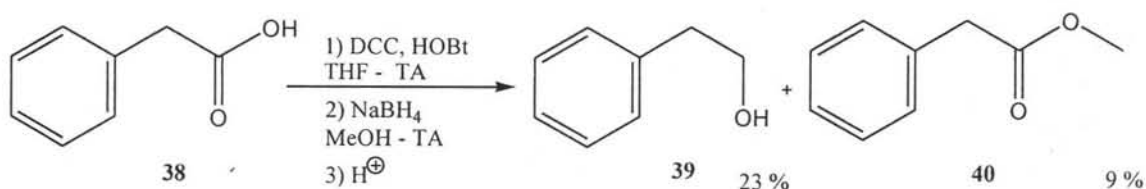
Esquema 16. Protocolo B. Reducción del ácido 2-fenil acético

Tabla 4. Reducción del ácido 2-fenil acético con NaBH₄ en diclorometano-isopropanol^a

	Disolvente	Temperatura	NaBH ₄ Eq. mol	Alcohol	Tiempo	Rendimiento %	
						Alcohol	Éster
1	CH ₂ Cl ₂	0°C	5	isopropanol	8 hrs.	-	5
2	CH ₂ Cl ₂	ambiente	5	isopropanol	15 hrs.	-	19

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

Protocolo C. La siguiente variante a estudiar fue el disolvente, esperando que los rendimientos de la reacción variaran, es decir, obtener una mayor cantidad de alcohol. El disolvente elegido fue THF, tomando como antecedente que es el disolvente adecuado para realizar reducciones de compuestos carbonílicos con NaBH_4 y metanol. La reacción se efectuó con cinco equivalentes del agente reductor, a temperatura ambiente y a $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 17). En ambos casos, la formación de los ésteres de benzotriazol no fue total, esto resultó ser un inconveniente, y pese a esto, como resultado de purificar e identificar los productos de la reacción, se observó que el producto mayoritario fue el 2-fenil etanol **39**, con trazas del 2-fenil acetato de metilo **40** (Tabla 5).



Esquema 17. Protocolo C. Reducción del ácido 2-fenil acético

Tabla 5. Reducción del ácido 2-fenil acético con NaBH_4 en THF-metanol^a

	Disolvente	Temperatura	NaBH_4 Eq. mol	Alcohol	Tiempo	Rendimiento %	
						Alcohol	Éster
1	THF	0°C	5	metanol	30 min.	11	4
2	THF	ambiente	5	metanol	15 min.	23	9

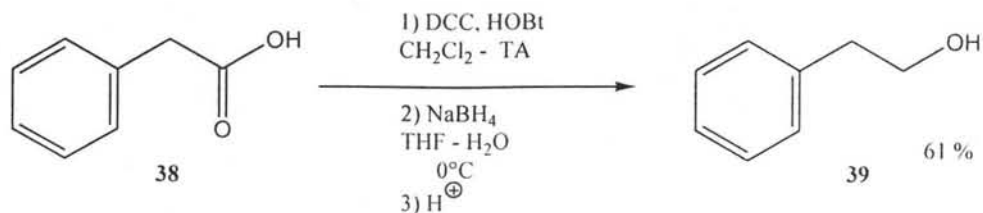
a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

Protocolo D. Con los resultados obtenidos, se tenía la certeza de que la reducción de un ácido carboxílico era viable. Evidentemente se tenían mayores interrogantes, pero la idea inicial había dado frutos, por lo que se pensó en cambiar la estrategia de trabajo, tomando en cuenta las siguientes consideraciones: era necesario el diclorometano para formar los ésteres de benzotriazol y, se requería de un disolvente prótico para efectuar la reducción con NaBH₄, obviamente éste no tendría que ser de la familia de los alcoholes. La alternativa fue activar al ácido 2-fenil acético **38** en diclorometano a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se disolvió en THF. La mezcla de reacción se llevó a 0°C. El último paso fue agregar el NaBH₄, utilizando como disolvente prótico H₂O (Esquema 18). El número de equivalentes del agente reductor fueron entre uno y cuatro, los resultados se enlistan en la tabla 6. En el espectro de RMN ¹H (No. 3) del 2-fenil etanol se observa un multiplete en δ 7.36-7.72 que integra para los cinco protones aromáticos, un sistema A₂X₂ ($J=6.4$ Hz) en δ 3.84 y 2.86 que corresponde a los protones de los dos metilenos. En δ 1.62 aparece como singulete el protón del alcohol.

Tabla 6. Reducción del ácido 2-fenil acético con NaBH₄ diclorometano-THF-H₂O^a

	Disolvente	Temperatura	NaBH ₄ Eq. mol	Tiempo	Rendimiento % Alcohol
1	CH ₂ Cl ₂ -THF-H ₂ O	0°C	1	15 min.	49
2	CH ₂ Cl ₂ -THF-H ₂ O	0°C	2	15 min.	61
3	CH ₂ Cl ₂ -THF-H ₂ O	0°C	3	15 min.	58
4	CH ₂ Cl ₂ -THF-H ₂ O	0°C	4	15 min.	60

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.



Esquema 18. Protocolo D. Reducción del ácido 2-fenil acético

Al analizar los cuatro protocolos, se concluyó que la mejor opción es utilizar el protocolo **D**, donde se evita la formación de productos no deseados. El número de equivalentes más adecuado de NaBH₄ sería de dos, suficientes para obtener un buen rendimiento de la reacción.

Es pertinente aclarar que tanto el protocolo **A**, como el **D**, se realizaron con dos diferentes carbodiimidas, primero se trabajó con DCC, apegándose a la idea original. Posteriormente se utilizó 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etilcarbodiimida (EDC) **43**, (Figura 2), obteniéndose los mismos resultados, como se esperaba, ya que ambas carbodiimidas participan en un paso anterior a la reducción, por lo que no tienen ingerencia directa en ella. Este cambio obedece a cuestiones técnicas, ya que la dicitclohexil urea (DCU) formada a partir de la DCC causa problemas al momento de purificar la reacción, su eliminación no es cosa trivial. En cambio la EDU formada como resultado del uso de EDC se elimina siguiendo los principios ácido-base de las aminas.

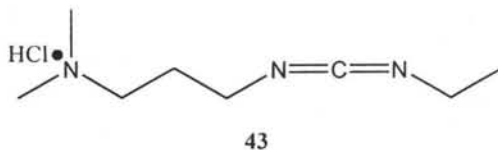
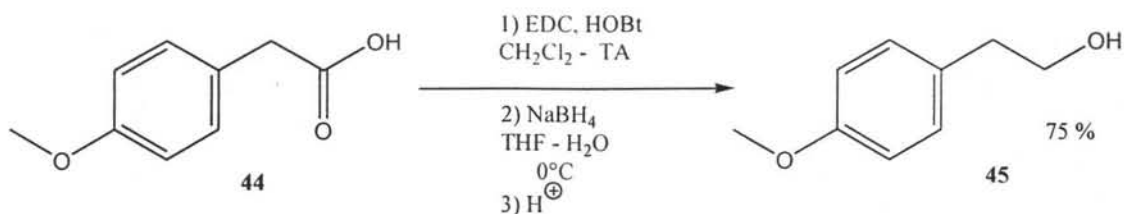


Figura 2. Clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida (EDC)

Generalización del método. Una vez con los resultados antes descritos, se procedió a extrapolar la metodología a otros ácidos carboxílicos que permitieran estudiar el comportamiento de las condiciones de reacción en situaciones específicas como son: la presencia de otros grupos funcionales, es decir, la quimioselectividad de la reacción, la posible racemización de enantiómeros y la reducción de ácidos carboxílicos α - β insaturados. Los ácidos carboxílicos utilizados fueron 2-(4-metoxi fenil) acético, 2-(2,4-dicloro fenoxi) acético, 2-(naftalen-3-il) acético, naproxen, N-Boc-L-prolina y cinámico. En los cuatro primeros casos se emplearon los protocolos **A**, **B** y **D**, con la intención de observar la relación alcohol-éster, como productos de reacción. Para el N-Boc-L-prolina y el ácido cinámico solo se siguió el protocolo **D**. Los resultados se describen a continuación:

Reducción del ácido 2-(4-metoxi fenil) acético 44. El interés por este ácido es la presencia de un grupo electrodonador unido al anillo aromático (Esquema 19). Los rendimientos de los diferentes protocolos se muestran en la tabla 7. Una vez purificada cada una de las reacciones, el 2-(4-metoxi fenil) etanol **45** se caracterizó por RMN ^1H (No.7), en cuyo espectro se observa un sistema AA'BB' en δ 7.13 y 6.84, que se asignó a los protones del anillo aromático de las posiciones 2-6 y 3-5 respectivamente. Para los protones de los dos metilenos se observan las señales de un sistema A_2X_2 en δ 3.8 y 2.79 ($J=6.6$ Hz). En δ 1.65 aparece un singulete que corresponde al protón del OH.



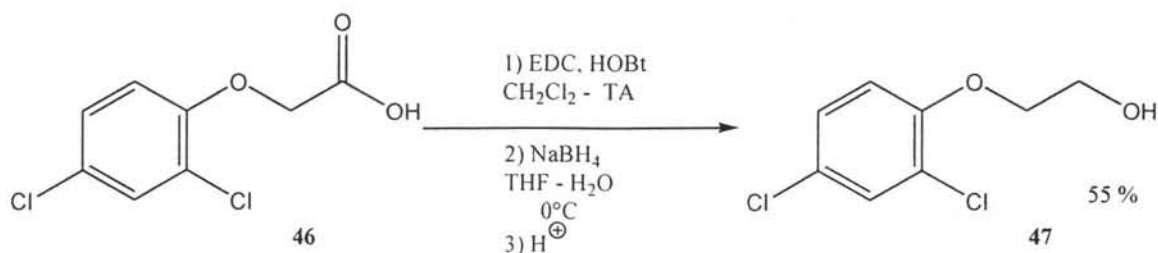
Esquema 19. Protocolo D. Reducción del ácido 2-(4-metoxi fenil) acético

Tabla 7. Reducción del ácido 2-(4-metoxi fenil) acético^a

Protocolo	Rendimiento %	
	Alcohol	Éster
A	26	53
B	-	28
D	75	-

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

Reducción del ácido 2-(2,4-dicloro fenoxi) acético 46. Este ácido tiene dos grupos electroattractores unidos al anillo aromático (Esquema 20). Los rendimientos de los diferentes protocolos se muestran en la tabla 8. La caracterización del producto principal, 2-(2,4-dicloro fenoxi) etanol **47** se realizó por RMN ¹H (No.11), el cual presenta en δ 7.36 un doblete ($J=2.4$, Hz) para el protón tres del anillo aromático. Para los protones cinco y seis del mismo anillo se observan señales en δ 7.17 (dd, $J=8.7$, 2.4 Hz) y 6.86 (d, $J=8.7$ Hz) respectivamente. En δ 4.11 y 3.98 se observa un sistema A_2X_2 ($J=4.8$ Hz) para los protones de los dos metilenos. El protón del OH aparece en δ 2.24 como un singulete.



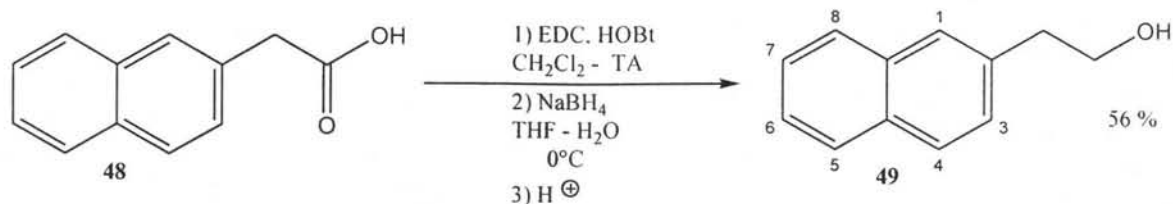
Esquema 20. Protocolo D. Reducción del ácido 2-(2,4-dicloro fenoxi) acético

Tabla 8. Reducción del ácido 2-(2,4-dicloro fenoxi) acético ^a

Protocolo	Rendimiento %	
	Alcohol	Éster
A	9	14
B	2	10
D	55	-

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

Reducción del ácido 2-(naftalén-2-il) acético 48. Los resultados de las diferentes reacciones (Esquema 21) se muestran en la tabla 9. En el espectro de RMN ¹H (No.15) para el 2-(naftalen-2-il) etanol 49 se observa un multiplete en δ 7.82-7.77 que integra para tres protones y se asigna para los protones cinco, ocho y cuatro del sistema aromático. En δ 7.66 aparece un singlete ancho que corresponde al protón de la posición uno. Los protones seis y siete muestran una señal múltiple en δ 7.49-7.40. Una señal doble de dobles ($J=8.4$, 1.7 Hz) que corresponde al protón tres del mismo sistema aparece en δ 7.34. Se observa la parte A₂ de un sistema A₂X₂ para los protones del metileno base de alcohol en δ 3.92 ($J=6.5$ Hz), la parte X₂ que corresponde a los protones del segundo metileno aparece en δ 3.01 ($J=6.5$ Hz). Un singlete ancho en δ 1.52 se asigna al protón del OH.



Esquema 21. Protocolo D. Reducción del ácido 2-(naftalen-2-il) acético

Tabla 9. Reducción del ácido 2-(naftalen-2-il) acético ^a

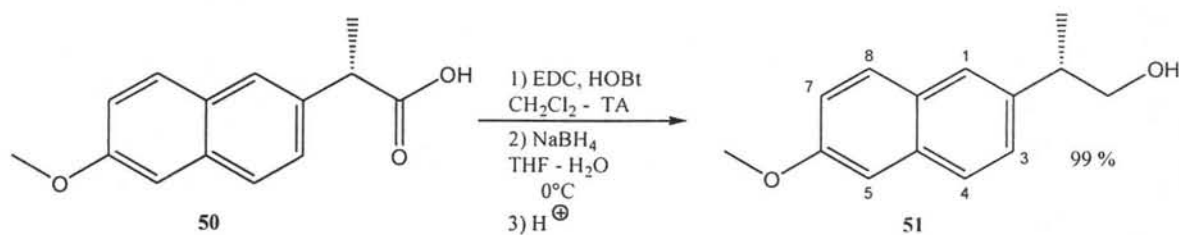
Protocolo	Rendimiento %	
	Alcohol	Éster
A	28	49
B	5	21
D	56	-

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

Reducción de Naproxen [Ácido (S)-2-(2-metoxinaftalen-6-il) propanóico] 50.

Nuevamente se aplicaron los protocolos **A**, **B**, y **D** (Tabla 10), siendo el último de ellos donde se obtuvo el mejor rendimiento con un 99 % (Esquema 22). El alcohol **51** se caracterizó por RMN ¹H (No.19-19a). En el espectro se observa para el sistema aromático un doblete en δ 7.70 ($J=8.4$, Hz) que corresponde al protón cuatro. En δ 7.69 (d, $J= 8.7$, Hz) aparece la señal del protón ocho, la señal doble en δ 7.59 ($J= 0.9$ Hz) se asignó al protón cinco, en δ 7.33 aparece la señal del protón siete (dd $J=8.7$, 1.8 Hz), el protón tres muestra una señal como doble de dobles en δ 7.14 ($J=8.4$, 2.4 Hz) y por último, el protón de la posición uno aparece como una señal doble en δ 7.11. Los protones del éter metílico

muestran un singulete en δ 3.90, un doblete que aparece en δ 3.76 ($J=6.9$, Hz) se asignó a los protones del metileno base de alcohol, para el protón del metino se observa un sexteto en δ 3.07 ($J=6.9$, Hz), el cual se acopla con los protones del metilo cuya señal aparece como un doblete en δ 1.34 ($J=6.9$, Hz). El protón del OH aparece en δ 1.6 como un singulete ancho.



Esquema 22. Protocolo D. Reducción de Naproxen

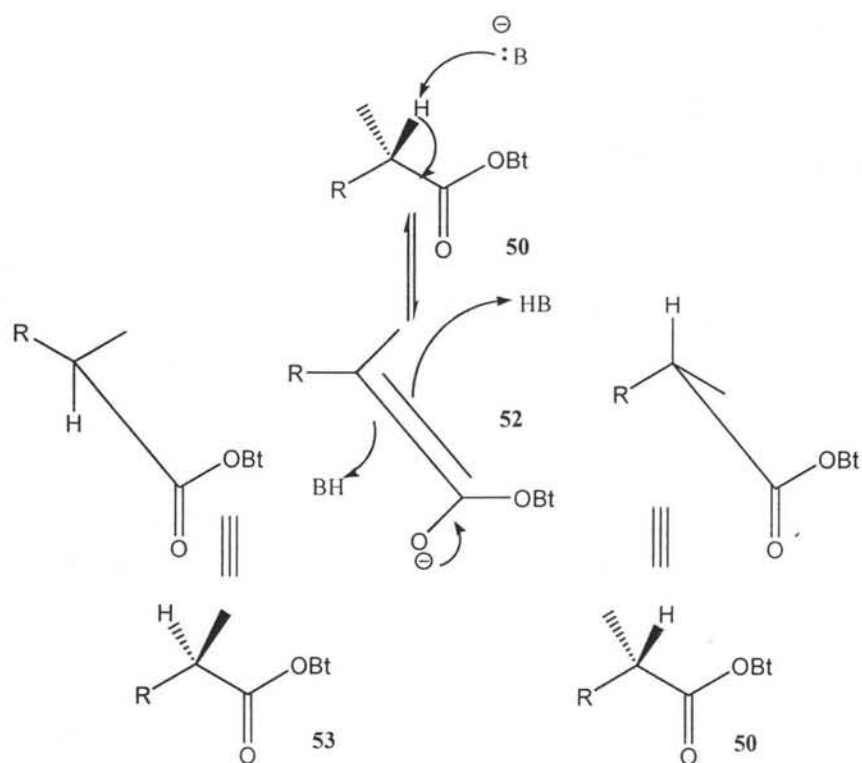
Tabla 10. Reducción del Naproxen^a

Protocolo	Rendimiento %	
	Alcohol	Éster
A	71	20
B	22	5
D	99	-

a) Los productos se purificaron por cromatografía en columna.

La reacción se realizó con el enantiómero *S*, lo que permitió tener un centro quiral α al carbonilo. La posición cercana al carbonilo le confiere un carácter ácido, lo que facilitaría la formación de un enol en presencia de una base. Con las condiciones de reacción

utilizadas en los diferentes protocolos, se tenía la incertidumbre de una posible racemización como resultado de la formación del enol **52** y posterior protonación de este. Los hidruros del NaBH_4 actuarían como base. La mezcla racémica es consecuencia de una adición electrofílica sobre el enlace del enol, el cual se puede llevar a cabo por las caras *Re* o *Si* (Esquema 23).



Esquema 23. Mecanismo de racemización

La pureza enantiomérica y la configuración absoluta puede ser determinada en RMN ^1H por medio del uso de auxiliares quirales. Uno de estos auxiliares quirales es el (*S*)-1-(clorometil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo **54** (Figura 3). Este compuesto muestra anisotropía magnética causada por el sistema π del carbonilo cetónico. Este efecto se refleja en el desplazamiento químico en RMN ^1H para los derivados.³⁶

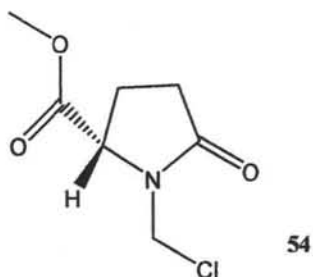


Figura 3. (S)-1-(clorometil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo 54

El procedimiento consiste en hacer reaccionar el sustrato quiral **A** con un enantiómero del auxiliar quiral **B**, para obtener un diastereoisómero **A-B**, el cual es analizado por RMN ^1H . La pureza enantiomérica o la configuración absoluta se determina con respecto al centro quiral del auxiliar.³⁷ Para este fin son considerados cambios en los desplazamientos químicos (L_1 y L_2), en la multiplicidad de las señales o interacciones en el espacio (Figura 4).

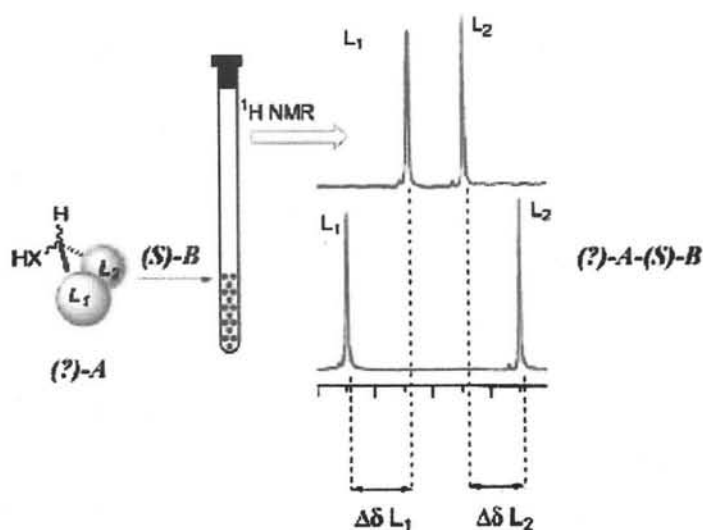
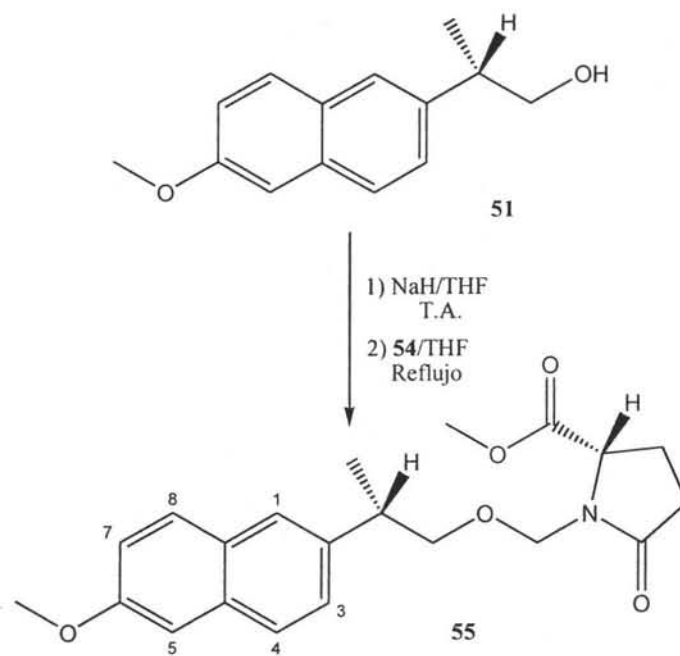


Figura 4. Determinación de pureza enantiomérica ó configuración absoluta en RMN ^1H

Para determinar la pureza enantiomérica del alcohol **51**, este se hizo reaccionar con hidruro de sodio en THF para formar el alcoholato de sodio. En un segundo paso se agregó el auxiliar quiral **54** obteniéndose el diasteroisómero³⁶ **55** (Esquema 24). El espectro de RMN ¹H (No.23) se asignó por comparación con el espectro del alcohol **51**, se observa para el sistema aromático un doblete en δ 7.68 ($J=8.4$ Hz), que corresponde a los protones cuatro y ocho. El singulete en δ 7.56 se asignó al protón cinco, en δ 7.31 (1H, dd $J=8.4, 1.6$ Hz) aparece la señal del protón siete, en δ 7.13 se observa un doble de dobles ($J=8.4, 2.4$ Hz) que corresponde al protón de la posición tres, el protón de la posición uno aparece en δ 7.11 (d $J=2.4$ Hz). Los protones del éter metílico muestran un singulete en δ 3.91, para los protones del metileno base de alcohol se observan doble de dobles en δ 3.65 ($J=9.6, 6.4$ Hz) y 3.58 ($J=9.6, 7.8$ Hz). El protón del metino se observa como un sexteto en δ 3.07 ($J=7.2$ Hz), el cual se acopla con los protones del metilo cuya señal aparece como un doblete en δ 1.3 ($J=7.2, \text{ Hz}$). La parte del auxiliar quiral muestra un sistema AB en δ 4.99 y 4.51 ($J=10.8$ Hz) que se asigna a los protones diastereotópicos del metileno exocíclico. El protón del centro quiral de la pirrolidona muestra una señal doble de dobles en δ 3.86 ($J=8.4, 4$ Hz), los protones del éster metílico aparecen como un singulete en δ 3.66. Se observa para uno de los protones del metileno α al carbonilo del anillo de pirrolidona una señal en δ 2.46 (ddd, $J=17.2, 9.2, 9.2$ Hz), el otro protón muestra una señal en δ 2.29 (ddd, $J=17.2, 8.8, 4.4$ Hz). El multiplete en δ 1.97-1.89 se asignó a los dos protones restantes.



Esquema 24

Los cambios más notables que se observan en el espectro de RMN ^1H del diastereoisómero **55**, son para los protones diastereotópicos del metileno unido al oxígeno, cada uno de ellos presenta un doble de dobles. Para esos mismos protones en la molécula original se observaba solo un doblete. En las demás señales no existe cambio significativo. Estos resultados permitieron establecer la presencia de un solo diastereoisómero. Si hubiera existido un porcentaje significativo del diastereoisómero *R-S*, el espectro mostraría mayor complejidad, existirían desplazamientos químicos diferentes para un mismo protón como resultado del ambiente químico diferente en los dos diastereoisómeros.

Con el espectro de RMN ^1H en una dimensión se estableció que solo se tenía un diastereoisómero, se sabía que era el *S-S*, porque tanto el alcohol de partida como el auxiliar

quiral lo eran. Pese a esto, se buscó una evidencia más contundente para este hecho, por lo que se realizaron experimentos de RMN ^1H en dos dimensiones.

Al realizar el experimento NOESY (Espectro No. 27-28) se observa un efecto nuclear de Overhauser (NOE) entre los protones del metilo β al sistema aromático y los protones del éster metílico, lo cual indica la posición que guardan en el espacio. La distancia entre ellos calculada utilizando MM2 es de 2.73 Å (Figura 5). Estas interacciones solo son posibles si se tiene el diastereoisómero con los dos centros quirales *S*. En el diastereoisómero *R-S* la distancia en el espacio entre esos mismos protones sería mayor y no existiría NOE.

En la figura 5 se representa la molécula del diastereoisómero **55** en tres dimensiones, lo que permite visualizar mejor la interacción entre los protones de los metilos antes mencionados. En la figura 6 se visualiza el otro diastereoisómero, los dos grupos en discusión guardan una distancia mayor.

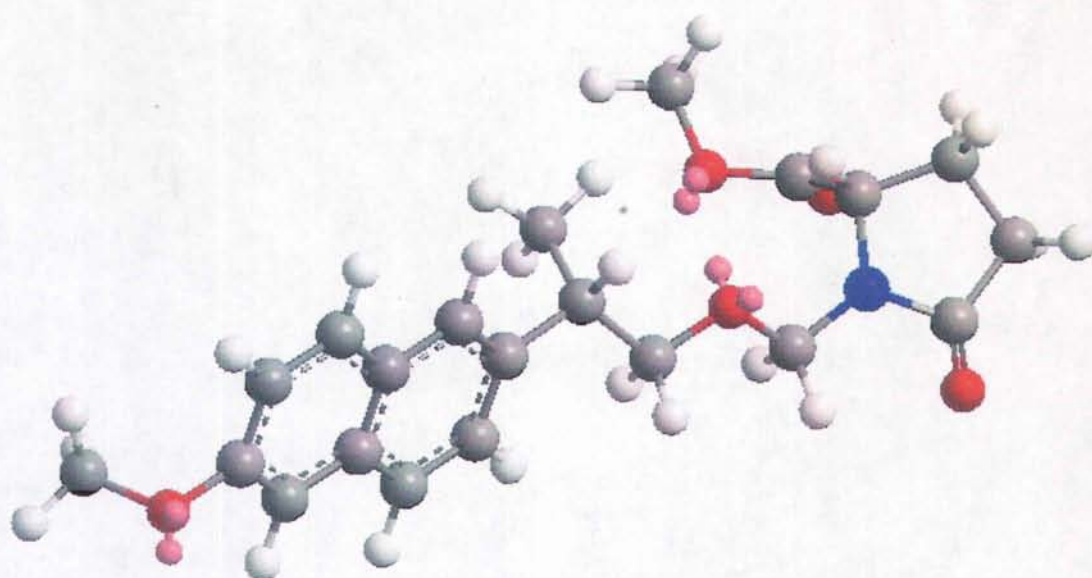


Figura 5. Diastereoisómero S-S

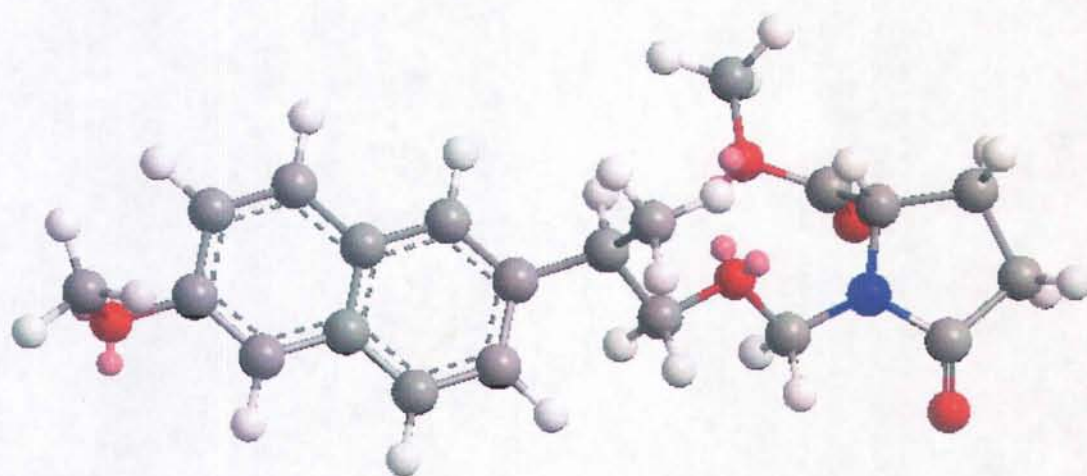
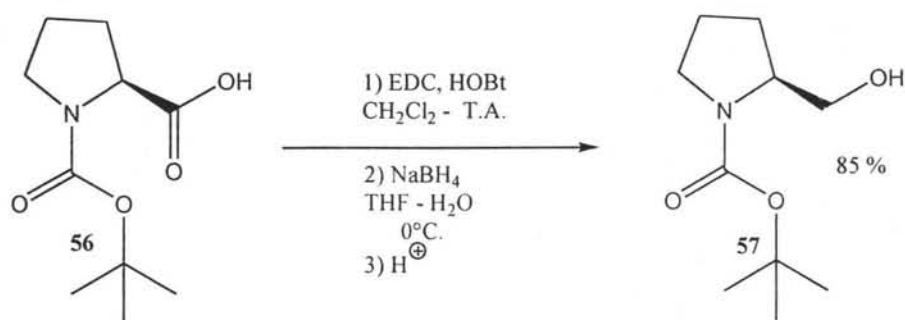


Figura 6. Diastereoisómero R-S

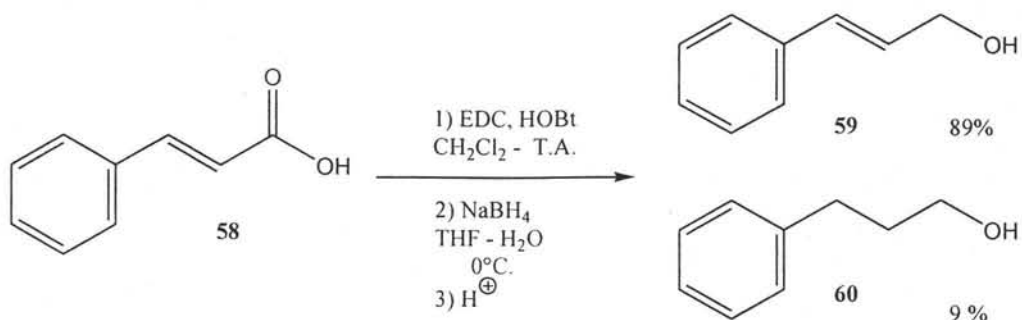
Reducción de Boc-prolina 56. La reacción se realizó únicamente con el protocolo D (Esquema 25), obteniéndose el alcohol 57. En el espectro de RMN ^1H (No.31) se observa en δ 4.0-3.89 un multiplete que corresponde al metino unido al nitrógeno, para los protones del metileno base del alcohol y los protones del metileno unido al nitrógeno se observa un multiplete en δ 3.68-3.24 (4H, m). Los protones de los dos metilenos restantes muestran señales multiples en δ 2.09-1.91, 1.88-1.73 y 1.7-1.54. Para los nueve protones del carbamato aparece un singlete en δ 1.47. Este ejemplo permitió comprobar que bajo las condiciones de reacción en las cuales se trabajó, no existe la posibilidad de formar mezclas racémicas a partir de aminoácidos quirales y que grupos protectores como los carbamatos (Boc) no son afectados. Para determinar la pureza enantiomérica se recurrió a la rotación óptica, el valor obtenido fue de $[\alpha]_D^{20} = -46.5^\circ$ comparado al descrito en la literatura química de $[\alpha]_D^{20} = -49^\circ \pm 3$.³⁸



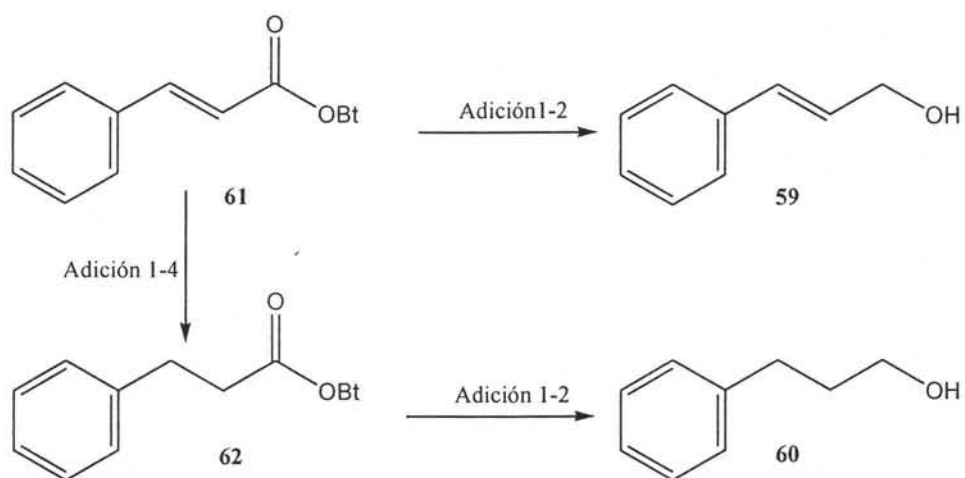
Esquema 25. Protocolo D. Reducción de Boc-prolina

Existe un interés particular por esta reacción. Esta metodología permite obtener una pirrolidina quiral funcionalizada con un alcohol, que puede ser punto de partida para la obtención de otras pirrolidinas quirales.

Reducción del ácido cinámico 58. La reacción solo se realizó con el protocolo **D** (Esquema 26). El interés particular en este ejemplo es el obtener alcoholes alílicos, los cuales son intermediarios valiosos en síntesis orgánica, como ejemplo está la epoxidación asimétrica de Sharpless. El crudo de reacción se analizó por RMN ^1H (No.34-35) para observar la relación que existía entre los alcoholes (*E*)-3-fenilpropan-2-en-1-ol **59** y 3-fenilpropan-1-ol **60**. El alcohol **59** es producto de la reducción de **61**, en una adición 1-2 de hidruros. El alcohol **60** es consecuencia de la reducción de **61** a partir de una adición 1-4 y 1-2 de hidruros (Esquema 27). En el espectro se observa para el (*E*)-3-fenilpropan-2-en-1-ol **59** un multiplete en δ 7.4-7.2 para los protones del sistema aromático. En δ 6.6 se observa una señal doble de triples (1H, $J=16, 1.4$ Hz) para la parte A de un sistema ABX_2 y que corresponde al metino α al anillo aromático, otra señal doble de triples en δ 6.3 (1H, $J=16, 5.4$ Hz) se observa para la parte B, en δ 4.3 una señal doble de dobles (2H, $J=5.4, 1.4$ Hz) para el metileno base de alcohol y que corresponde a la parte X_2 del sistema. Para el protón del OH se asignó un singulete que se observa en δ 2.2. Para el 3-fenilpropan-1-ol **60** se asigna un multiplete en δ 7.4-7.2 para los protones del sistema aromático. Para el metileno base de alcohol se observa una señal triple en δ 3.67 (2H, $J=6.5$ Hz), en δ 2.6 se observa otra señal triple (2H, $J=6.5$ Hz) que corresponde al metileno α al anillo aromático y para el metileno β al anillo aromático se observa un quinteto en δ 1.9. (2H, $J=6.5$ Hz). Se determinó que los alcoholes **59** y **60** se encuentran en proporción 90:10.



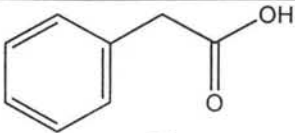
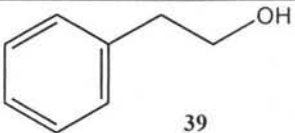
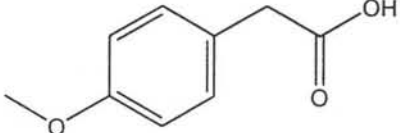
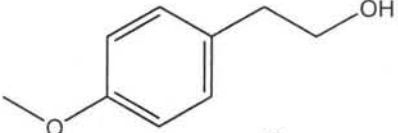
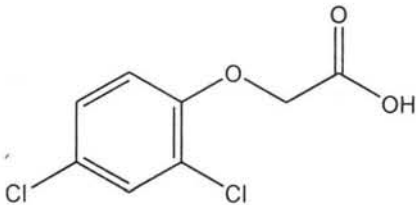
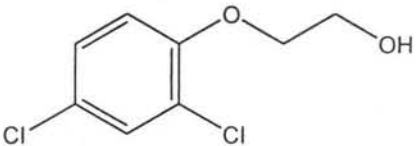
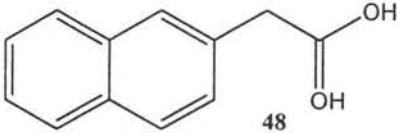
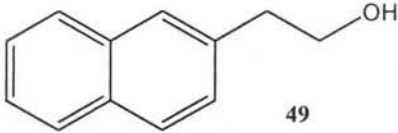
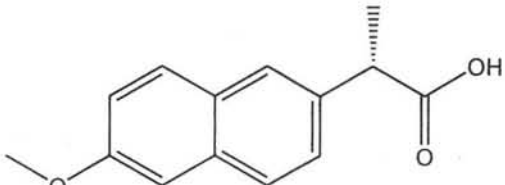
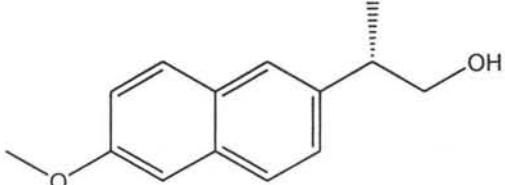
Esquema 26. Protocolo D. Reducción del ácido cinámico



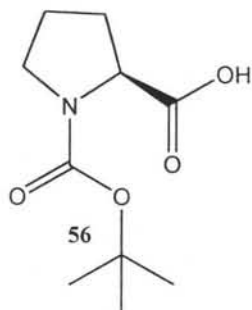
Esquema 27. Adición de hidruros 1-2 y 1-4

Para concluir ésta sección se muestra en la tabla 10 los mejores resultados obtenidos en la reacción de reducción. Estos rendimientos se obtuvieron con el protocolo **D**.

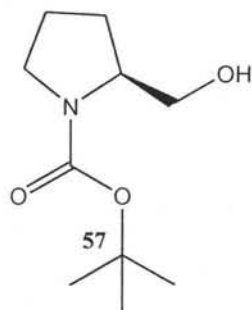
Tabla 10. Rendimiento de los siete casos estudiados

	Ácido carboxílico	Alcohol	%
1	 <p>38</p>	 <p>39</p>	61
2	 <p>44</p>	 <p>45</p>	75
3	 <p>46</p>	 <p>47</p>	55
4	 <p>48</p>	 <p>49</p>	56
5	 <p>50</p>	 <p>51</p>	99

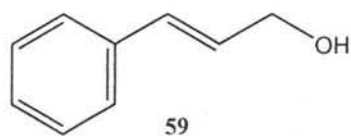
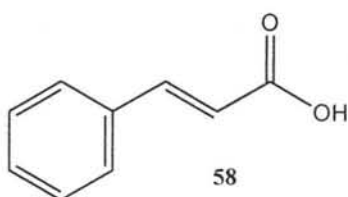
6



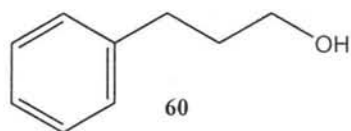
85



7



89

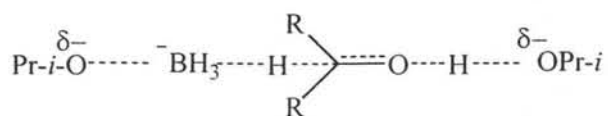


9

Mecanismo de reacción propuesto para la reducción de ácidos carboxílicos. El estudio del mecanismo de reacción para la reducción de compuestos carbonílicos en disolventes próticos con NaBH_4 ha ocupado por largo tiempo a un número importante de investigadores. Uno de los trabajos más importantes es el realizado por Wigfield, D. C. y Gowland, F. W.³⁹ en 1977. Estudiaron la cinética mediante la reducción de ciclohexanona con NaBH_4 y utilizando como disolvente isopropanol. Establecen la ecuación 4 para la rapidez de la reacción y proponen un estado de transición (Esquema 28). Esta propuesta implica un ataque intermolecular no cíclico denominado “*push-pull*”, que involucra a dos moléculas del disolvente durante el paso lento de la reacción.

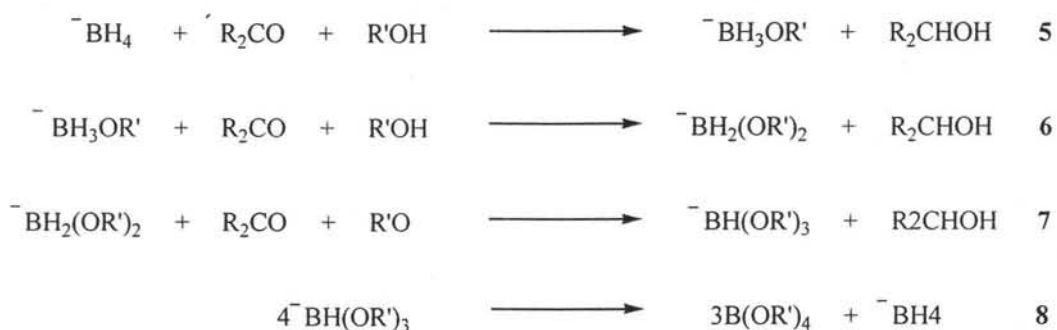
$$\text{Rapidez} = k[\text{cetona}][\text{BH}_4^-][\text{Pr-}i\text{-OH}]^{3/2}$$

Ecuación 4



Esquema 28. Estado de transición para la reducción de cetonas

Un segundo estudio fue realizado por Zavala N. M. y Cárdenas J.,⁴⁰ quienes aportan evidencia por medio de la RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹B de la existencia de las especies que se muestran en las ecuaciones 5-8. Coinciden con la anterior propuesta sobre un mecanismo no cíclico “*push-pull*”.



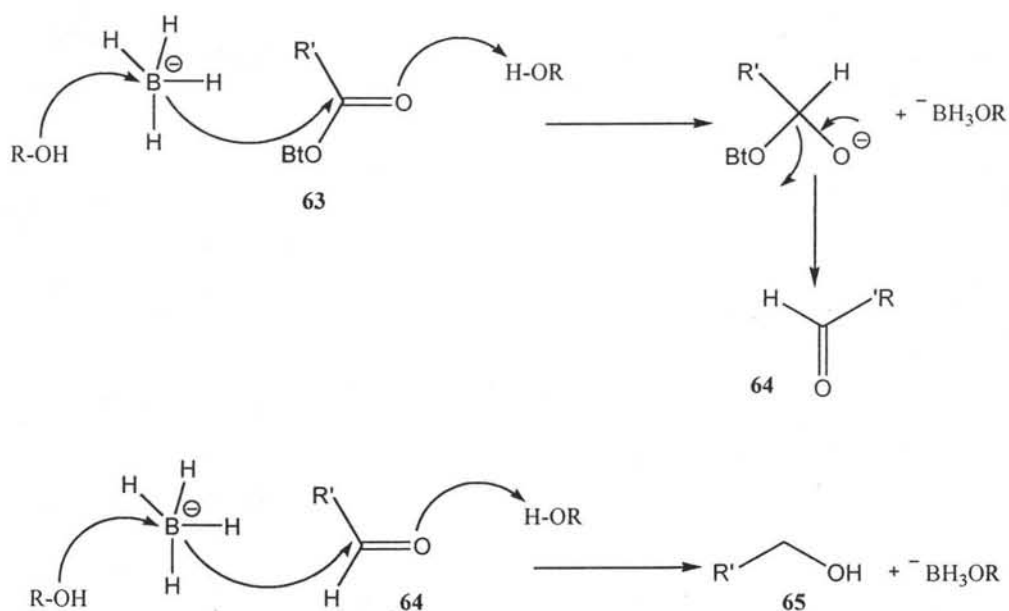
Ecuaciones 5-8

En el caso del presente trabajo, se observó que los disolventes próticos utilizados no solo ayudaban a disolver al NaBH₄, además participaban en algún paso de la reacción. Basta recordar lo que sucedió en la reducción de ácido 2-fenil acético al pasar de metanol a isopropanol, en el primer caso existía la formación del alcohol y del éster metílico, con el

isopropanol solo se obtenía el éster de isopropilo. Esto significa que la reacción ácido-base entre el isopropanol y el borohidruro, para formar el alcoholato, es más rápida que la reducción del carbonilo.

Además se tuvo la certeza de que los productos de reducción, es decir los alcoholes, se formaban sin la necesidad de un medio ácido, lo que permitió establecer que esos alcoholes no provenían de algún borato. El ácido que se agregó para finalizar la reacción simplemente ayudó a consumir el exceso de NaBH_4 .

Estas observaciones dan lugar a una propuesta del mecanismo de reacción. En primer lugar se plantea un estado de transición “*push-pull*”, partiendo del éster de benzotriazol **63** para dar el aldehído **64**. En un segundo paso el aldehído **64** es reducido al alcohol **65** siguiendo el mismo estado de transición. La rapidez con la que se lleva a cabo la segunda reacción es mayor a la de la primera, por lo que nunca se detecta el aldehído (Esquema 29).



Esquema 29. Propuesta mecánica

CONCLUSIONES

- Se desarrolló un nuevo método para la reducción de ácidos carboxílicos a los alcoholes correspondientes, basado en la formación de intermediarios activados del ácido carboxílico a partir de 1-Hidroxibenzotriazol, una carbodiimida y el uso de NaBH_4 como agente reductor.
- La reacción se realiza bajo condiciones suaves, es rápida y los alcoholes se obtienen en buenos rendimientos.
- Para que la reacción de reducción se lleve a cabo es necesario utilizar un disolvente prótico.
- Cuando se utiliza metanol o isopropanol como disolvente prótico se obtienen como subproductos los ésteres de estos alcoholes.
- Los mejores rendimientos de la reducción se obtienen cuando se usa agua como disolvente prótico.
- En la reducción de ácidos carboxílicos α - β insaturados la adición de hidruros es mayoritariamente 1-2.
- Bajo las condiciones de reacción descritas, grupos protectores como los carbamatos (Boc) no son afectados.
- No se observó la formación de epímeros, esto se determinó con ayuda de un auxiliar quiral en RMN y la actividad óptica.

PARTE EXPERIMENTAL

a) Métodos generales

Los puntos de fusión reportados se determinaron en productos recristalizados de la mezcla acetato de etilo-hexano, fueron obtenidos en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Para las columnas cromatográficas flash se utilizó sílica gel de malla 230-400 de marca Merck.

La pureza de los productos y el avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina en cromatofolios Macherey-Nagel, usando como revelador una disolución de sulfato cérico al 1% en ácido sulfúrico 2 N.

b) Espectroscopia

Los espectros de IR fueron determinados en disolución, pastilla o película en un espectrofotómetro Nicolet FT-5X y solo se describen las señales diagnóstico en cm^{-1} .

Los espectros de masas se determinaron en un espectrómetro JEOL JMS-105, mediante la técnica de impacto electrónico y en un espectrómetro JEOL-JMS-102 mediante la técnica FAB⁺. En algunos casos se describe el ión molecular y los fragmentos más importantes, en algunos otros solo se escribe el ión molecular.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en los espectrómetros Varian GEMINI 200 o Varian UNITY-300. Los desplazamientos químicos

de los espectros de RMN¹H están dados en ppm con respecto al TMS y los de RMN¹³C con respecto al CDCl₃. Las constantes de acoplamiento están dadas en Hz

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 343 en disolución de CHCl₃.

c) Materiales, reactivos y disolventes

Los reactivos empleados son de marca Aldrich.

Los disolventes utilizados en las reacciones y en la purificación de los productos se destilaron y secaron de acuerdo a lo descrito en la literatura.⁴¹

d) Desarrollo de la metodología

Procedimiento general para la reducción de un ácido carboxílico al alcohol correspondiente. Protocolo A utilizando DCC. En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 40 mL de diclorometano, DCC (332 mg, 1.61 mmol), HOBt (246 mg, 1.61 mmol) y el ácido 2-fenil acético (200 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA y posteriormente se llevó a 0°C. Se adicionó NaBH₄ (222.5 mg, 5.88 mmol) y posteriormente 1 mL de metanol. Después de completada la adición, la disolución se agitó a 0°C por 15 minutos. Se adicionaron 0.5 mL de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se agitó por cinco minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt, se filtró para eliminar la dicitclohexilurea, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 mL), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 mL), disolución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X25 mL) y salmuera hasta pH

7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 20 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (90:10), colectándose fracciones de 20 mL. De esta forma se obtienen 94 mg (52 %) del 2-fenil etanol **39** como un aceite incoloro y 33 mg (15 %) del 2-fenil acetato de metilo **40**.

Procedimiento general para la reducción de un ácido carboxílico al alcohol correspondiente. Protocolo A utilizando EDC. En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 40 mL de diclorometano, EDC (308.6 mg, 1.61 mmol), HOBt (246 mg, 1.61 mmol) y el ácido 2-fenil acético (200 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA y posteriormente se llevó a 0°C. Se adicionó NaBH₄ (222.5 mg, 5.88 mmol) y posteriormente 1 mL de metanol. Después de completada la adición, la disolución se agitó a 0°C por 15 minutos. Se adicionaron 0.5 mL de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se agitó por cinco minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 mL), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 mL), disolución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X25 mL) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 20 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (90:10), colectándose fracciones de 20 mL. De esta forma se obtienen 96 mg (53.5 %) del 2-fenil etanol **39** como un aceite incoloro y 35 mg (16 %) del 2-fenil acetato de metilo **40**.

Procedimiento general para la reducción de un ácido carboxílico al alcohol correspondiente. Protocolo B utilizando DCC. En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 40 mL de diclorometano, DCC (332 mg, 1.61 mmol), HOBt (246 mg, 1.61 mmol) y el ácido 2-fenil acético (200 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA. Se adicionó NaBH_4 (278 mg, 7.35 mmol) y posteriormente 1 mL de isopropanol. Después de completada la adición, la disolución se agitó a TA por 15 horas. Se adicionaron 0.5 mL de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se agitó por cinco minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt, se filtró para eliminar la dicitclohexilurea, se lavó con disolución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (1X25 mL), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 mL), disolución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (1X25 mL) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 20 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (90:10), colectándose fracciones de 20 mL. De esta forma se obtienen 50 mg (19 %) del 2-fenil acetato de isopropilo **41**.

Procedimiento general para la reducción de un ácido carboxílico al alcohol correspondiente. Protocolo C utilizando DCC. En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 40 mL de THF, DCC (332 mg, 1.61 mmol), HOBt (246 mg, 1.61 mmol) y el ácido 2-fenil acético (200 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA. Se adicionó NaBH_4 (278 mg, 7.35 mmol) y posteriormente 1 mL de metanol. Después de completada la adición, la disolución se agitó a TA por 15 minutos. Se adicionaron 0.5 mL de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se agitó por cinco

minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt, se filtró para eliminar la dicitclohexilurea, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 mL), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 mL), disolución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X25 mL) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 20 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (90:10), colectándose fracciones de 20 mL. De esta forma se obtienen 41 mg (23 %) del 2-fenil etanol **39** como un aceite incoloro y 41 mg (19 %) del 2-fenil acetato de metilo **40**.

Procedimiento general para la reducción de un ácido carboxílico al alcohol correspondiente. Protocolo D utilizando DCC. En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 40 mL de diclorometano, DCC (332 mg, 1.61 mmol), HOBt (246 mg, 1.61 mmol) y el ácido 2-fenil acético (200 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en 40 mL de THF. La mezcla se llevó a 0°C bajo agitación constante. Se adicionó NaBH₄ (111 mg, 2.94 mmol) y posteriormente 1 mL de H₂O. Después de completada la adición, la disolución se agitó a 0°C por 15 minutos. Se adicionaron 0.5 mL de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se agitó por cinco minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt, se filtró para eliminar la dicitclohexilurea, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 mL), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 mL), disolución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X25 mL) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se

utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 20 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (90:10), colectándose fracciones de 20 mL. De esta forma se obtienen 110 mg (61 %) del 2-fenil etanol como un aceite incoloro.

Procedimiento general para la reducción de un ácido carboxílico al alcohol correspondiente. Protocolo D utilizando EDC. En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 40 mL de diclorometano, EDC (308.6 mg, 1.61 mmol), HOBt (246 mg, 1.61 mmol) y el ácido 2-fenil acético (200 mg, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en 40 mL de THF. La mezcla se llevó a 0°C bajo agitación constante. Se adicionó NaBH₄ (111 mg, 2.94 mmol) y posteriormente un mL de H₂O. Después de completada la adición, la disolución se agitó a 0°C por 15 minutos. Se adicionaron 0.5 mL de disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % y se agitó por cinco minutos más. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (1X25 mL), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2X25 mL), disolución acuosa al 10 % de K₂CO₃ (1X25 mL) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna, para lo cual se utilizó una columna de 1.5 cm de diámetro, empacada hasta una altura de 20 cm con sílica gel. La elusión se realizó con la mezcla hexano-AcOEt (90:10), colectándose fracciones de 20 mL. De esta forma se obtienen 104 mg (58 %) del 2-fenil etanol **39** como un aceite incoloro.

2-fenil etanol 39. Aceite incoloro. IR (Película): 3380, 3028, 2935, 2877, 1642, 1491, 1453, 1046, 747, 699; E.M. (FAB⁺): (M+1) 123 (40%), 105 (70%), 95 (78%), 69 (100%), 55 (90%), 43 (70%), 41 (50%), 29 (10%); ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.36-7.718 (5H, m), 3.84 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.86 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 1.621 (1H, s); ¹³C RMN (CDCl₃): δ 138.4, 129, 128.5, 126.4, 63.6, 39.1 **Espectros 1-4**

2-(4-metoxi fenil) etanol 45. Aceite incoloro. IR (Película): 3365, 2937, 2837, 1612, 1513, 1463, 1299, 1246, 1178, 1039, 822; E.M. (FAB⁺): (M+1) 153 (75%), 152 (100%), 135 (75%), 121 (60%), 107 (16%), 91 (16%), 77 (15%); ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.13 (2H, dd, *J*=8.7, 2 Hz), 6.84 (2H, dd, *J*=8.7, 2 Hz), 3.8 (2H, t, *J*=6.6 Hz), 2.79 (2H, t, *J*=6.6 Hz), 1.65 (1H, s); ¹³C RMN (CDCl₃): δ 158.2, 130.5, 129.95, 113.9, 63.7, 55.2, 38.2 **Espectros 5-8**

2-(2,4-dicloro fenoxi) etanol 47. Aceite incoloro. IR (Disolución/CHCl₃): 3606, 2944, 2880, 1483, 1456, 1289, 1104, 1075, 1033; E.M. (FAB⁺): 207 (25%), 206 (35%), 154 (100%), 136 (60%), 107 (16%), 89 (15%), 77 (14%); ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.36 (2H, d, *J*=2.4 Hz), 7.17 (2H, dd, *J*=8.7, 2.4 Hz), 6.86 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 4.11 (2H, t, *J*=4.8 Hz), 3.98 (2H, t, *J*=4.8 Hz), 2.24 (1H, s); ¹³C RMN (CDCl₃): δ 153, 130, 127.6, 126.3, 123.9, 114.6, 71, 61.1 **Espectros 9-12**

2-(naftalen-2-il) etanol 49. Sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de 61-63 °C. IR (Disolución/CHCl₃): 3620, 3057, 2950, 2881, 1601, 1508, 1386, 1235, 1045, 818; E.M. (m/z): 172 (40%), 142 (25%), 141 (100%), 115 (20%); ¹H RMN (CDCl₃): δ

7.82-7.77 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.49-7.40 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J=8.4, 1.7$ Hz), 3.92 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 1.52 (1H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 135, 133, 132, 128, 127.6, 127.4, 127.3, 126, 125, 63, 39. **Espectros 13-16**

(S)-2-(2-metoxinaftalen-6-il)propan-1-ol 51. Sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de 79-82 °C. IR (Pastilla/KBr): 3372, 2962, 2882, 1605, 1485, 1459, 1263, 1213, 1030, 854, 813, 478; E.M. (m/z): 216 (50%), 185 (100%), 170 (15%), 153 (10%), 141 (12%); ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.70 (1H, d $J=8.4$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.33 (1H, dd $J=8.7, 1.8$ Hz), 7.14 (1H, dd $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.11 (1H, d $J=2.4$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.76 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 3.07 (1H, sext, $J=6.9$ Hz), 1.34 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.6 (1H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 157, 138, 133, 129, 127, 126, 125, 118, 105, 68, 55, 42, 17. **Espectros 17-20**

(S)-1-[(S)-2-(2-metoxinaftalen-6-il)propoxi]metil]-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo 55. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.68 (2H), 7.56 (1H, s), 7.31 (1H, dd $J=8.4, 1.6$ Hz), 7.13 (1H, dd $J=8.4, 2.4$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 4.99 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=10.8$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J=8.4, 4$ Hz), 3.66 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J=9.6, 6.4$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J=9.6, 7.8$ Hz), 3.07 (1H, sext, $J=7.2$ Hz), 2.46 (1H, ddd, $J=17.2, 9.2, 9.2$ Hz), 2.29 (1H, ddd, $J=17.2, 8.8, 4.4$ Hz), 1.97-1.89 (2H, m), 1.3 (3H, d, $J=7.2$ Hz). **Espectros 21-22**

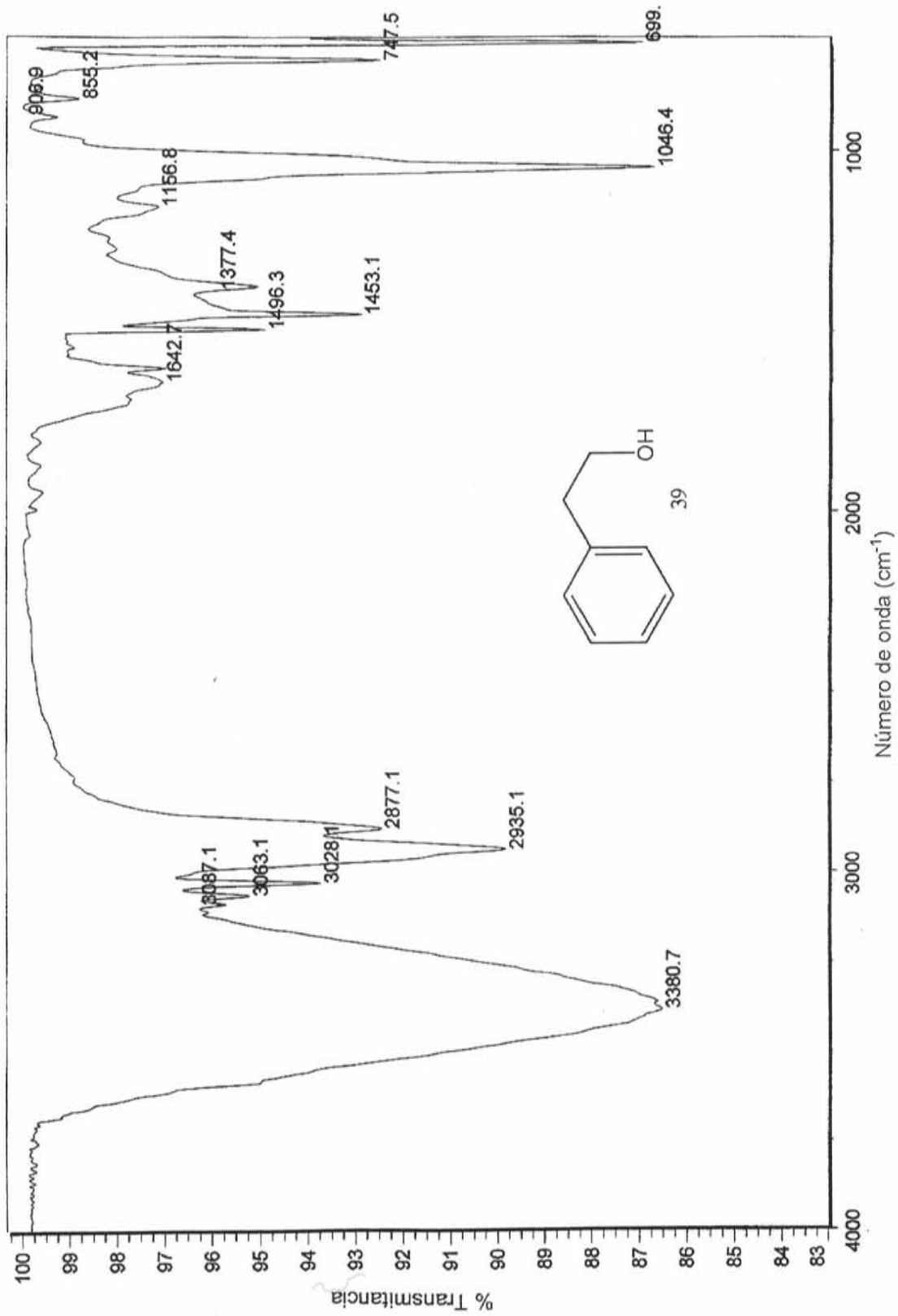
(S)-Boc-prolinol 57. Sólido cristalino de color blanco con punto de fusión de 59-62 °C. IR (Película): 3417, 2968, 1404, 1365, 1167, 1106, 1049, 772; E.M. (m/z):

170(25%), 114 (68%), 70 (97%), 57 (100%), 41 (47%); ^1H RMN (CDCl_3): δ 4.0-3.89 (1H, m), 3.68-3.24 (4H, m), 2.09-1.93 (1H, m), 1.88-1.73 (2H, m), 1.66-1.53 (1H, m), 1.47 (9H, s); ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 140, 80, 67, 59, 47, 28.7, 28.4, 23. **Espectros 23-26**

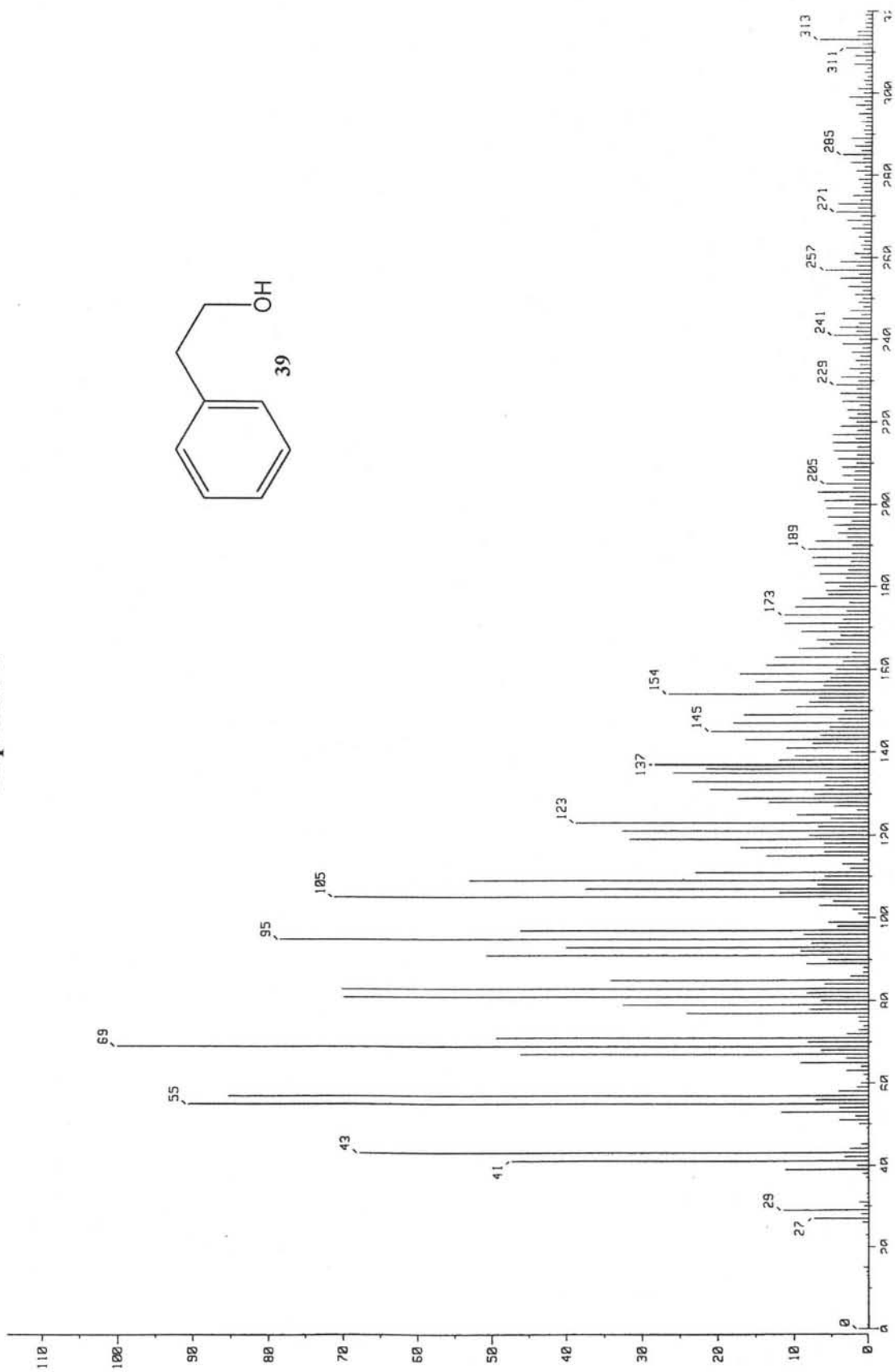
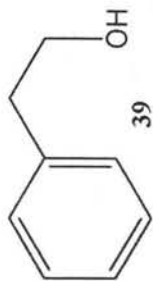
(E)-3-fenilpropan-2-en-1-ol 59 y 3-fenilpropan-1-ol 60, mezcla 90:10. Aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3) **59**: δ 7.4-7.2 (m), 6.6 (1H, dt, $J=16$, 1.4 Hz), 6.3 (1H, dt, $J=16$, 5.4 Hz), 4.3 (2H, dd, $J=5.4$, 1.4 Hz), 2.2. (1H, s). **60**: 7.4-7.2 (m), 3.67 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 2.6 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 1.9. (2H, q, $J=6.5$ Hz). **Espectro 27**

ESPECTROSCOPIA

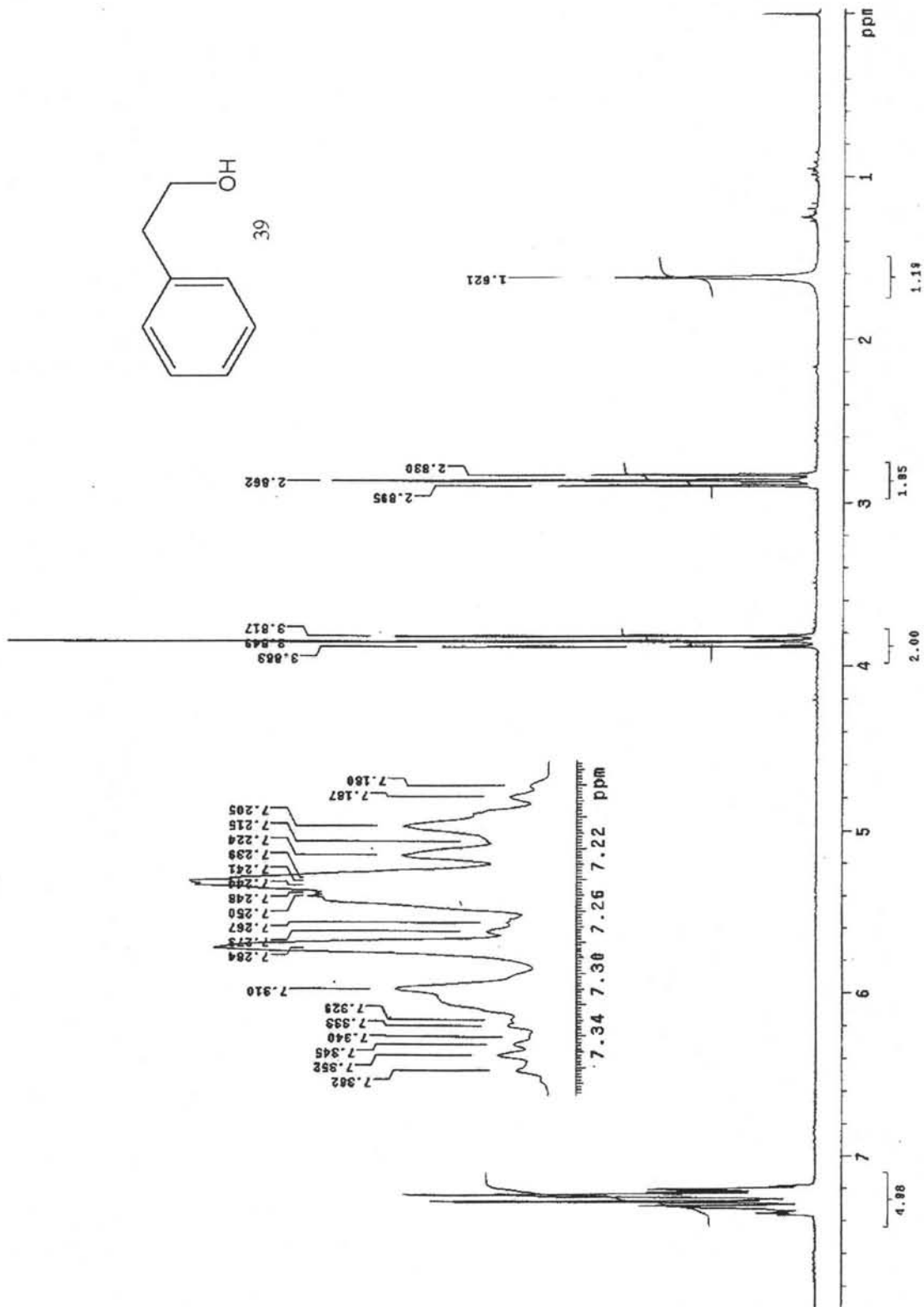
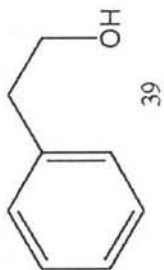
Espectro I



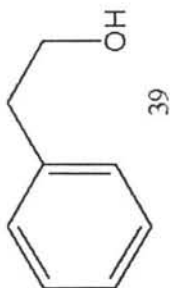
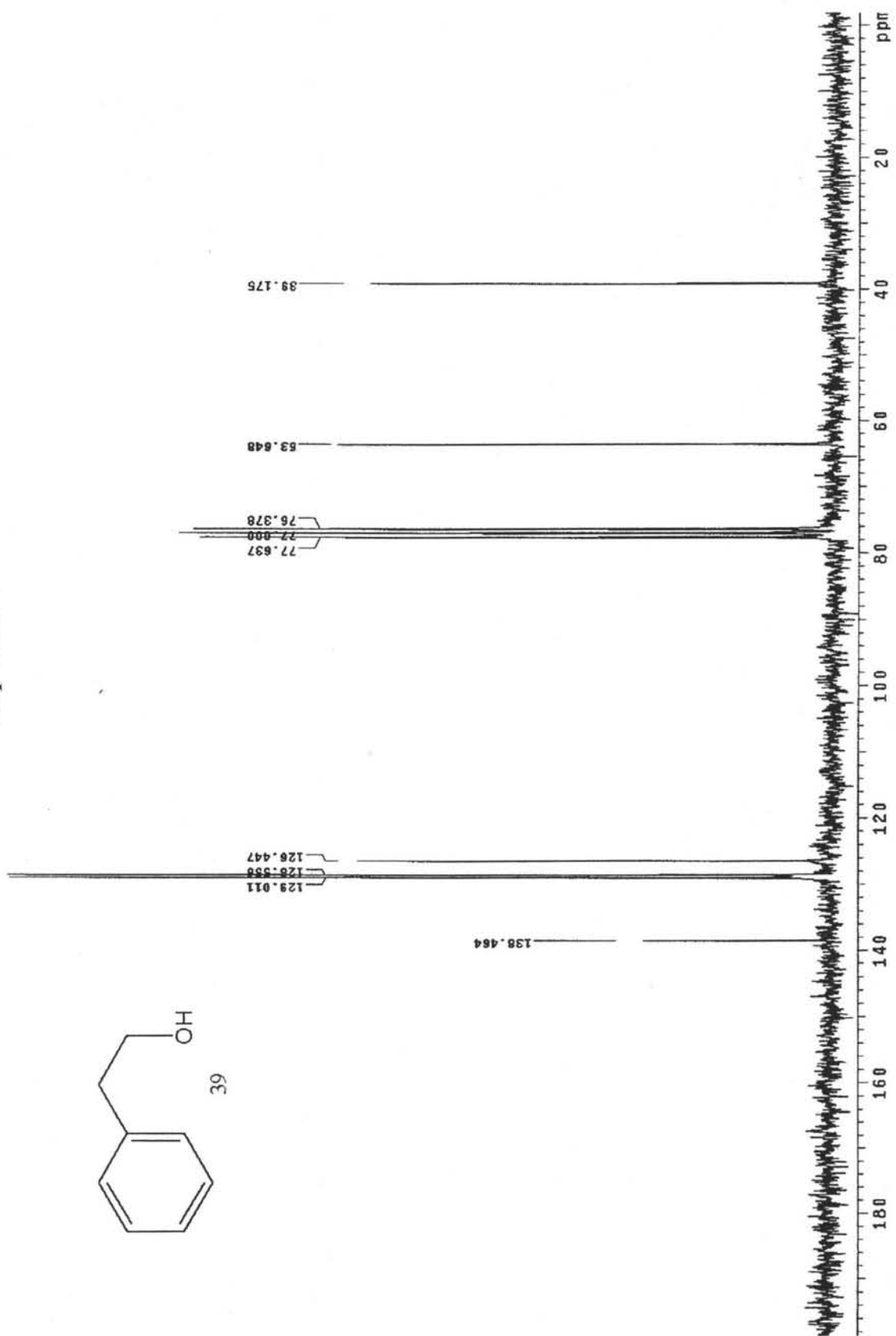
Espectro 2



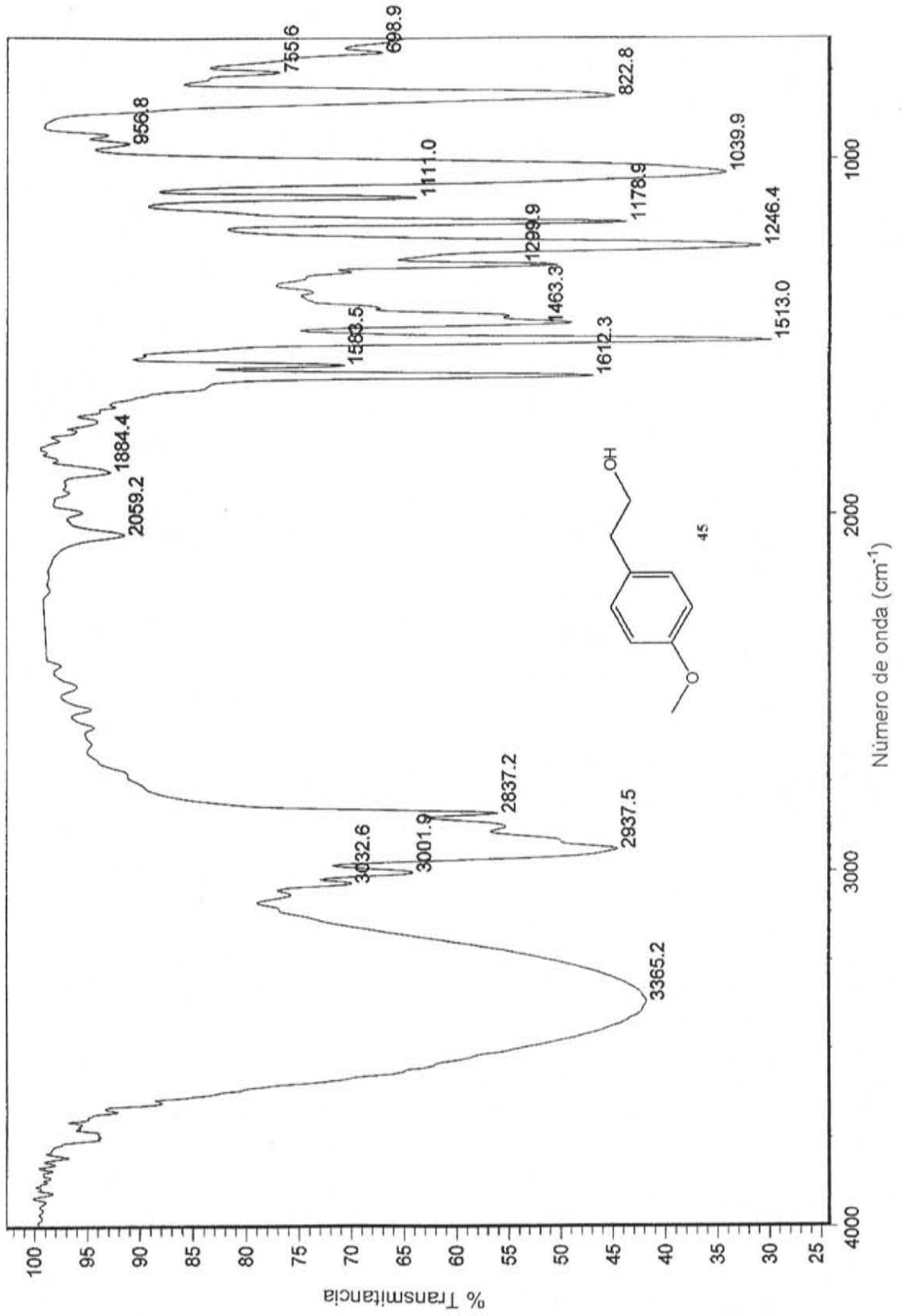
Espectro 3



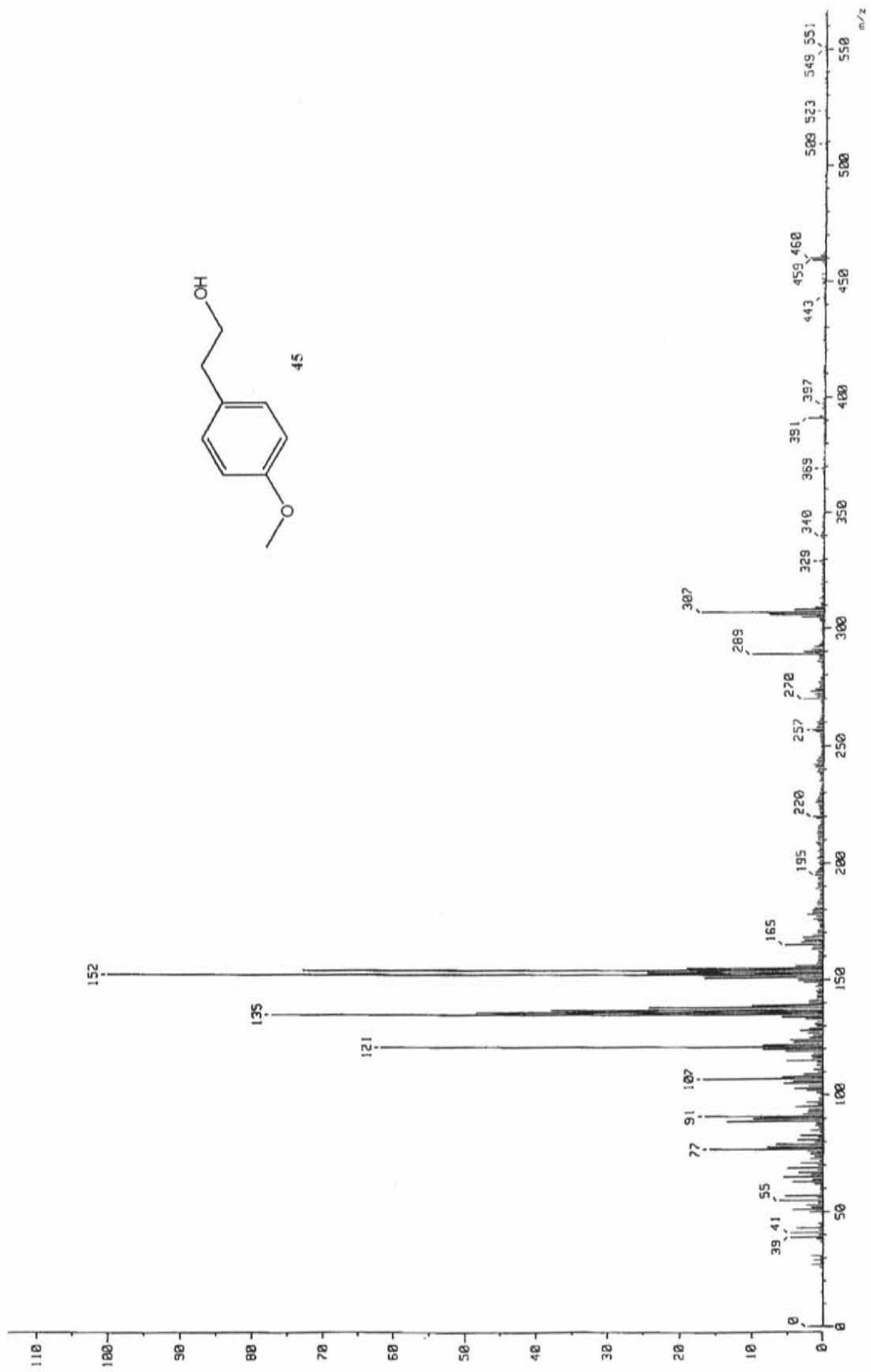
Espectro 4



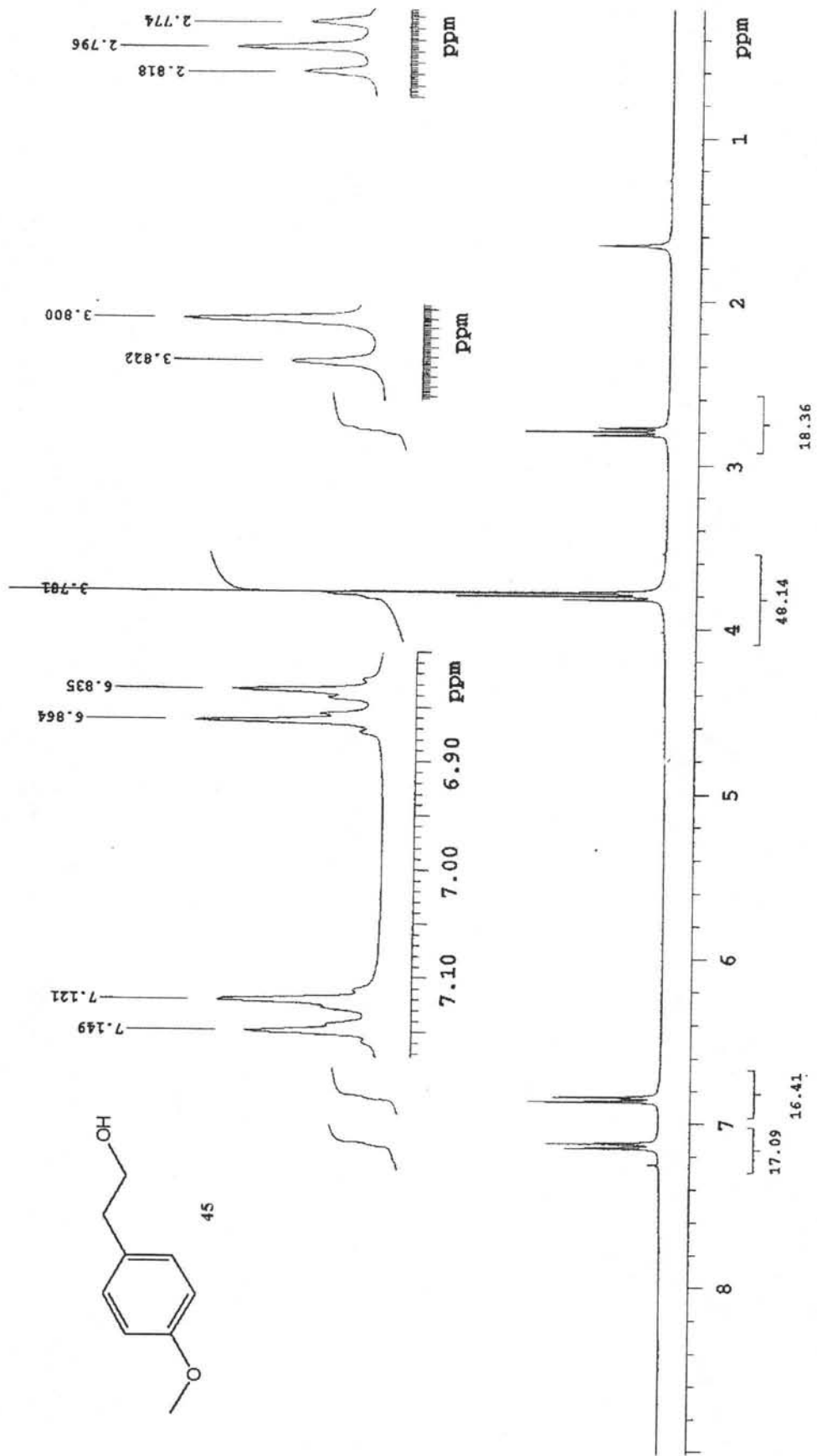
Espectro 5



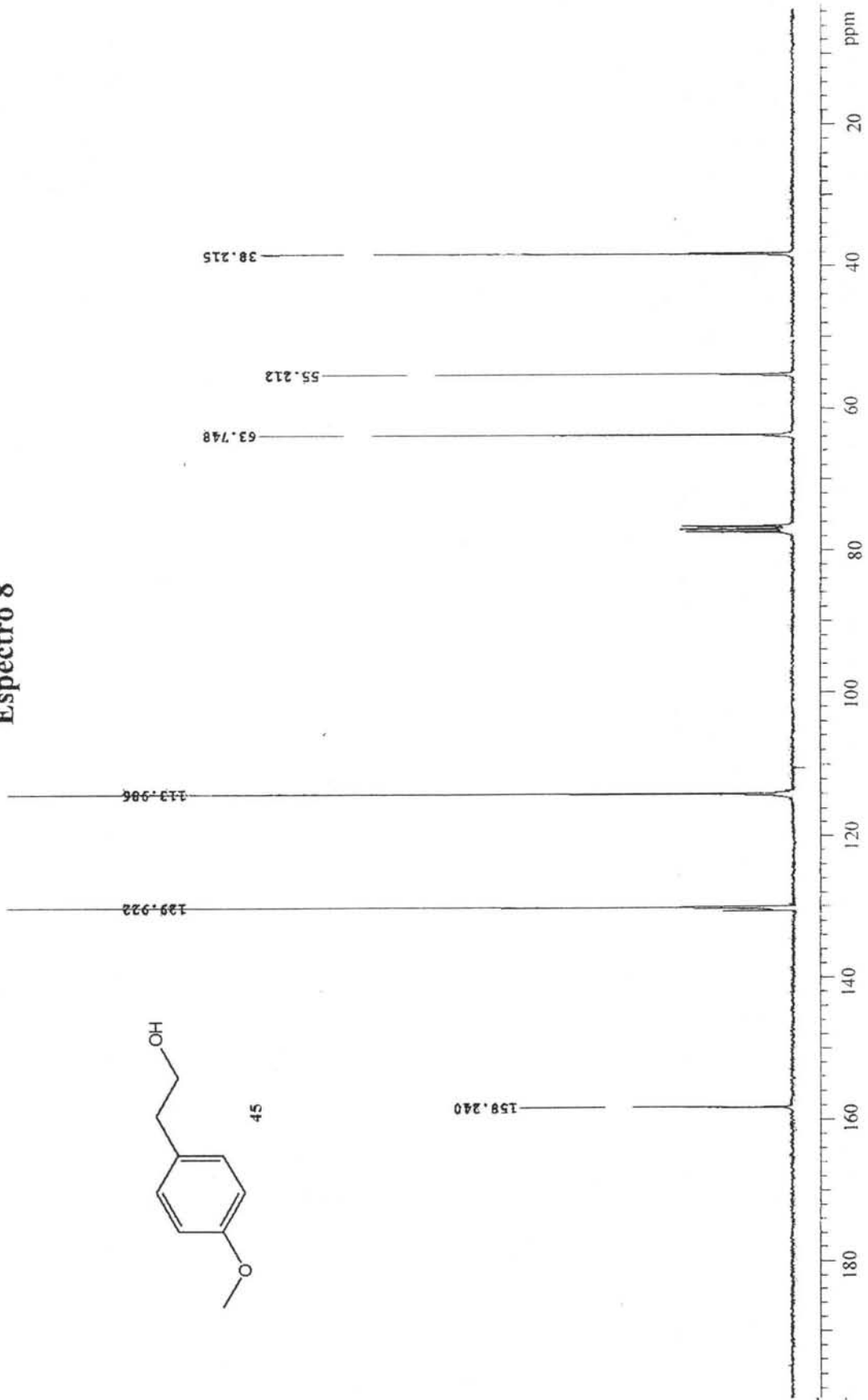
Espectro 6



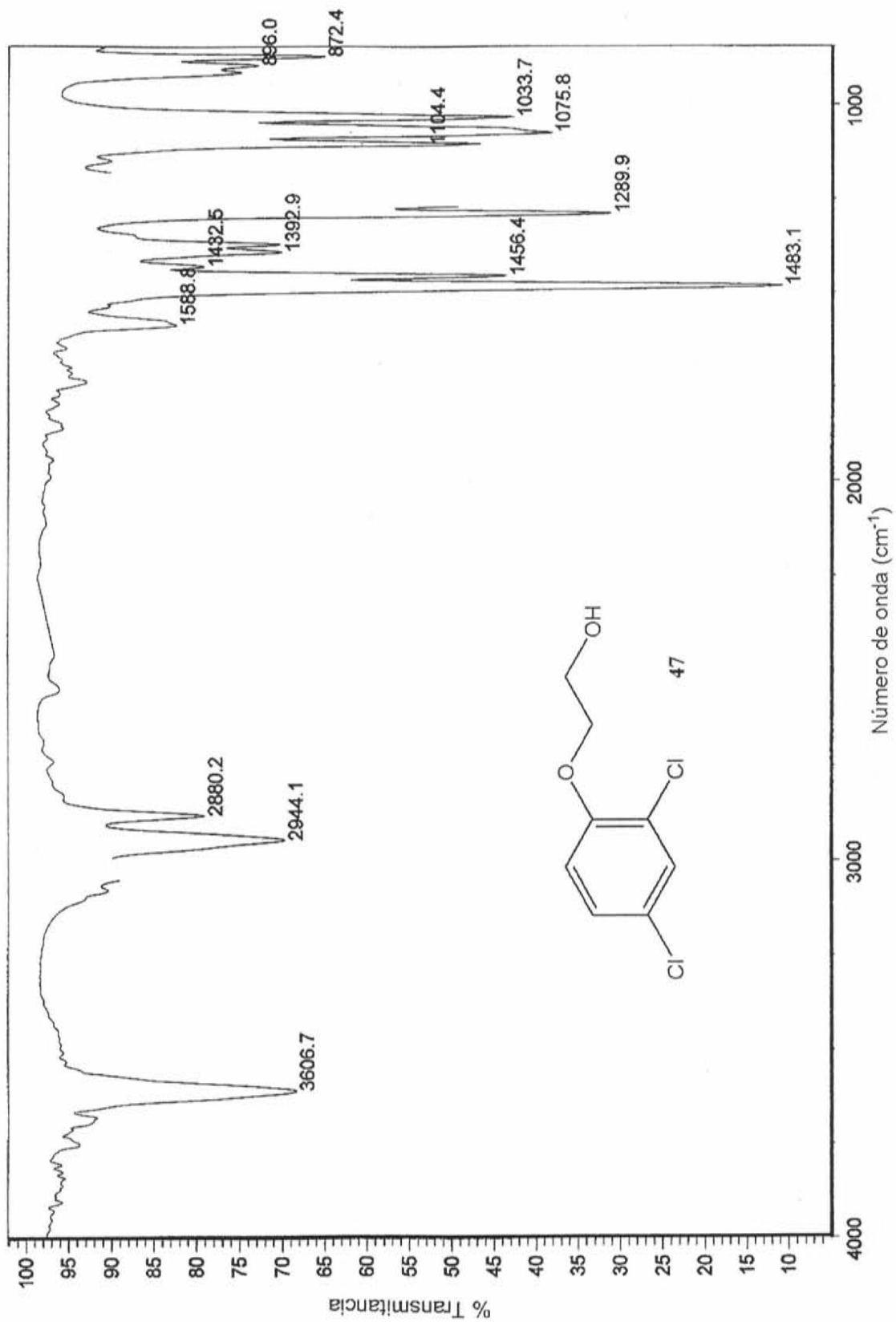
Espectro 7



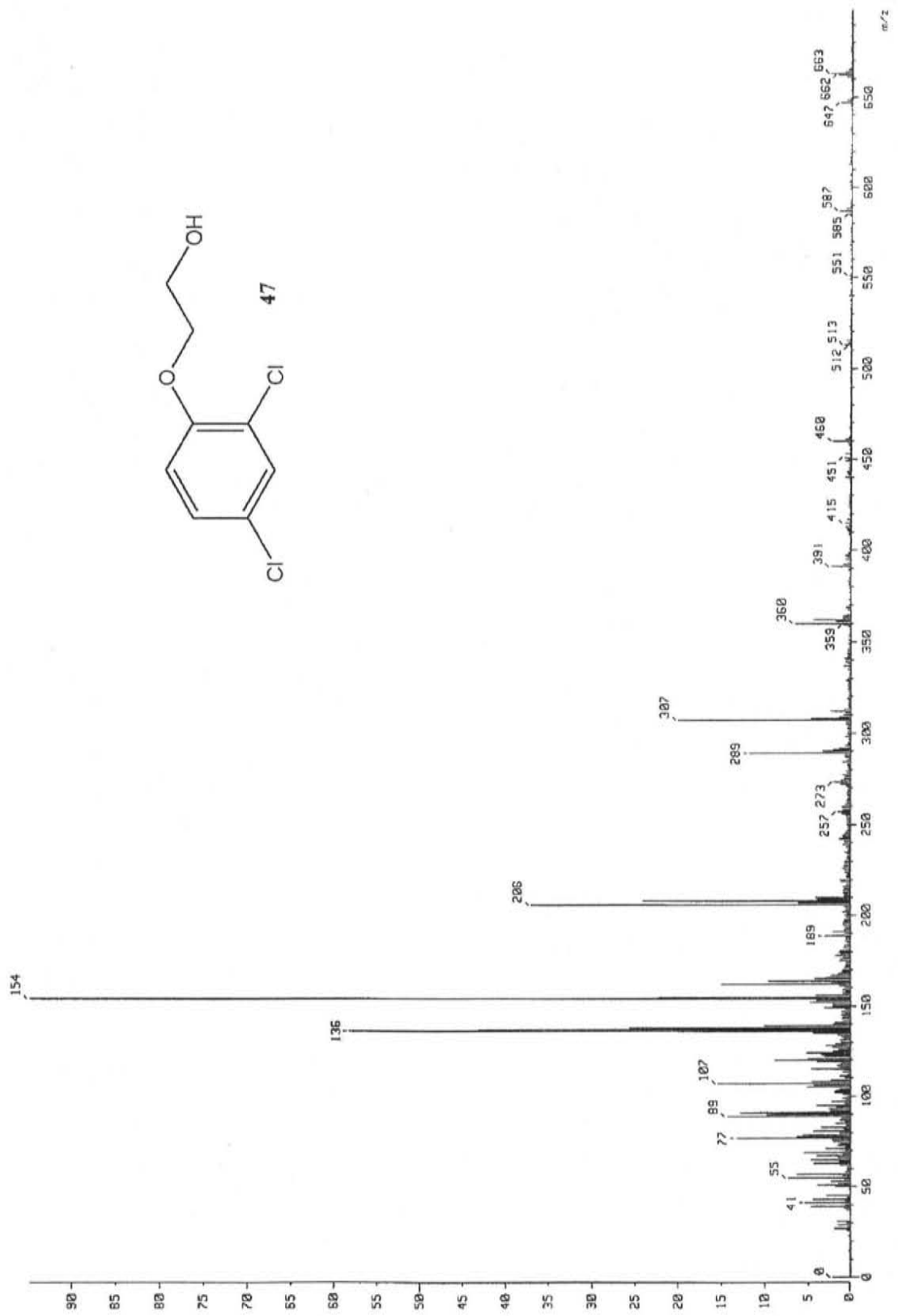
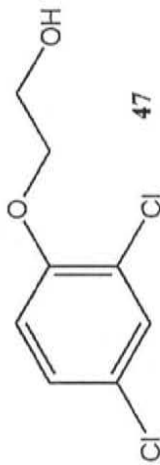
Espectro 8



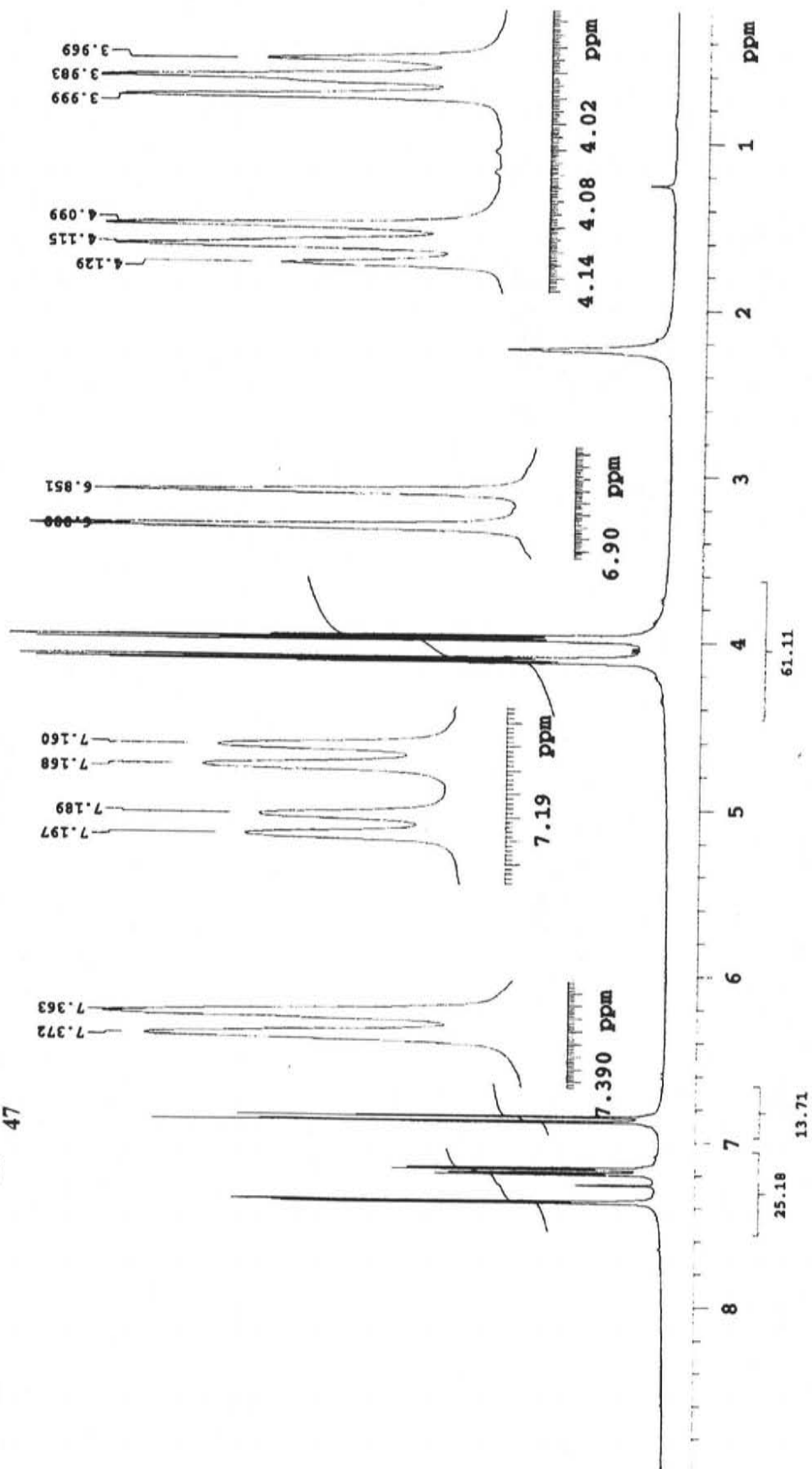
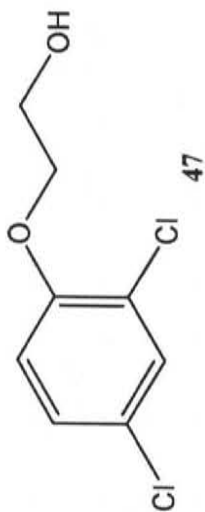
Espectro 9



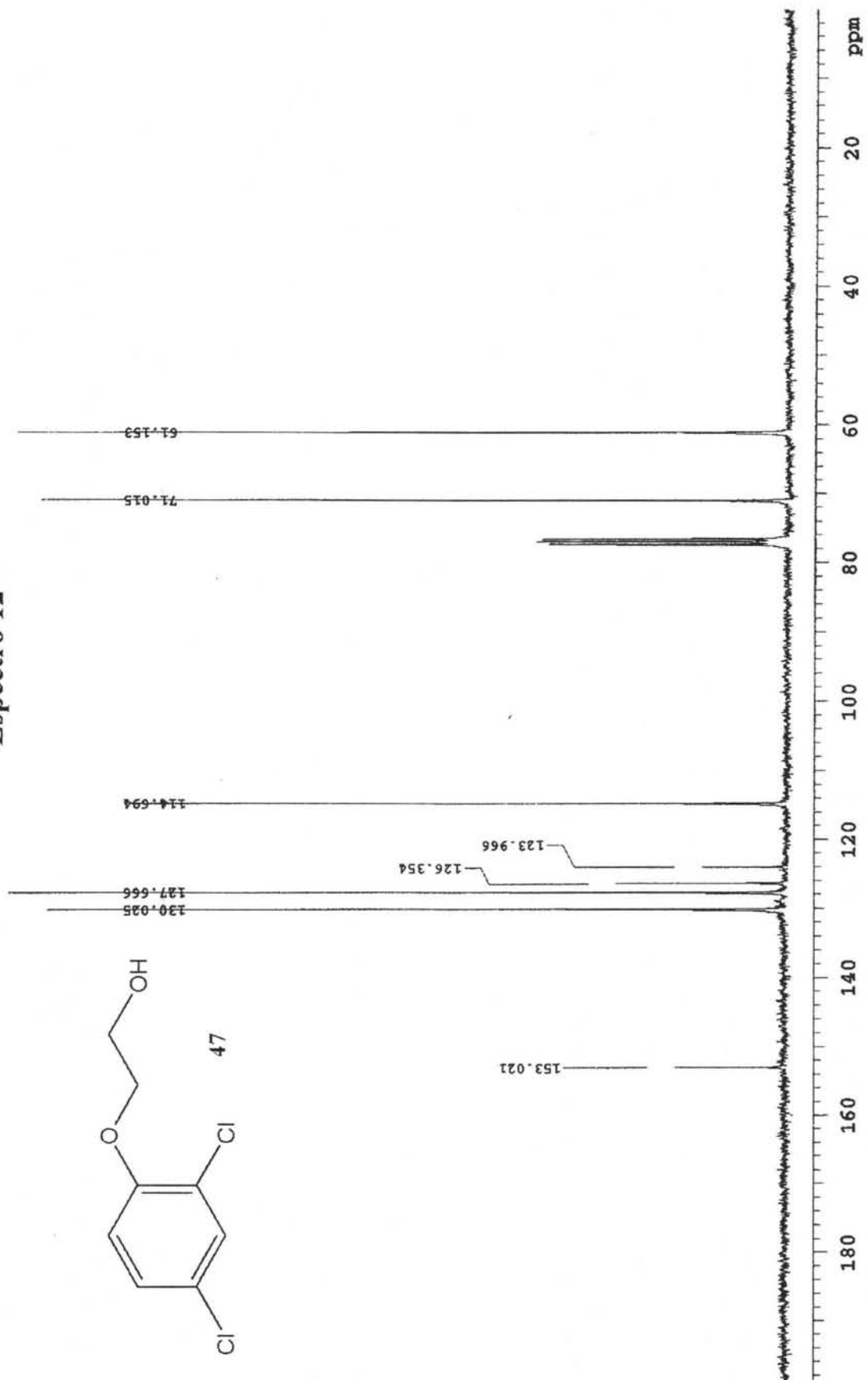
Espectro 10



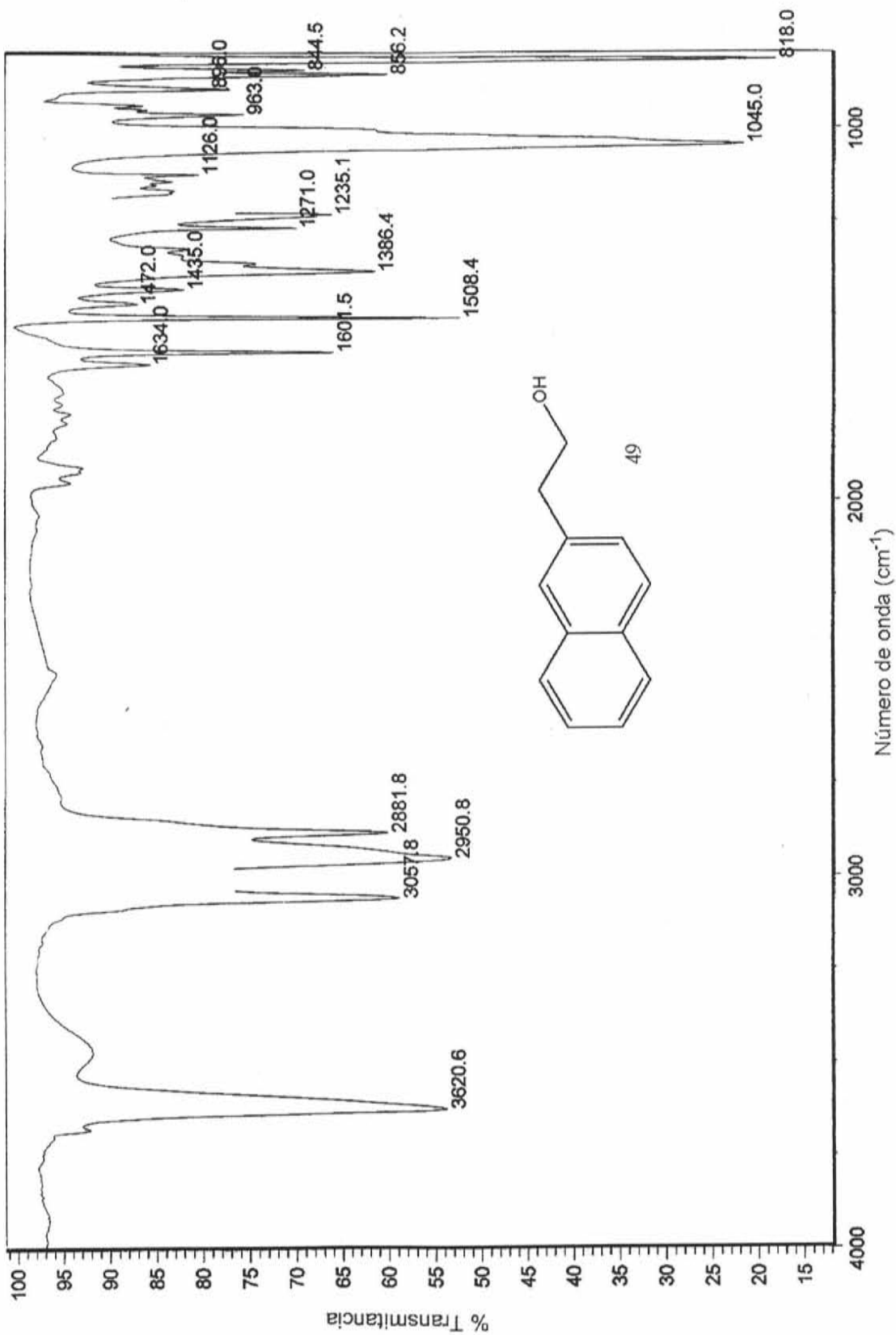
Espectro 11



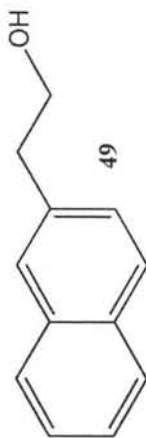
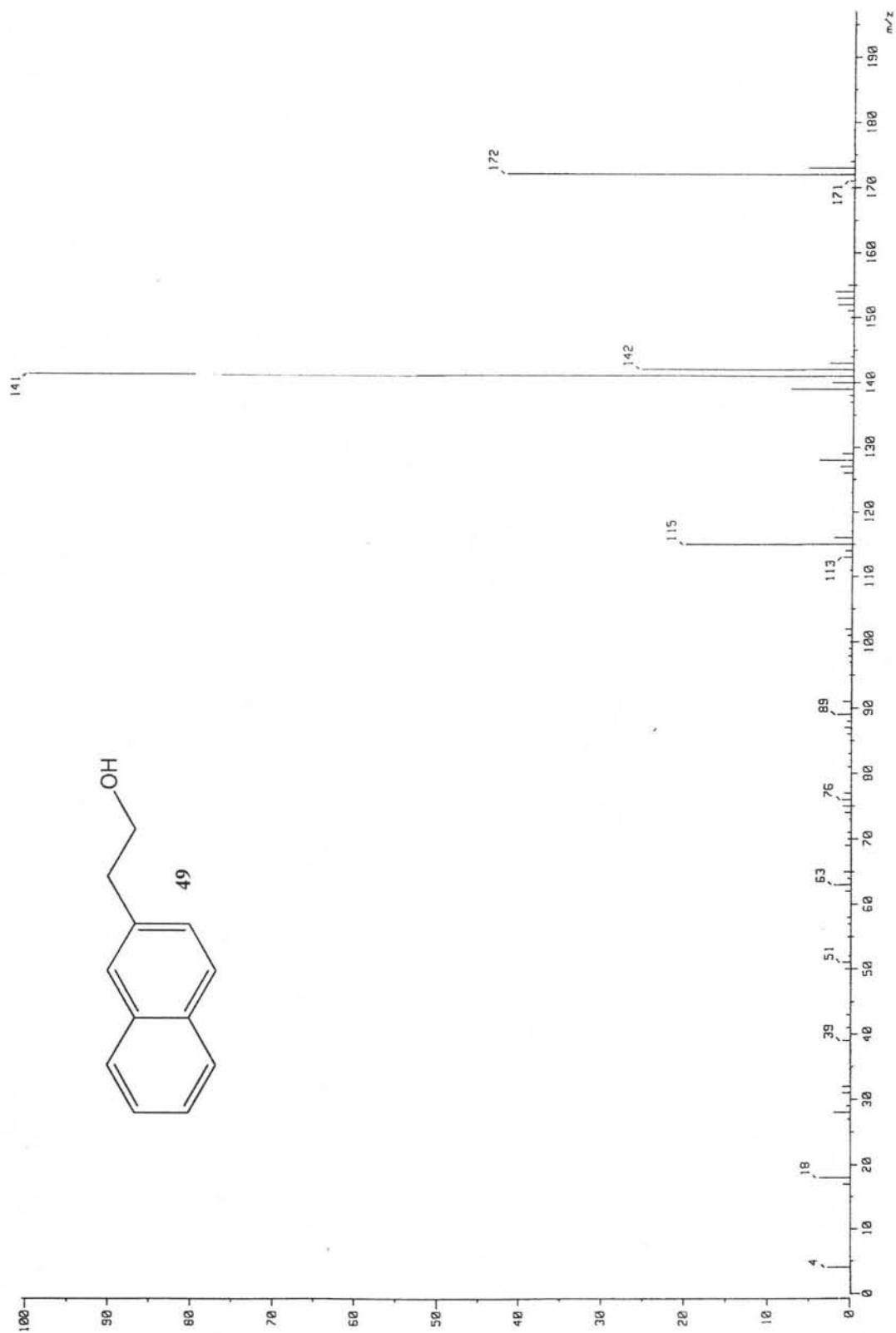
Espectro 12



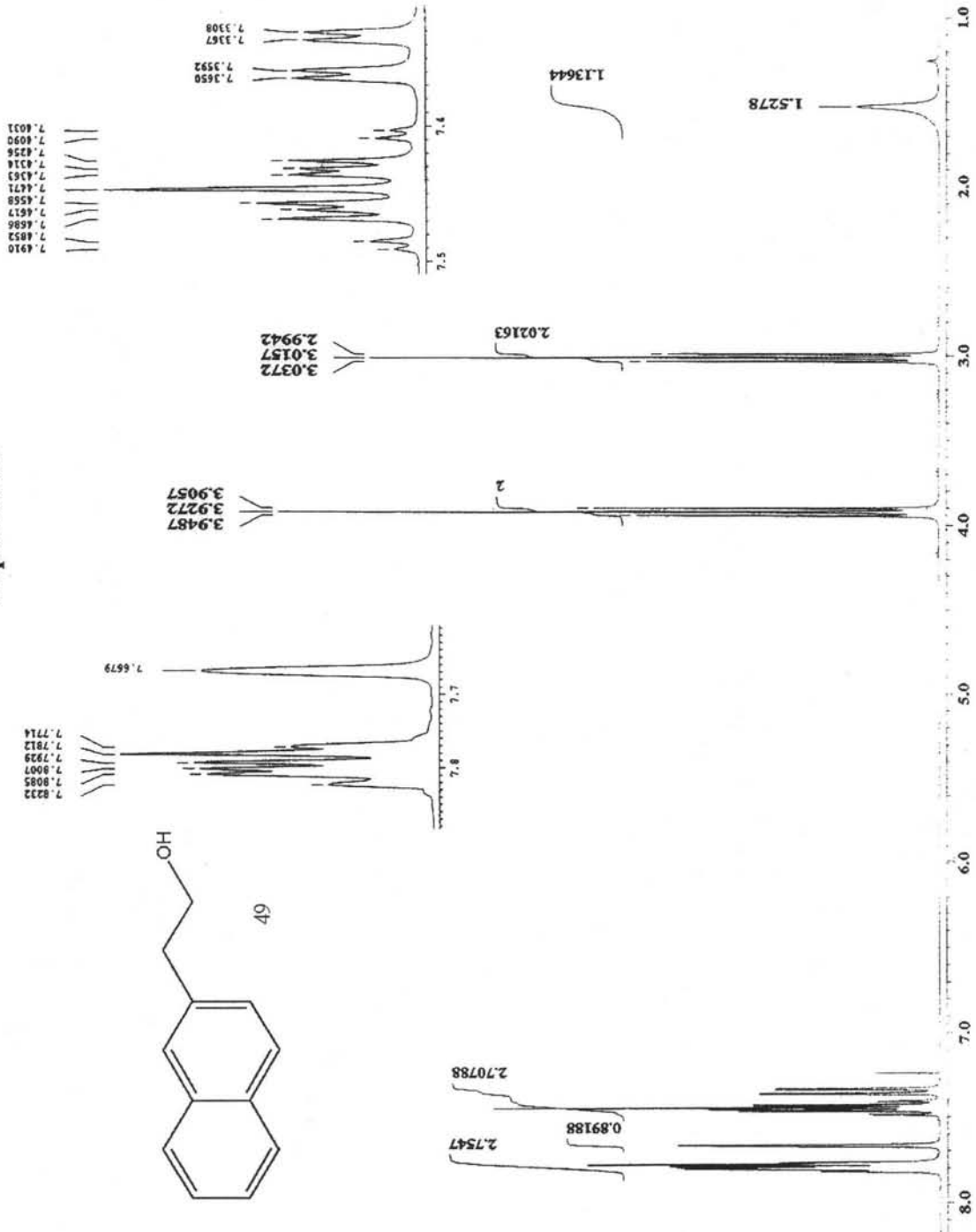
Espectro 13



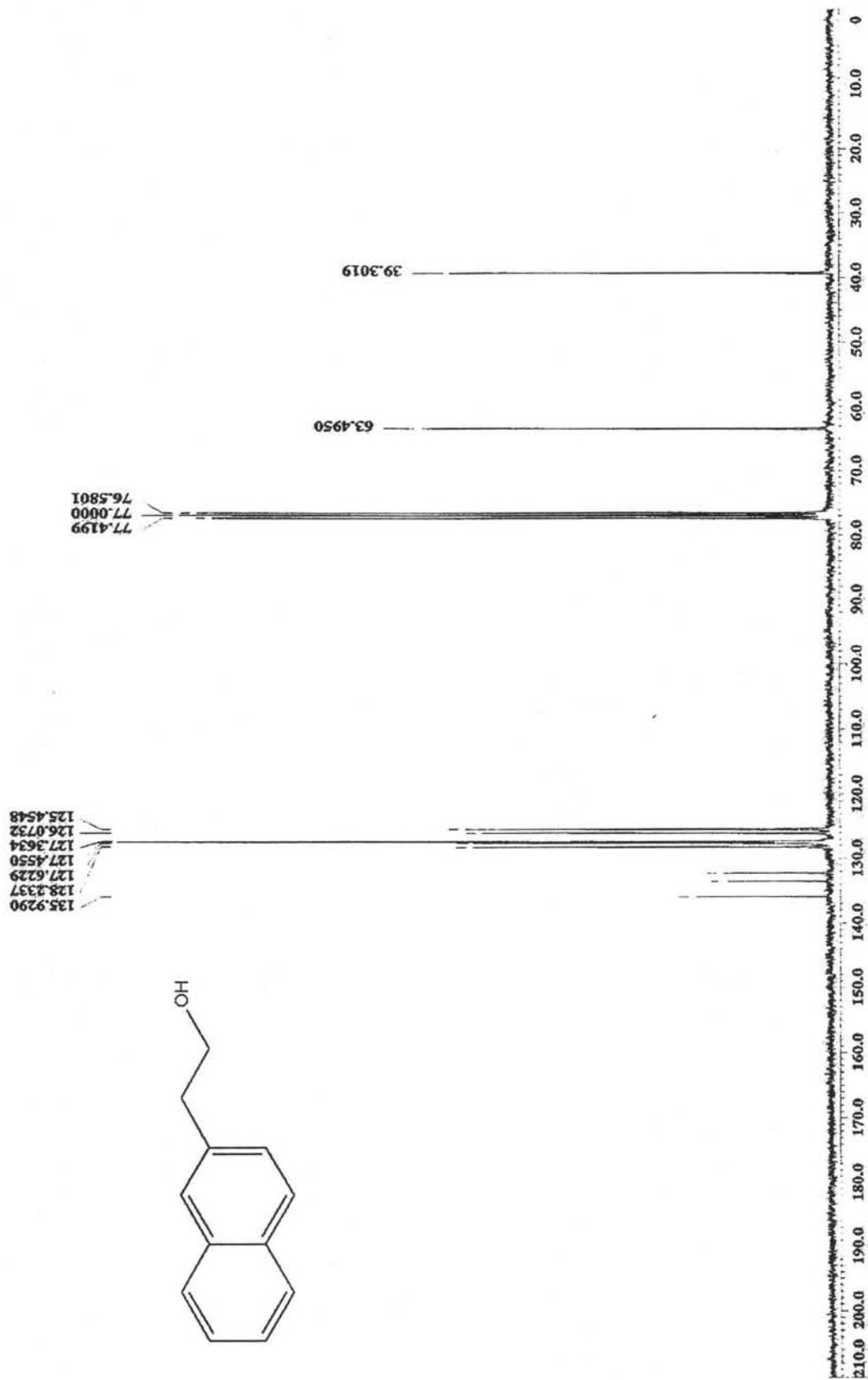
Espectro 14



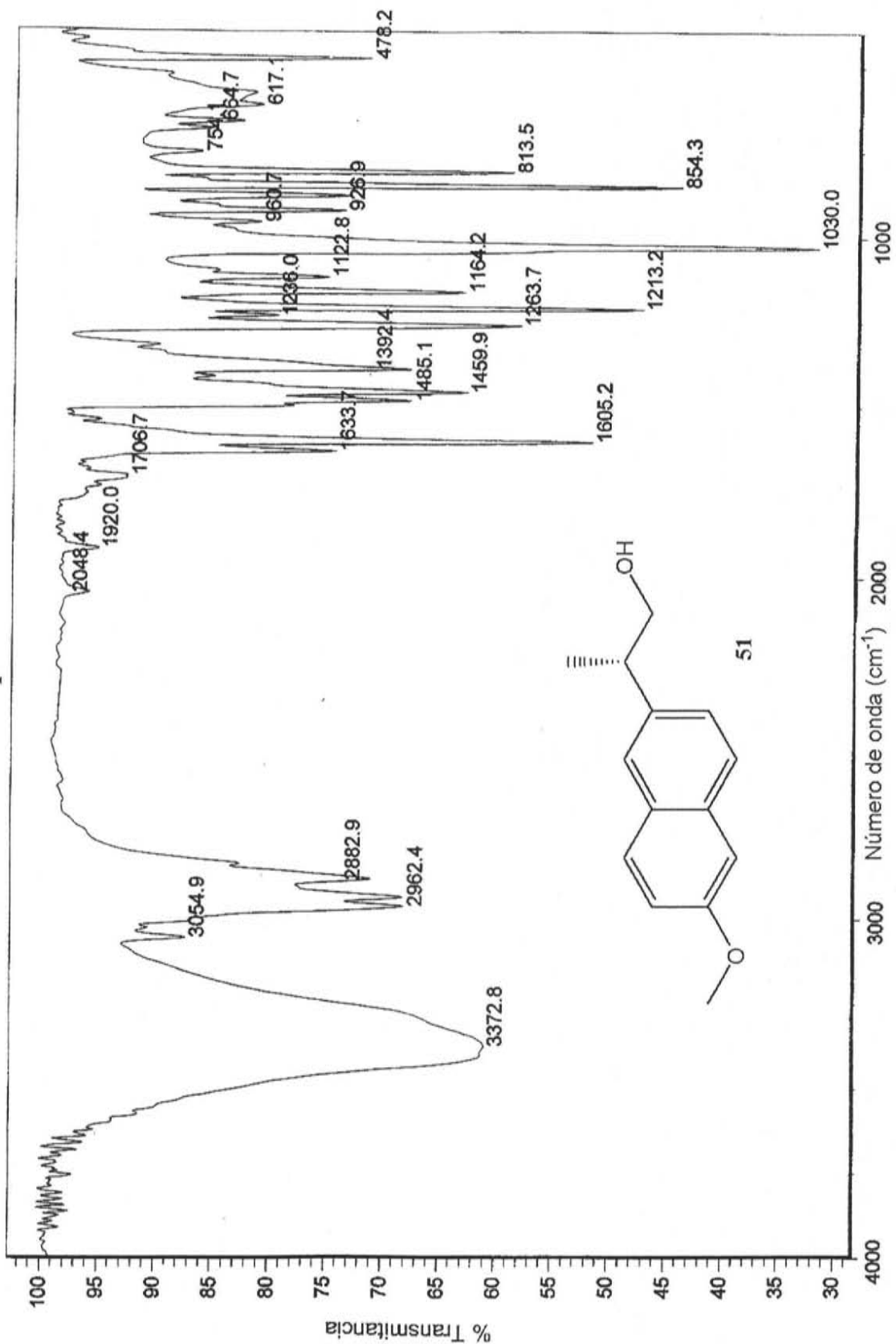
Espectro 15



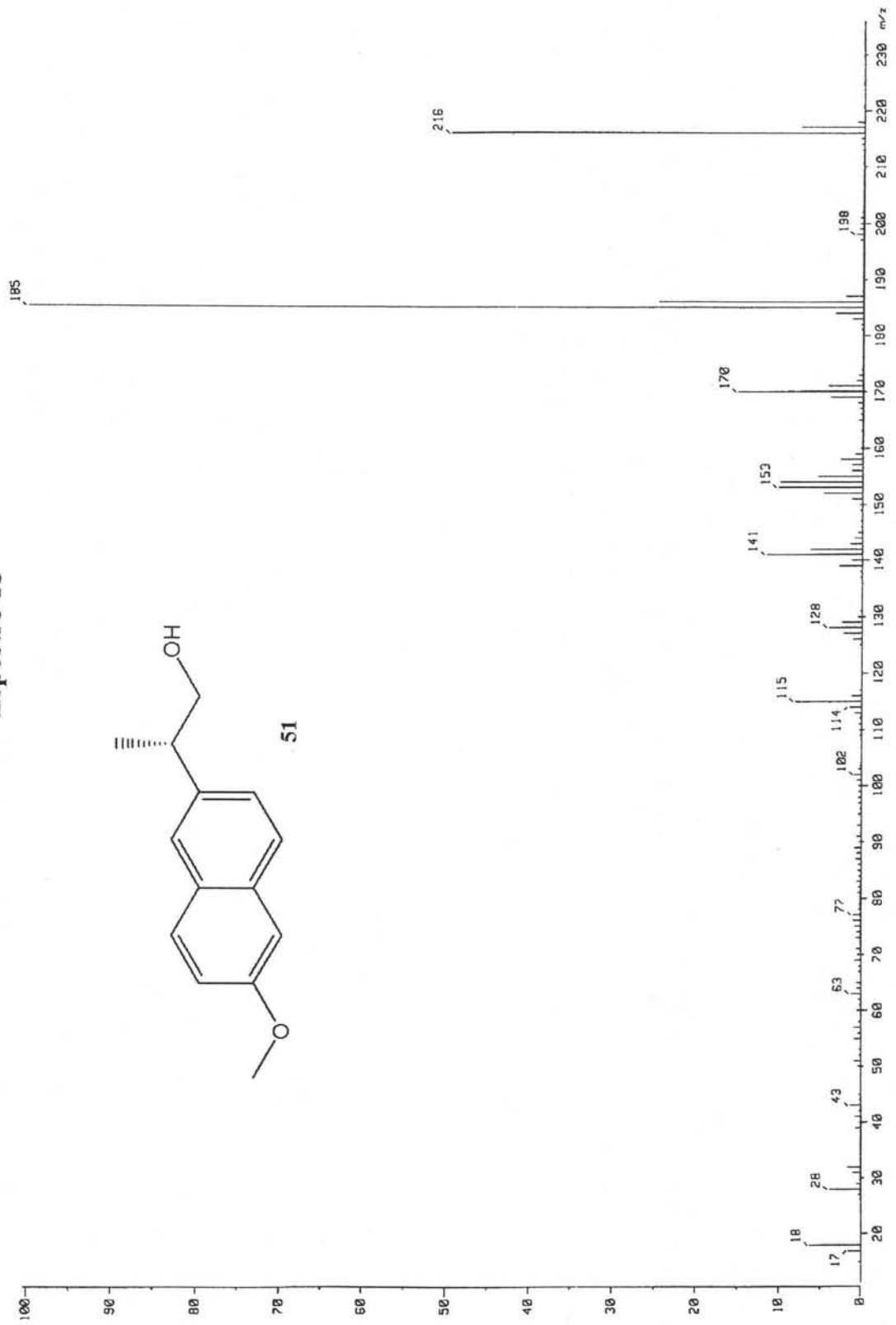
Espectro 16



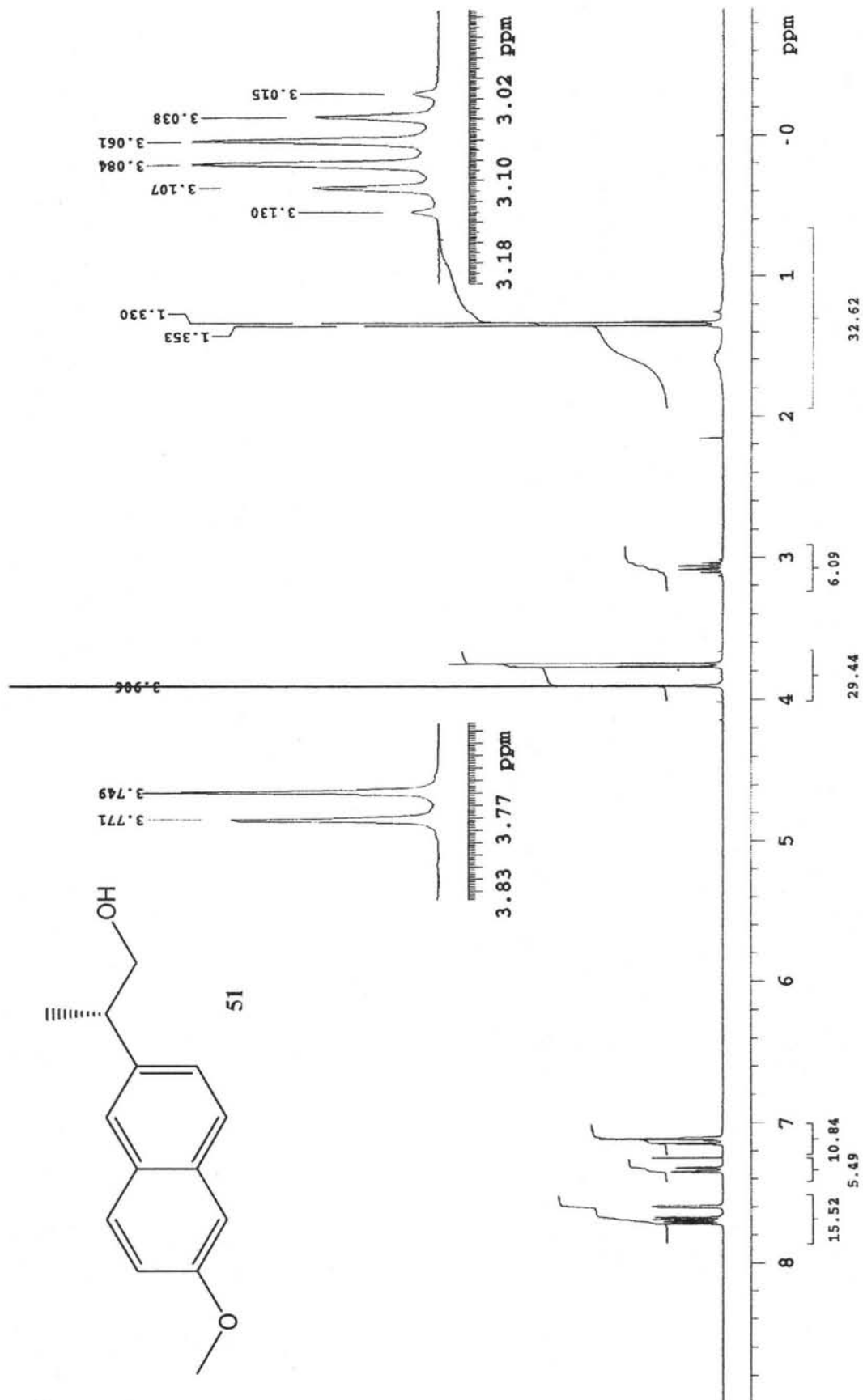
Espectro 17



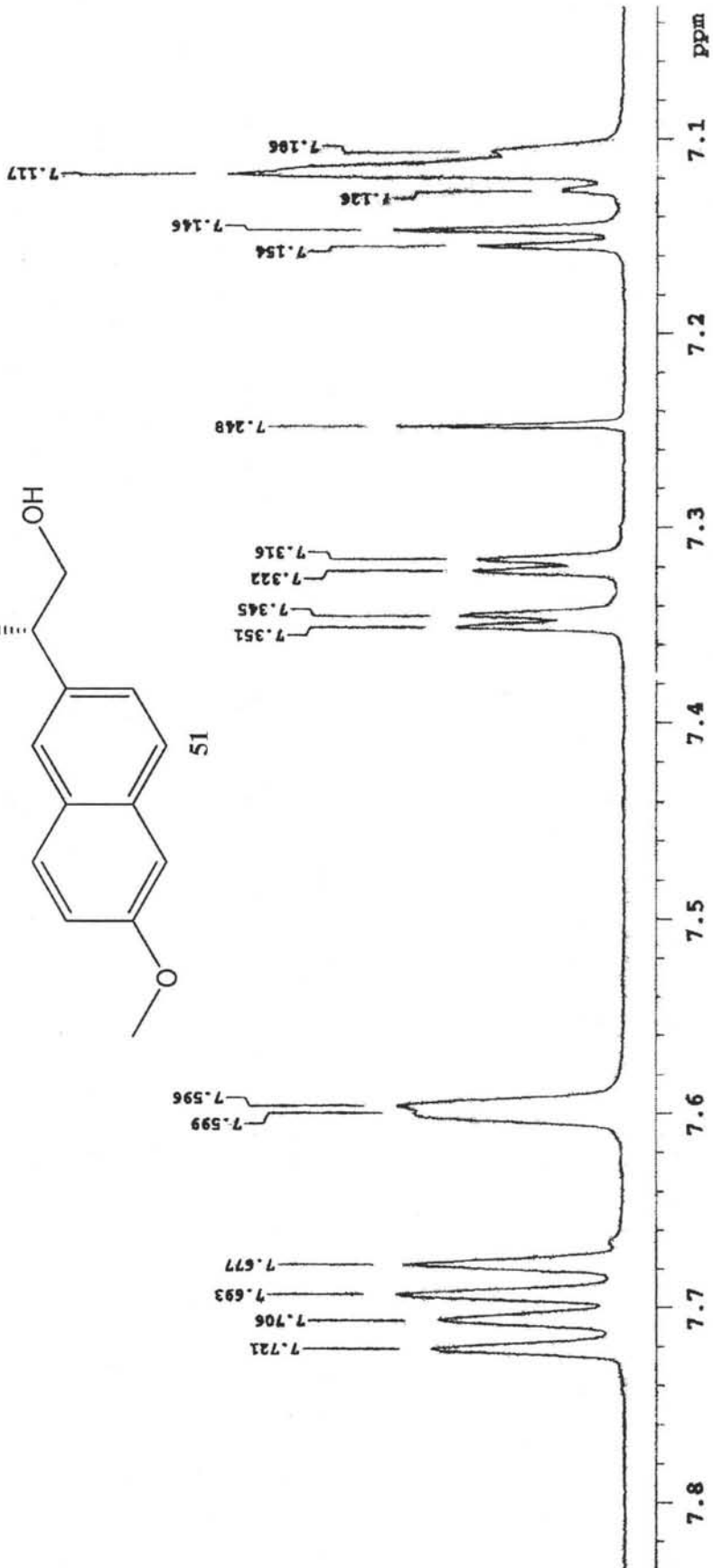
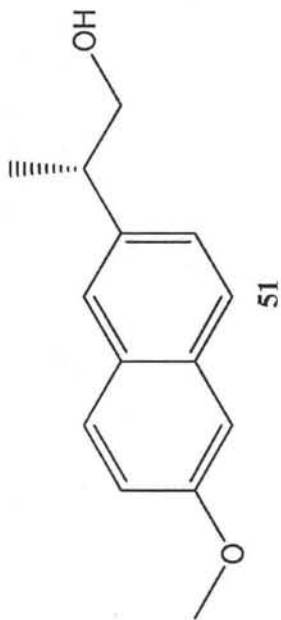
Espectro 18



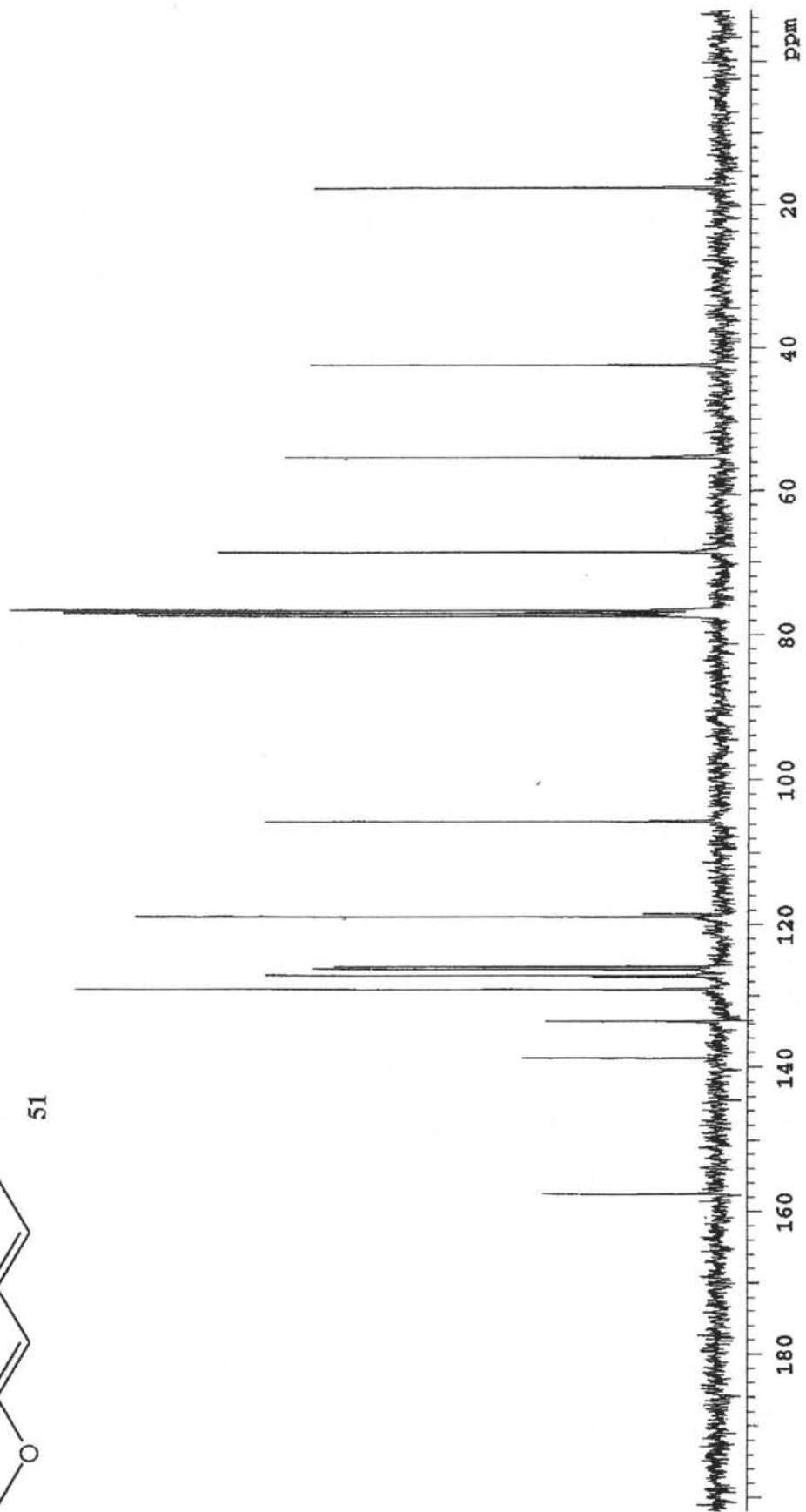
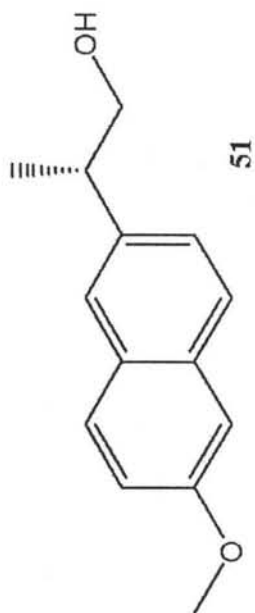
Espectro 19



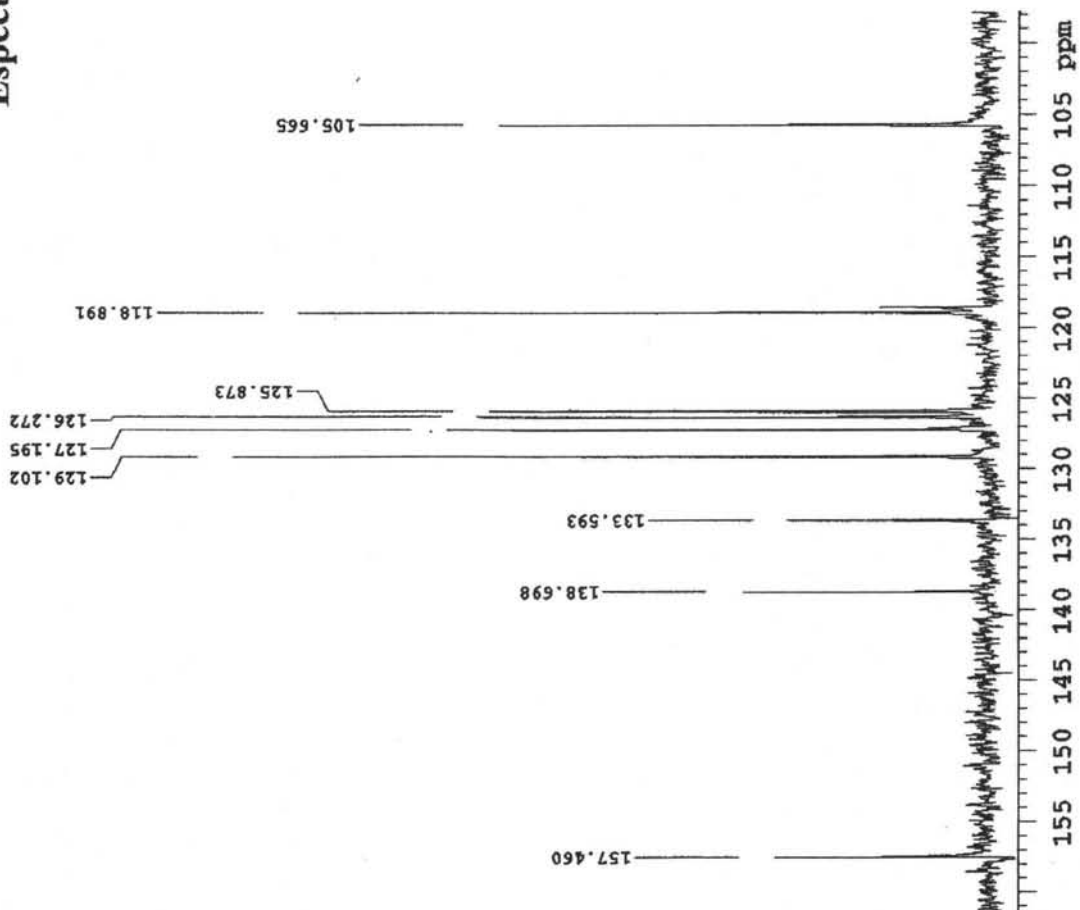
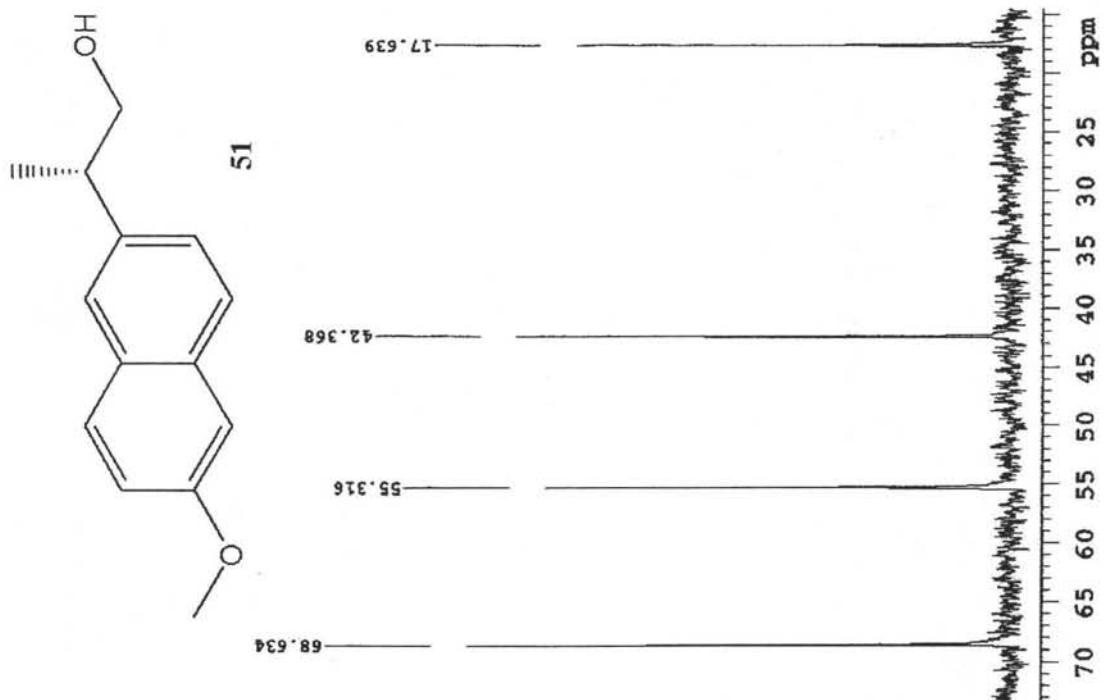
Espectro 19a



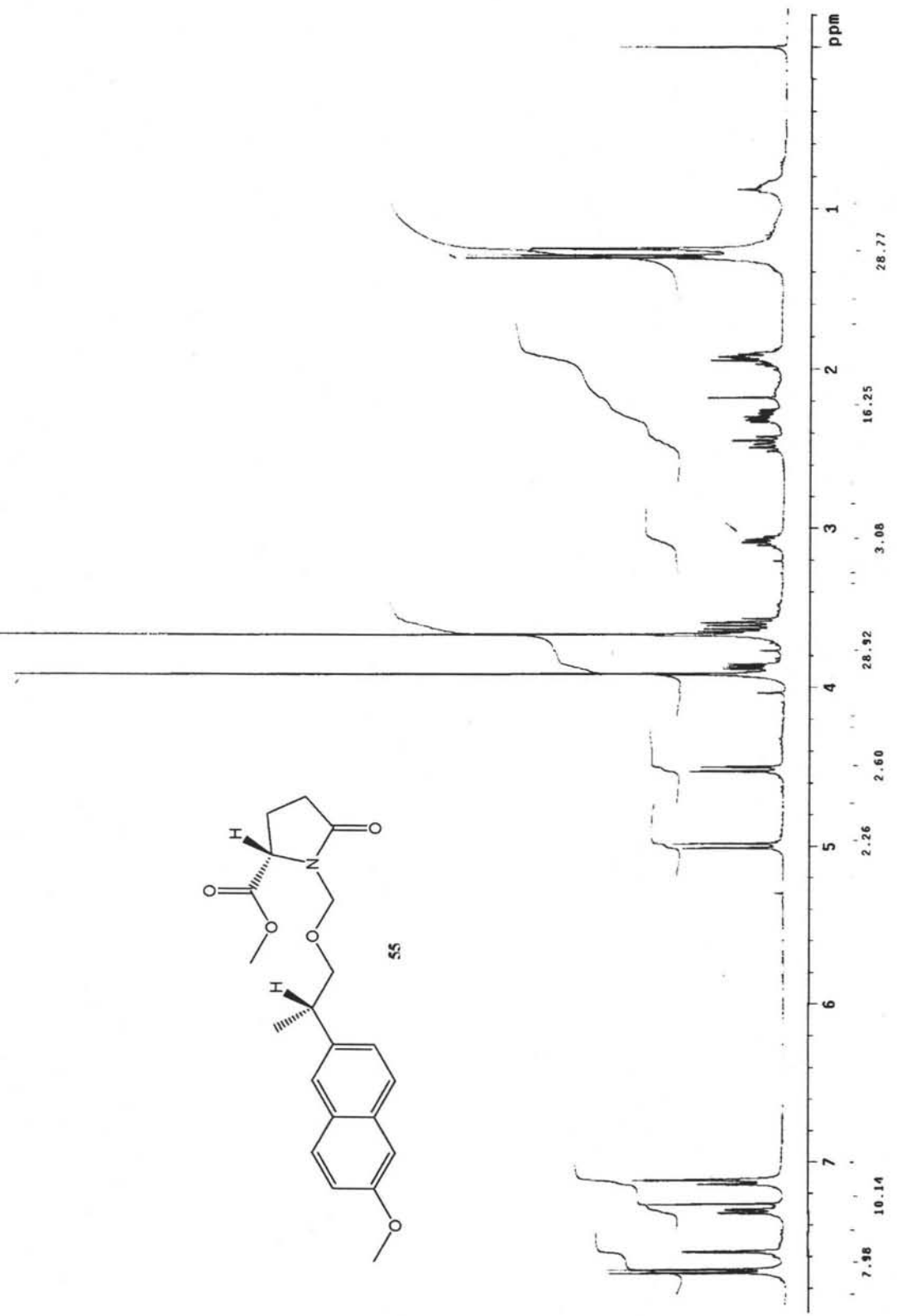
Espectro 20



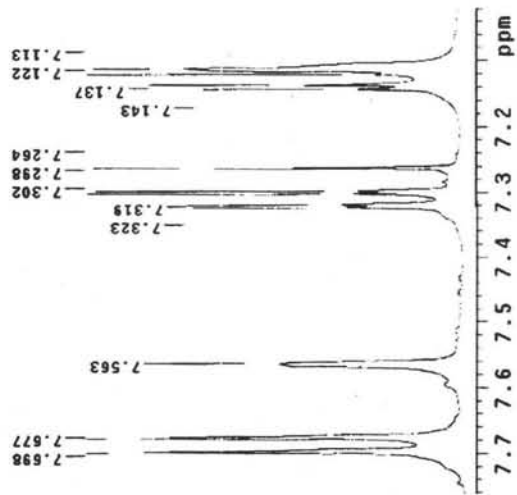
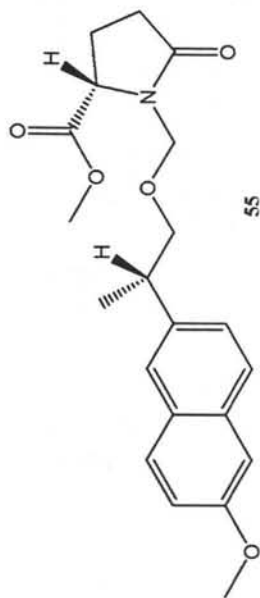
Espectro 20a



Espectro 21



Espectro 21a

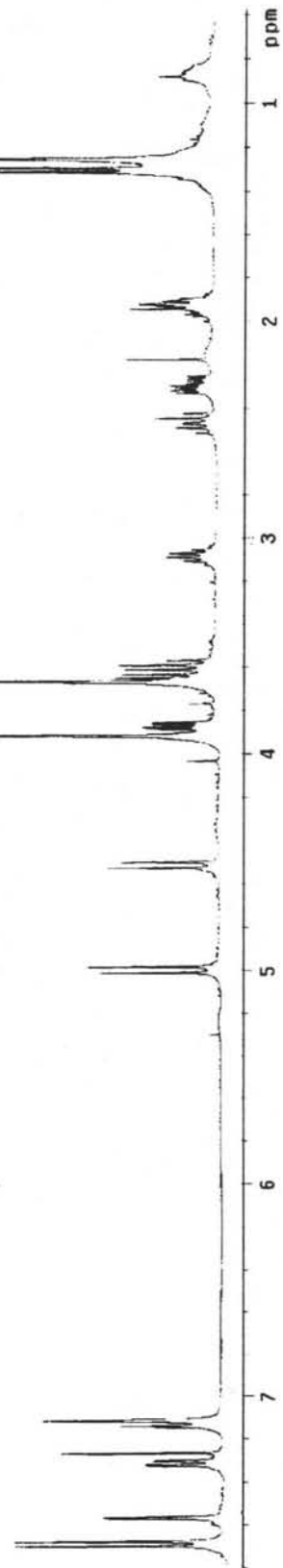


5.010
4.983

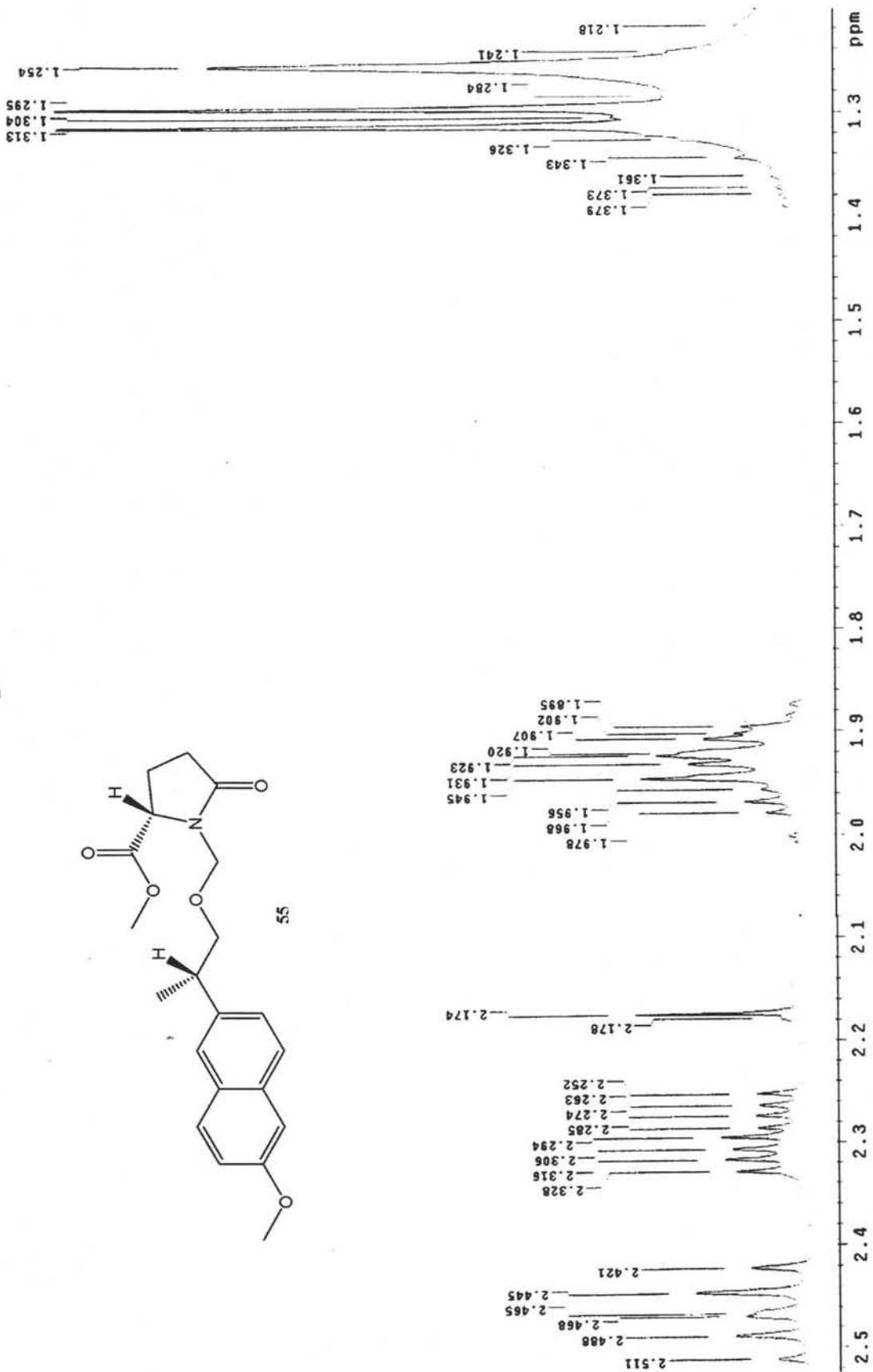
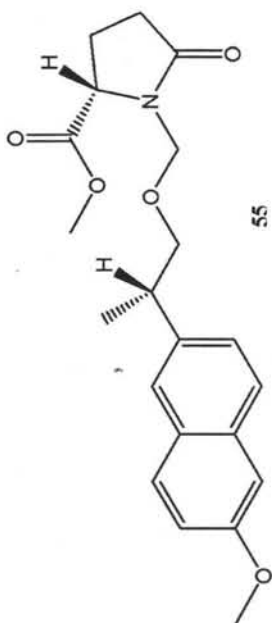
5.10 5.00 ppm

4.525
4.498

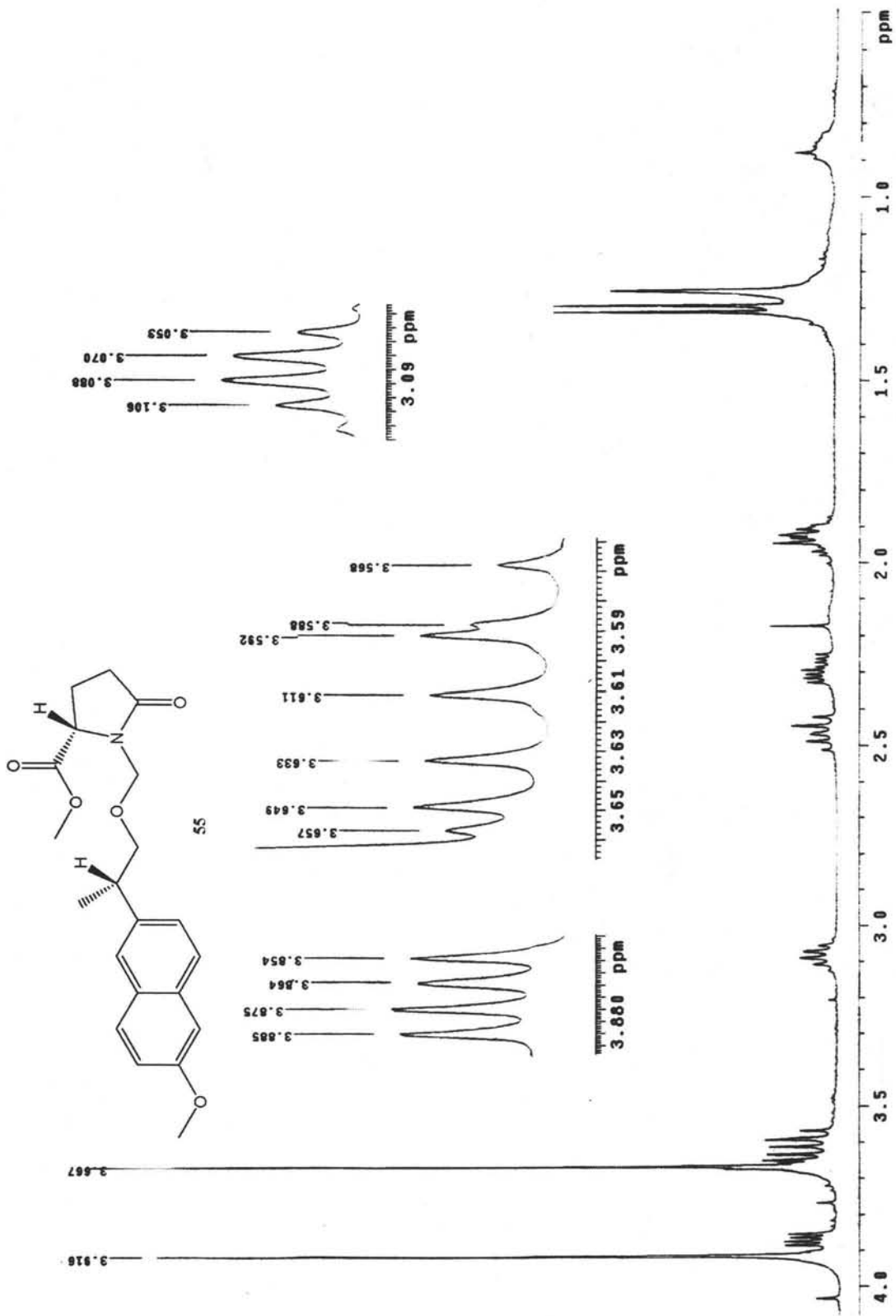
4.56 ppm



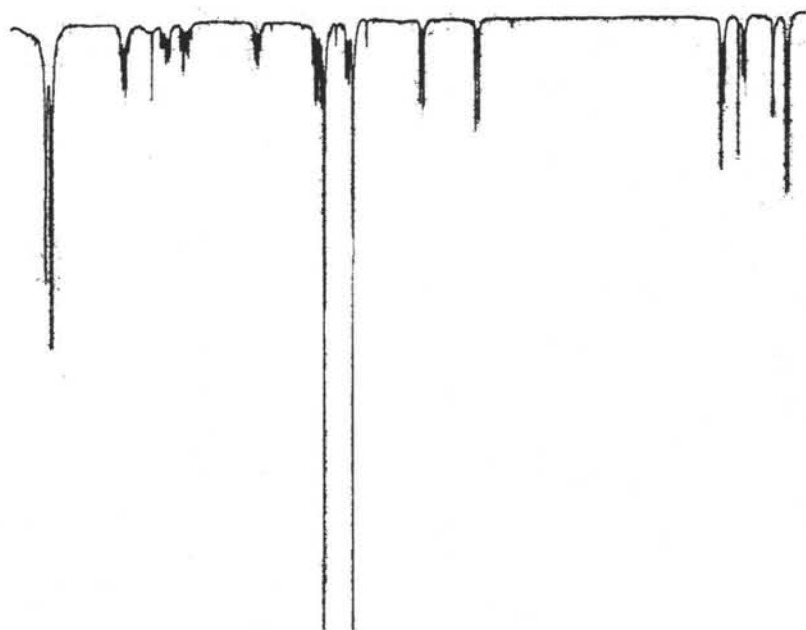
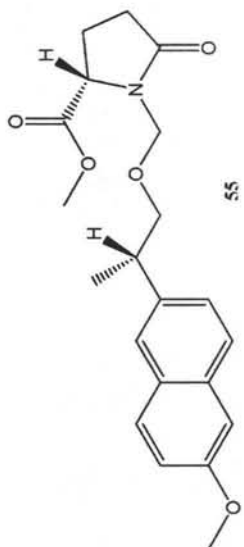
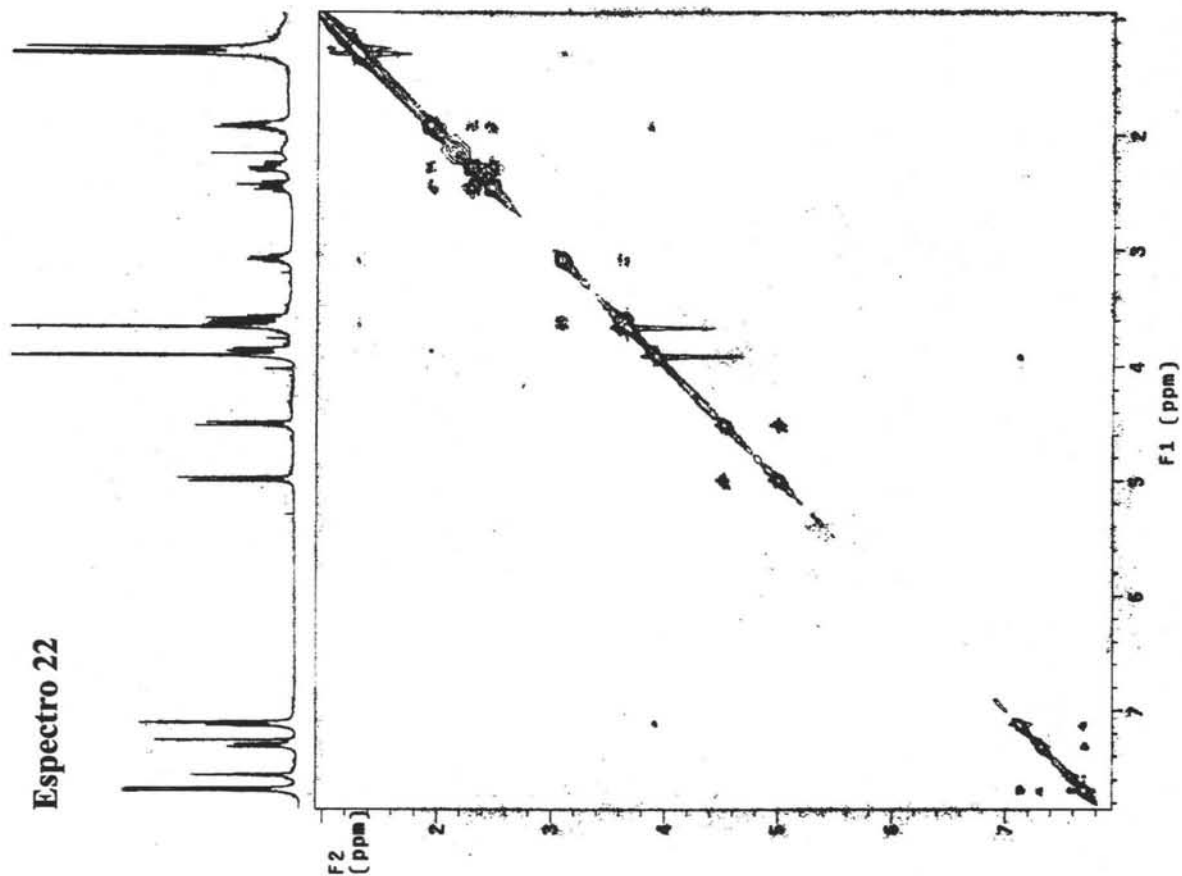
Espectro 21b



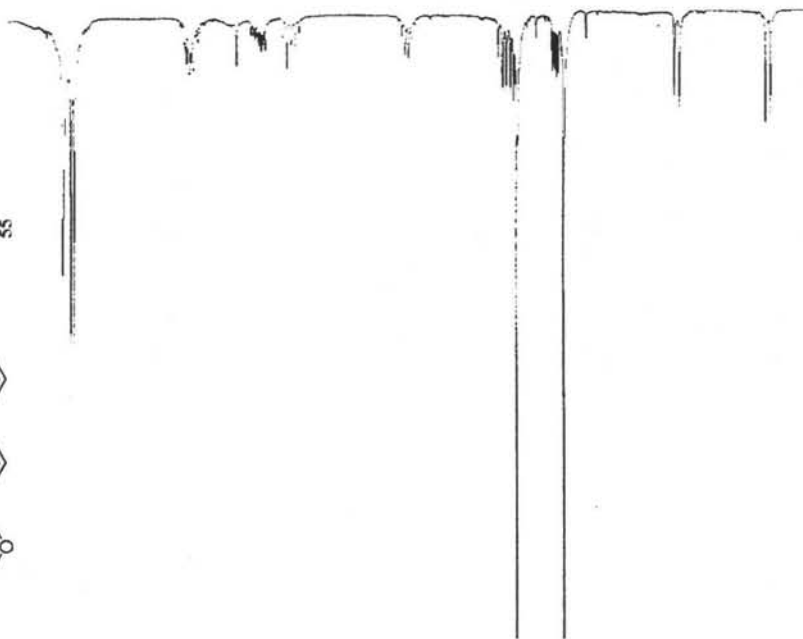
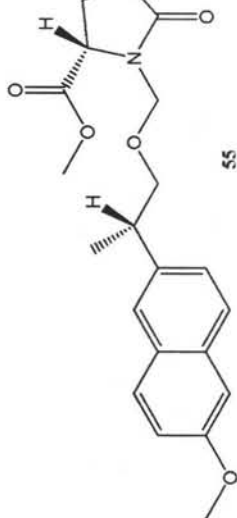
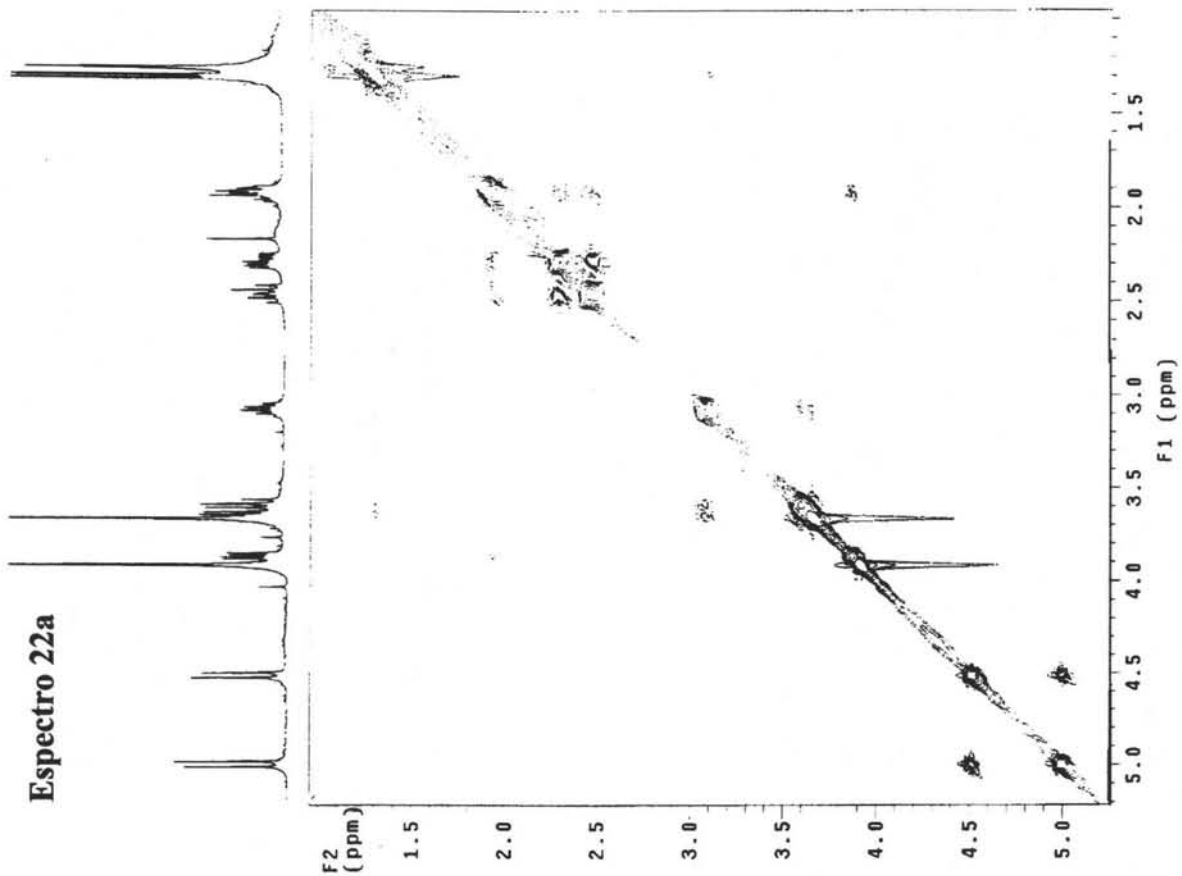
Espectro 21c



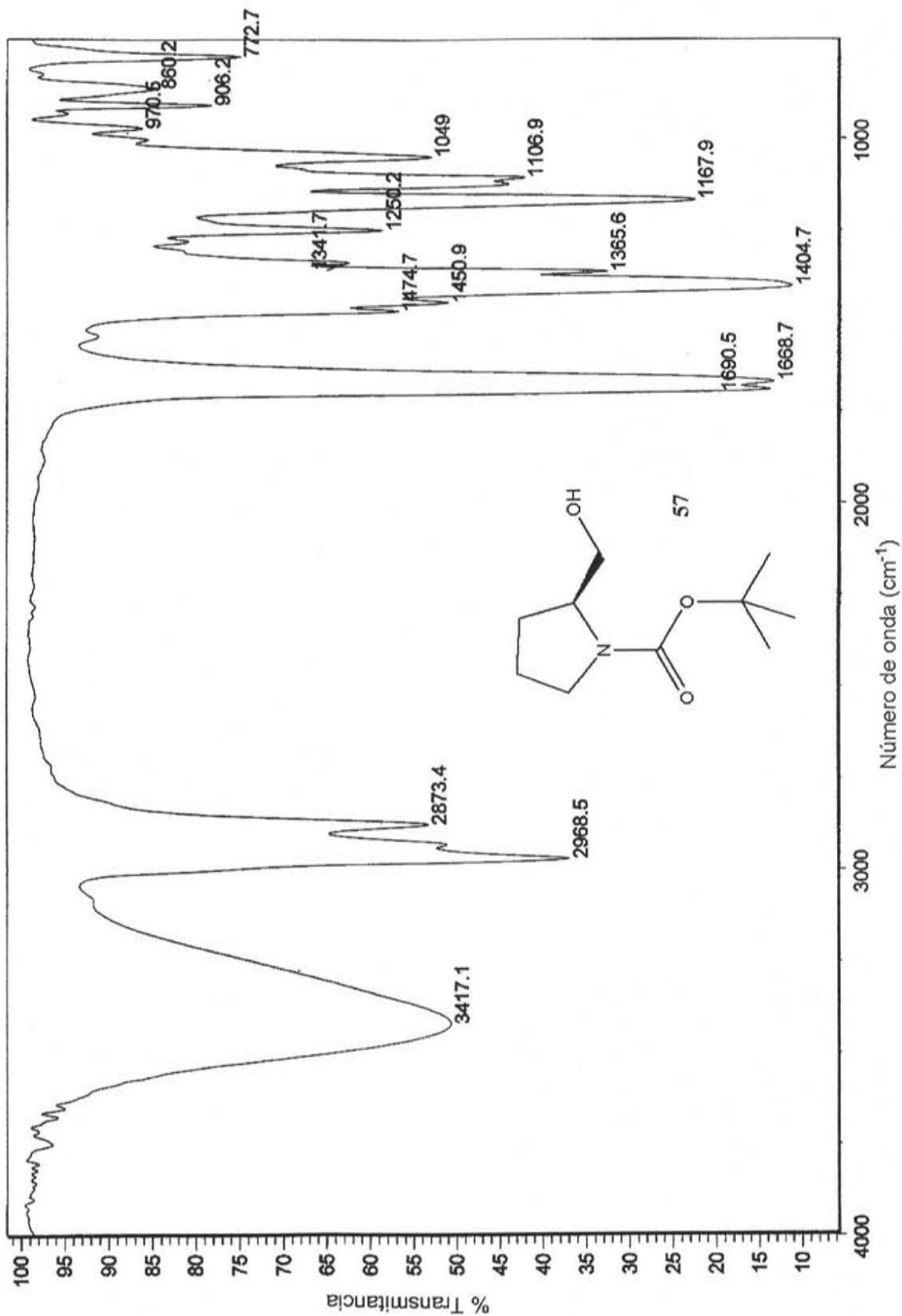
Espectro 22



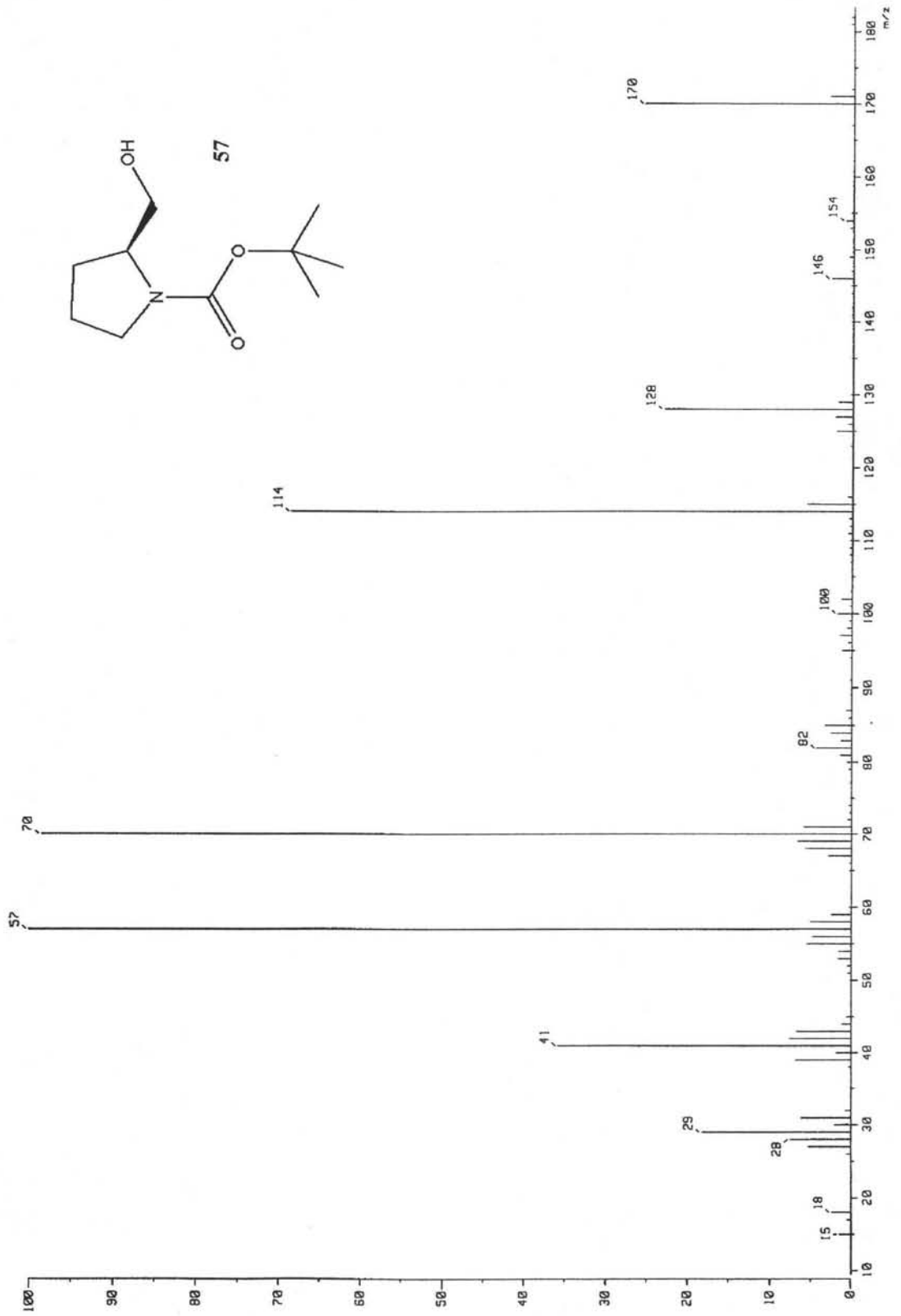
Espectro 22a



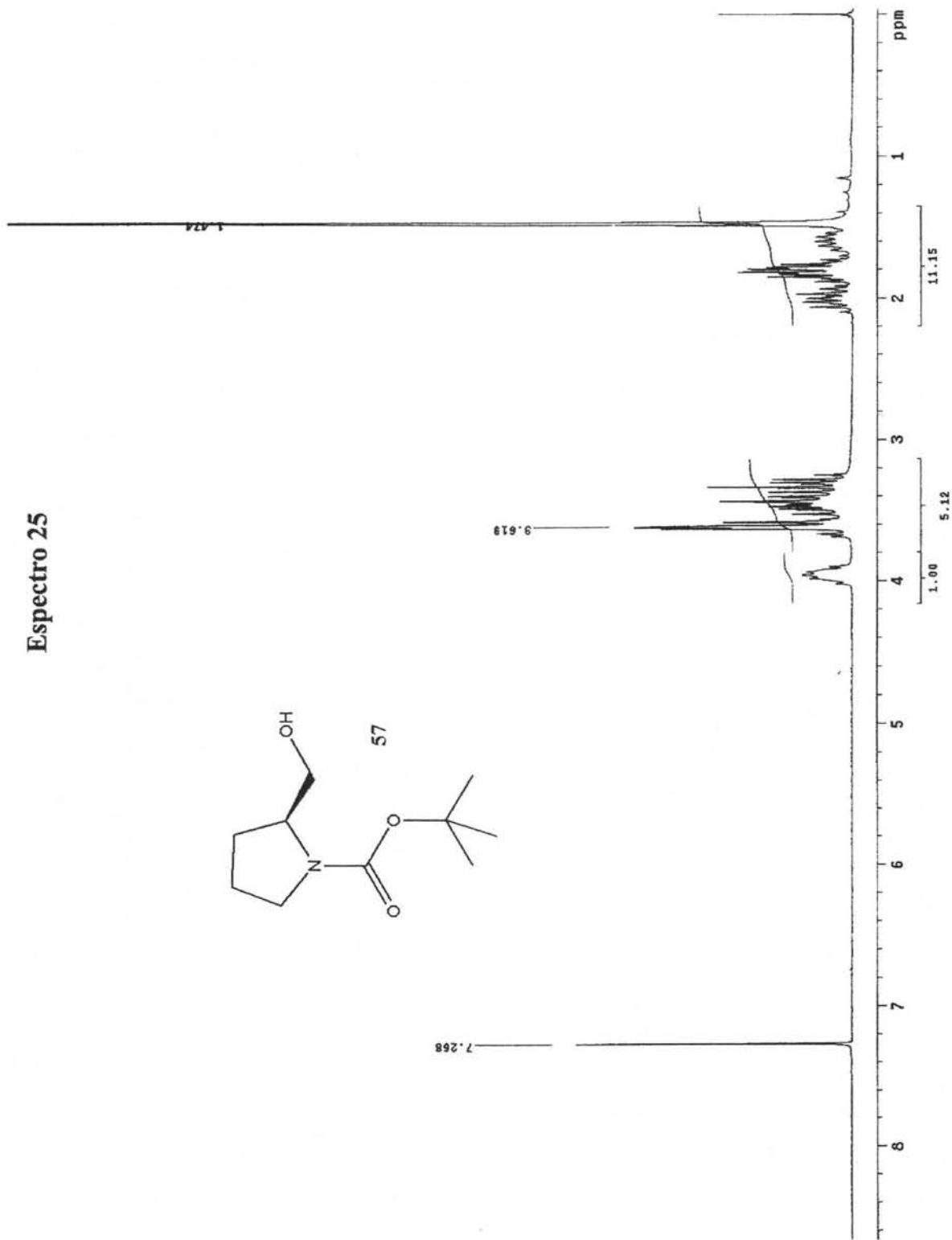
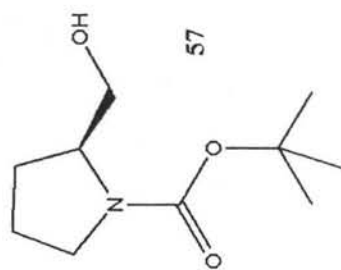
Espectro 23



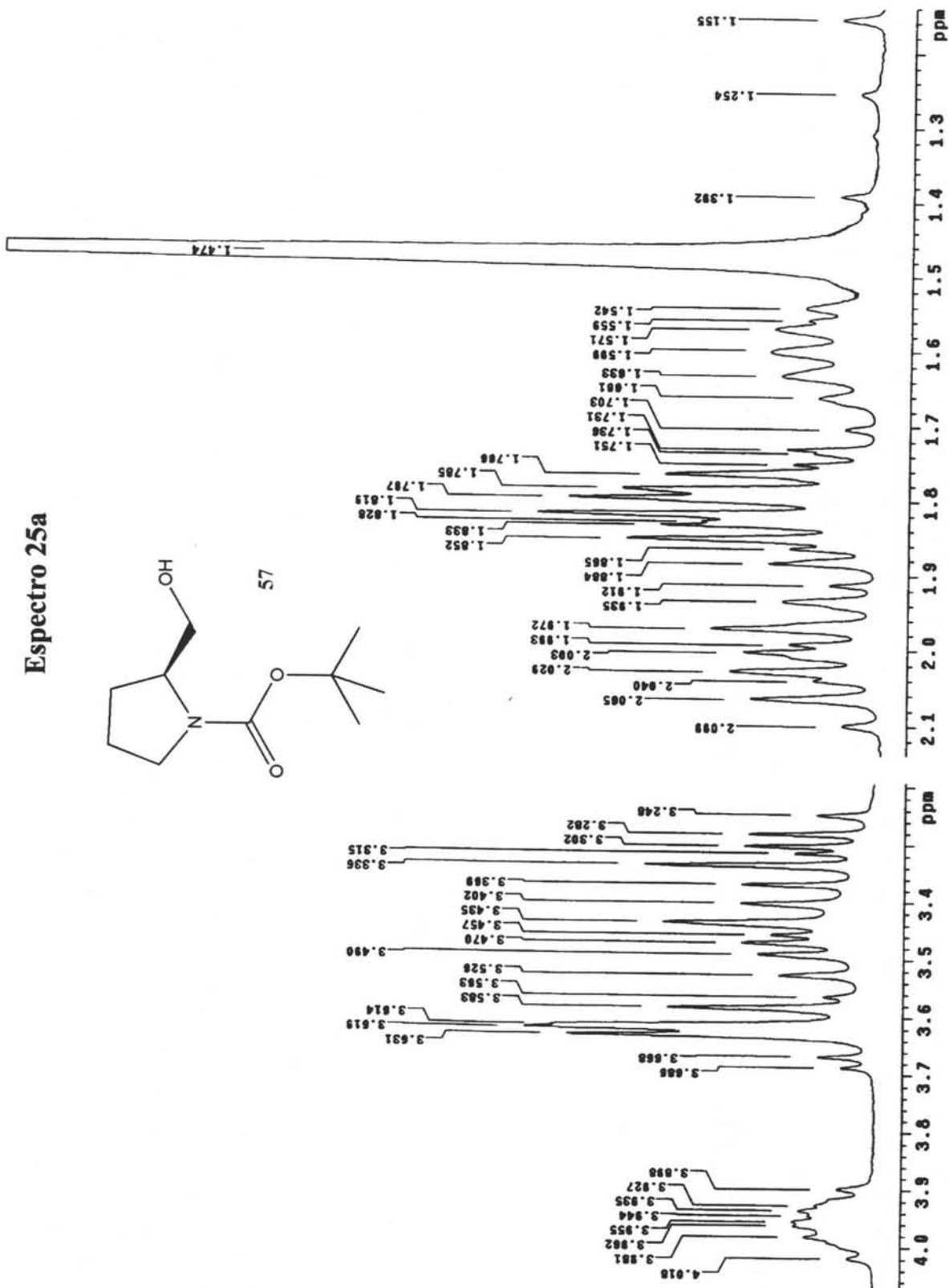
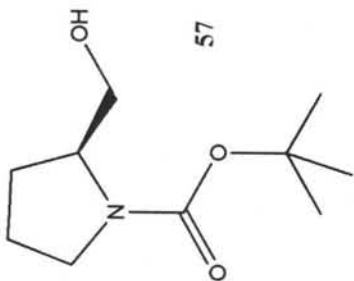
Espectro 24



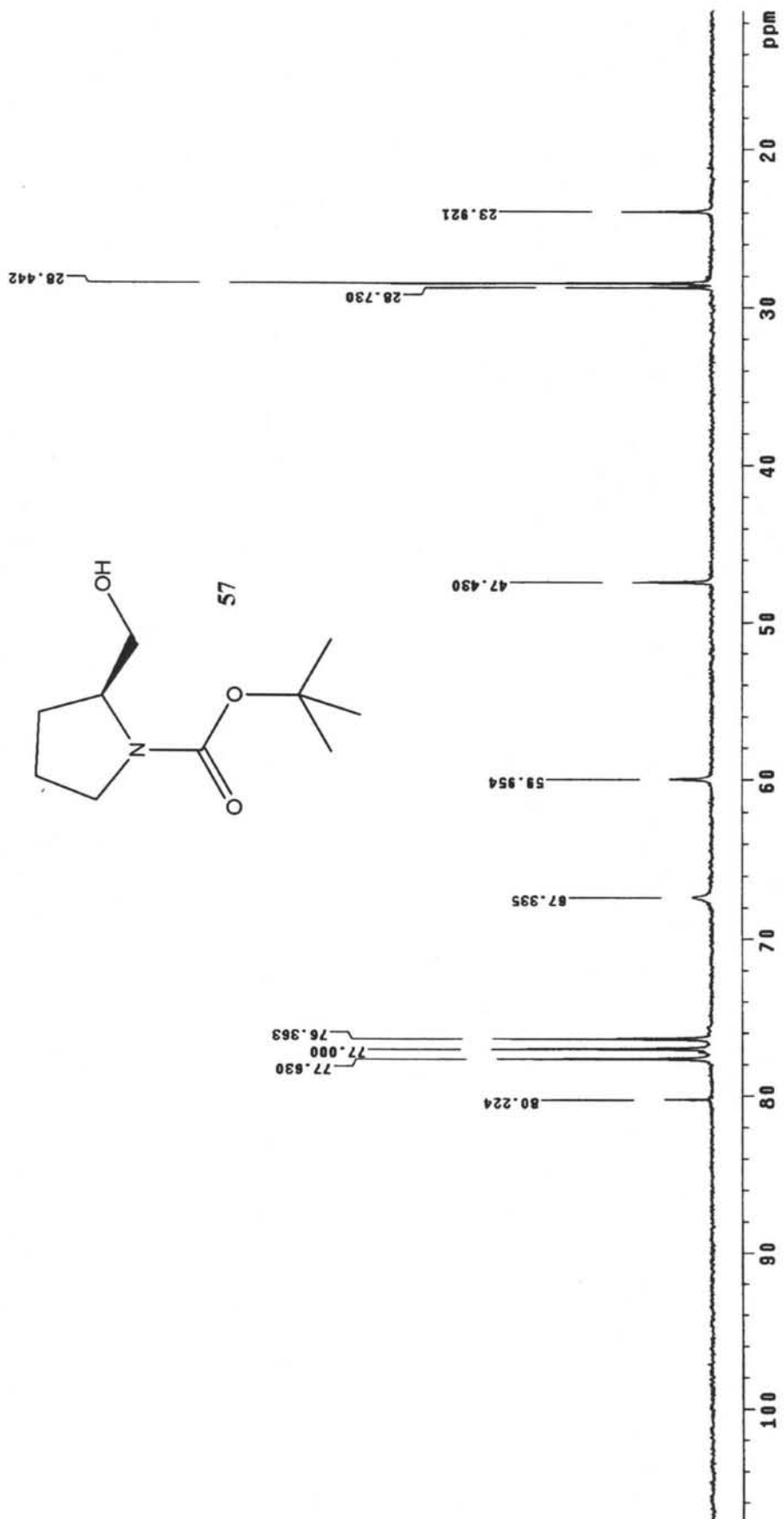
Espectro 25



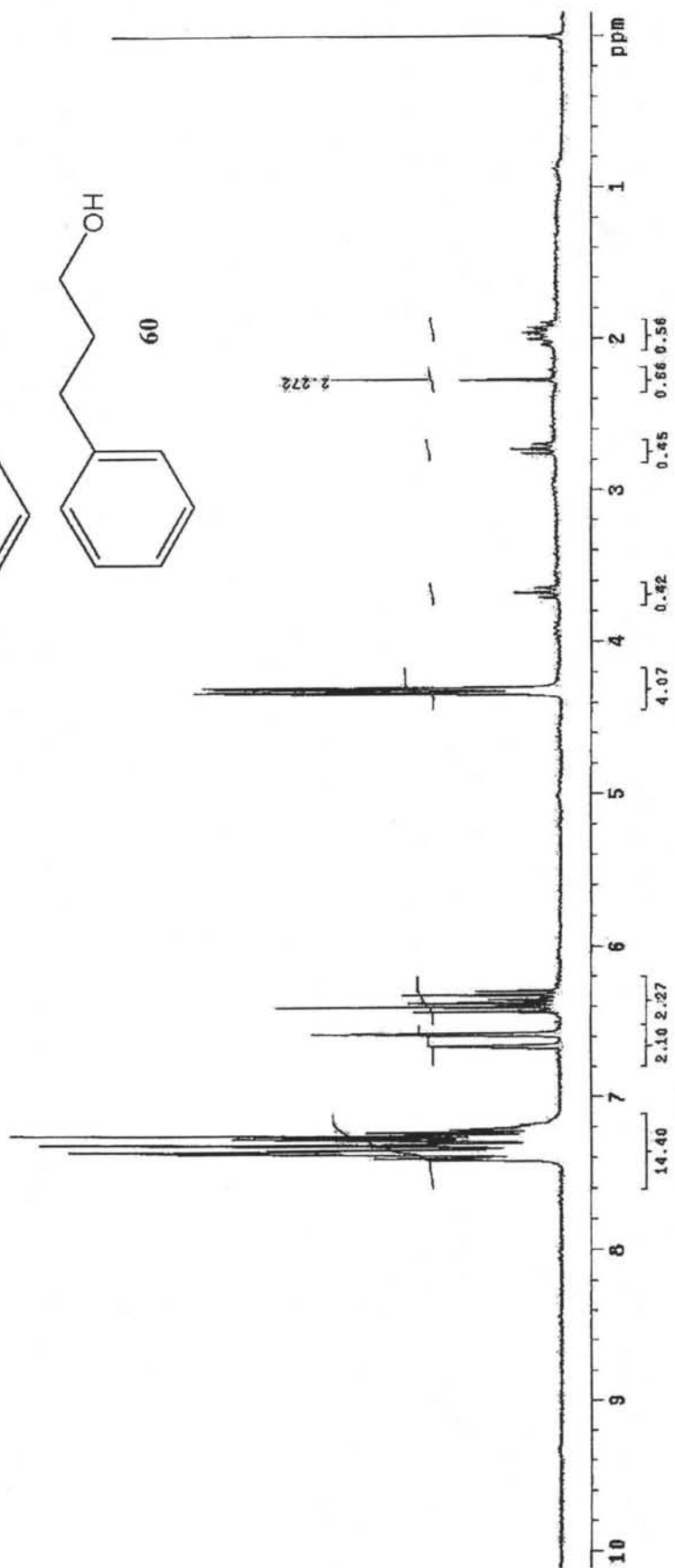
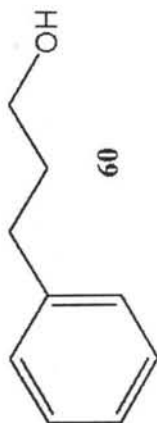
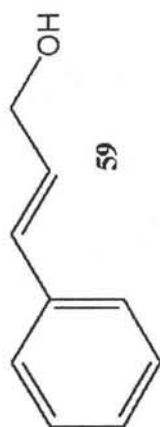
Espectro 25a



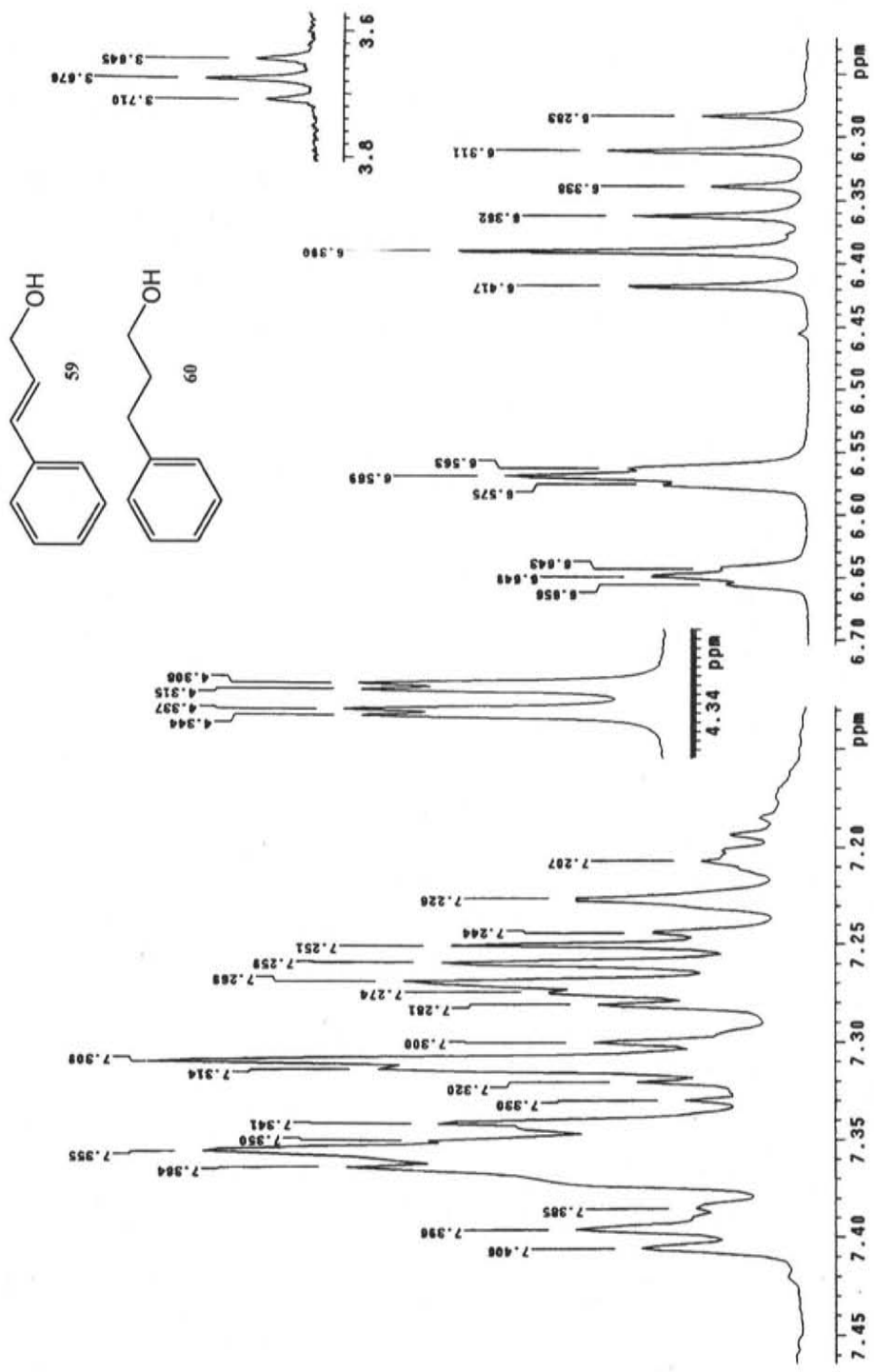
Espectro 26



Espectro 27



Espectro 27a



BIBLIOGRAFÍA

1. Stock, A.; Massenez, C. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3539-3568.
2. Lane, F. C. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 773-799.
3. Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567-607.
4. Brown, H. C.; Schlesinger H. I.; Burg, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 673-680.
5. Brown, H. C.; Schlesinger H. I.; Hoekstra, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 199-204.
6. Bhaskar Kanth, J. V.; Periasamy M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964-5965.
7. Ranu, B. C.; *Synlett* **1993**, *12*, 885-892.
8. Narasimhan, S.; Madhavan, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5314-5315.
9. Drew, M.D.; Lawrence, N.J.; Fontaine, D.; Sehkri, L. *Synlett.* **1997**, *08*, 989-991.
10. Van den Ban, E. C. D.; Willemen, H. M.; Wassink, H.; Lane, C.; Haker, H. *Enzyme and Microbial Technology* **1999**, *25*, 251-257.
11. Falorni, M.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4395-4396.
12. Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 341-344.
13. Narasimhan, S.; Balakumar, R. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4387-4395.
14. Chen, M. H.; Iakovleva, E.; Kasten, S.; Magano, J.; Rodriguez, D.; Sexton, K. E.; Zhang, J.; Lee, H. T. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 665-670.
15. Matsubara, K.; Iura, T.; Maki, T.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985-4988.
16. Tale, R. H.; Patil, K. M.; Dapurkar, S.E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3427-3428.
17. Hua-Jie Zhu; Pittman, Jr. C. U. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1733-1750.

18. Smith, B. M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*. 5th ed., Wiley-Interscience, United States of America. **2001**.
19. Soloveichik, S.; Krakauer, H. *J. Chem. Educ.* **1966**, *43*, 532-535.
20. Neises, B.; Steglich, W. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 183-187.
21. Shimizu, T.; Hiramoto, K.; Nakata, T. *Synthesis* **2001**, *7*, 1027-1034.
22. Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3733-3735
23. Sheehan, J. C.; Hess, G.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068.
24. De Tar, D. F.; Silverstein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1013-1019.
25. De Tar, D. F.; Silverstein, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1020-1023.
26. Balcom, J. B.; Patersen, O.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1922-1927.
27. König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.
28. Katrinzky R.A.; Malhotra, N.; Fan, W.Q.; Anders, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1991**, 1545-1547.
29. Barlos, K.; Papaioannou, D.; Voliotis, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 696-697.
30. Li, P.; Xu, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **2001**, 113-120.
31. McCarthy G. D.; Hegarty, F. A.; Hathaway, J. *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2.* **1977**, 224-231.
32. Li, P.; Xu, J. C. *J. Peptide Res.* **2000**, *55*, 110-119.
33. Carpino, A. L.; Imazumi, H.; El-Faham A.; Ferrer, F. J.; Zhang, C.; Lee, Y.; Foxman, B. M.; Henklein, P.; Hanay, C.; Muge, C.; Wenschuh, H.; Klose, J.; Bayermann, M.; Bienert, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 441-445.
34. So-Yeop Han; Young-Ah Kim. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 2447-2467.
35. Scicinski, J. J.; Congreve, S. M.; Jamieson, C.; Ley, V.S.; Newman, S. E.; Vinader, M. V.; Carr, E. A. R. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 387-396.

36. Domínguez, B. E.; Cárdenas, J.; García, P. E. *Resultados no publicados*.
37. Seco, J. M.; Quínoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
38. Catálogo Fluka-Riedel-deHaën, Sigma-Aldrich Química S. A. de C. V., **2003-2004**.
39. Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1108-1109.
40. Zavala, M. N. *Estudio del mecanismo de reducción de benzofenona con NaBH₄ en disolventes próticos, por medio de resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y ¹¹B*, Tesis de Maestría, **2000**, Instituto de Química-UNAM.
41. Perrin, D. D.; Armarego, F. L. W. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd ed., Butterworth Heinemann, Great Britain, **1994**.