



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

REDUCCIÓN QUIMIOSELECTIVA DE CETONAS
PROQUIRALES MEDIANTE IODURO DE SAMARIO (II)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

ROBERTO CARLOS PADILLA SANDOVAL



MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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	Dr. Armando Cabrera Ortiz
VOCAL	M en C José Manuel Méndez Stivalet
SECRETARIO	Dr. Ronan Marie Le Lagadec
PRIMER SUPLENTE	Dr. Martha Menes Arzate
SEGUNDO SUPLENTE	Dr. David Morales Morales

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio Química Inorgánica 2
Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor del tema: Dr. Ronan Marie Le Lagadec _____

Sustentante: Roberto Carlos Padilla Sandoval _____

AGRADECIMIENTOS

Exalto y agradezco a Dios por guardarme y tocar mi vida con todas sus bendiciones.

A mis padres, Edy y Blanca por haber grabado en mi corazón todo su amor, ya que no se han cansado de demostrármelo día a día con todos sus detalles, esfuerzos y cuidados especiales hacia a mí.

Al Dr. Ronan Le Lagadec por toda la energía invertida en este proyecto. Gracias por depositar tu amistad en mí y haberme enseñado que existe un equilibrio entre la responsabilidad y la diversión.

A Noel, sin ti no hubiera podido realizar esta tesis, ya que siempre has estado para ayudarme. Gracias por tu amistad incondicional.

A Jaime, Mireille y Master por enseñarme el significado de la amistad

Gracias a todos mis amigos del laboratorio Omar, RCK, Cuauhtémoc, Teresa y Rafa, Manuel, Laura, Mauricio y Víctor por todos los excelentes momentos que viví, sin ustedes no hubiera sido lo mismo mi estancia en el laboratorio.

Gracias a Ivanov, Araceli, Vladimir, Kikin, Rudi, Oscar, Monica, Alfredo, Monica Davar por darle diversión a mi vida.

Gracias Luzdei y Diana por haber sido mis dos más grandes amores en mi vida (hasta ahora).

Gracias al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet y al Dr. Armando Cabrera por sus aportaciones a este trabajo y por haberme hecho disfrutar la carrera con sus personalidades carismáticas.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad que me dio de estudiar en una institución digna de honra y gloria. ¡¡¡ No voy a olvidar lo que hiciste por mí !!!

1.-	Introducción	1
2.-	Antecedentes	3
2.1	Particularidades de los lantánidos.	3
2.2	Samarium	4
2.3	El diioduro de samario SmI_2	6
2.3.1	Preparación de diioduro de samario SmI_2	6
2.3.2	El diioduro de samario SmI_2 en THF.	7
2.4	Influencia de aditivos	8
2.4.1.	Fosforamidas	8
2.4.2	Influencia de la hexametilfosforamida (HMPA) en el poder reductor del SmI_2	9
2.5	Aplicaciones del reactivo de Kagan, SmI_2	10
2.5.1	Reacción de Barbier	11
2.5.2	Reacción de Barbier-samarium	11
2.5.3	Reacción de Grignard-samarium	14
2.5.4	Reacción de Barbier-samarium intramolecular	15
2.5.5	Formación pinacol intramolecular	15
2.5.6	Reacción de Reformatsky	16
2.5.7	Reacción de Reformatsky-samarium	16
2.5.8	Reacción de Reformatsky intramolecular	17
2.5.9	Reducción de cetonas α,β insaturadas	17
2.5.10	Reducción enantioselectiva de cetonas por SmI_2	18
3.-	Objetivos	19
4.-	Justificación	20
5.-	Metodología	21
5.1	Instrumentación.	21
5.2	Equipo	23

5.3	Disolventes y reactivos	23
5.3.1	Disolventes	23
5.3.2	Reactivos	25
5.4	Parte experimental	26
5.4.1	Reducción de acetofenona por SnI_2 en el orden: agente reductor agregado a la acetofenona con adiciones rápidas y lentas	27
5.4.1.1	Reducción de acetofenona por SnI_2 con una “adición rápida”	27
5.4.1.2	Efecto del donador de protón en la reducción de acetofenona por SnI_2 con una “adición rápida”	28
5.4.1.3	Efecto del donador de protón en la reducción de acetofenona por SnI_2 con una “adición lenta”	30
5.4.2	Reducción de acetofenona por SnI_2 en el orden: acetofenona agregada al agente reductor con adiciones rápidas y lentas	32
5.4.2.1	Reducción de acetofenona por SnI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición rápida”	33
5.4.2.2	Reducción de acetofenona por SnI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”	34
5.4.3	Reducción de acetofenona por SnI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”. Orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor con donador de protón	36
5.5	Caracterización del 1-feniletanol	39
5.6	Caracterización del 2,3-difenil-2,3-butanodiol	40
6.-	Discusión y resultados	41
6.1	Estrategia planteada	41
6.2	Reducción de acetofenona por SnI_2 . En un orden de adición: agente reductor SnI_2 agregado a la acetofenona con una “adición rápida”	42

6.3 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: agente reductor SmI_2 agregado a la acetofenona con una <i>“adición rápida”</i>	44
6.4 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: agente reductor SmI_2 agregado a la acetofenona con una <i>“adición lenta”</i>	45
6.5 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor SmI_2 con una <i>“adición rápida”</i> .	48
6.6 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor SmI_2 con una <i>“adición lenta”</i>	50
6.7 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protón con una <i>“adición lenta”</i> . Orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor con donador de protón	53
6.8 Propuesta de mecanismo de reacción	55
6.9 Resumen de resultados para la obtención de 1-feniletanol.	56
7.- Perspectivas	57
8.- Conclusiones	58
9.- Referencias	59

1.1 Introducción.

El principio de la catálisis asimétrica ha sido desarrollado a partir de los trabajos pioneros de Kagan con la hidrogenación asimétrica y se ha generalizado en la actualidad a toda la catálisis. La hidrogenación asimétrica de olefinas proquirales ha dado lugar a diferentes aplicaciones en el dominio de la síntesis de aminoácidos, tales como la L-DOPA, de antibióticos de la familia del carbapenem, de alcaloides isoquinolínicos, tales como la morfina y los benzomorfanos.¹

La hidrogenación asimétrica de dobles enlaces carbono-oxígeno proquirales con $[\text{RuCl}_2\text{BINAP}]$ con diferentes ligantes quirales conducen a alcoholes con e.e. próximos a 100%, por lo que ha sido utilizada en particular en la síntesis de precursores de prostaglandinas.² La hidrogenación asimétrica con SmI_2 de dobles enlaces carbono-oxígeno representa un gran campo de investigación ya que uno de los aspectos más destacables del SmI_2 es su gran uso en síntesis orgánica para formar un enlace C-C entre grupos insaturados, sin embargo se requiere optimizar la reducción del grupo carbonilo para obtener alcoholes con altos e.e. Las investigaciones en este dominio experimentan un crecimiento exponencial dadas las múltiples aplicaciones, en especial en el campo de los productos farmacéuticos y agrícolas.³

Una reducción en síntesis orgánica significa una adición de hidrogeno a un grupo insaturado (tal como un doble enlace carbono-carbono, un grupo carbonilo o un anillo aromático) o una adición de hidrogeno con una ruptura y formación de un enlace entre dos átomos (tal como la reducción de un disulfuro a un tiol o de un halogenuro de alquilo a un hidrocarburo).

Las reducciones generalmente se llevan a cabo por medio de una hidrogenación catalítica o por un agente reductor. La elección del método dependerá de la selectividad requerida y de la estereoquímica del producto deseado. Muchas hidrogenaciones se realizan de manera satisfactoria en un gran intervalo de condiciones, pero en donde una reducción selectiva es

requerida, las condiciones pueden ser más críticas. No todos los grupos funcionales son reducidos de la misma forma.

Los métodos químicos de reducción son de dos tipos principalmente: los que se dan a partir de una adición de electrones a un compuesto insaturado seguido o acompañado por una transferencia de protones y (más común) los que se dan por una adición de hidruro.⁴

Al reducir un compuesto con un doble enlace carbono-oxígeno como una cetona, se presenta una propiedad llamada proquiral, ya que la reducción del doble enlace del grupo carbonilo aquiral introduce un nuevo centro quiral.

La reducción de cetonas proquirales promovida por SmI_2 se lleva a cabo por el primer método; en síntesis orgánica es frecuente el uso del SmI_2 para formar enlaces C-C por medio de mecanismos en los que participan radicales para generar dímeros.^{5, 6}

Sin embargo este trabajo tuvo como propósito solo reducir la cetona con SmI_2 para obtener la especie monomérica evitando la formación de enlaces C-C (quimioselectividad).

Es por eso que este trabajo desarrolló las “condiciones previas” para poder llevar a cabo una reducción enantioselectiva de la acetofenona posteriormente.

2 ANTECEDENTES

2.1 Particularidades de los lantánidos.

Los lantánidos, indicados como Ln, son los 14 elementos que siguen al lantano en la tabla periódica y corresponden al llenado progresivo de la subcapa $4f$ que contiene siete orbitales ($[\text{Xe}] 4f^n$, $n = 0-14$). Los lantánidos tienen propiedades químicas similares a las de los elementos del grupo del escandio, es decir, escandio, itrio y lantano; por esta razón, estos 17 elementos pueden tratarse conjuntamente. La gran diferencia entre los metales de transición por una parte y de los lantánidos y actínidos por otra, está basada en el hecho de que los metales de transición son elementos con capas d incompletas, mientras que los lantánidos y actínidos tienen capas f incompletas. Los orbitales f tienen características muy diferentes de los orbitales d , en particular su energía y su extensión radial. Para los lantánidos, los orbitales $4f$ están contraídos y son de energía más baja que los orbitales de valencia $5d^1$ y $6s^2$.³

Estados de oxidación. El estado de oxidación más estable y común de un lantánido es +3. La principal razón es que la cuarta energía de ionización I_4 de un lantánido es más grande que la suma de las tres primeras energías de ionización ($I_1+I_2+I_3$), de modo que son fuertemente electropositivos. Forman con facilidad iones +3 en sólidos como los óxidos y en disolución acuosa los iones $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_n]^{3+}$. Los complejos de los lantánidos son iónicos, predomina Ln^{3+} , tienen la estructura electrónica del xenón y son muy estables. Para los estados correspondientes a una capa f vacía, semillena o llena (aproximadamente), se podrán estabilizar otros estados de oxidación, por ejemplo $\text{Ce}^{\text{IV}} (f^0)$, $\text{Eu}^{\text{II}} (f^7)$ y $\text{Yb}^{\text{II}} (f^{14})$ y $\text{Pr}^{\text{IV}} (f^0)$, $\text{Tb}^{\text{IV}} (f^7)$ y $\text{Sm}^{\text{II}} (f^6)$.

Contracción lantánida. Consta de una significativa y uniforme disminución del tamaño de los átomos e iones con el aumento del número atómico; es decir, el La tiene el mayor y el Lu el menor radio.⁷

Tabla 2.1: Algunas propiedades de los átomos e iones de los lantánidos

Número atómico	Nombre	Símbolo	Configuración electrónica		E^0 (V) M ^{II} /M ^{III}	Radio M ³⁺ (Å)
			Átomo	M ³⁺		
57	Lantano	La	$5d6s^2$	[Xe]	-2.37	1.061
58	Cerio	Ce	$4f^15d^16s^2$	$4f^1$	-2.34	1.034
59	Praseodimio	Pr	$4f^36s^2$	$4f^2$	-2.35	1.013
60	Neodimio	Nd	$4f^46s^2$	$4f^3$	-2.32	0.995
61	Prometio	Pm	$4f^56s^2$	$4f^4$	-2.29	0.979
62	Samario	Sm	$4f^66s^2$	$4f^5$	-2.30	0.964
63	Europio	Eu	$4f^76s^2$	$4f^6$	-1.99	0.950
64	Gadolinio	Gd	$4f^75d6s^2$	$4f^7$	-2.29	0.938
65	Terbio	Tb	$4f^96s^2$	$4f^8$	-2.30	0.923
66	Disprobio	Dy	$4f^{10}6s^2$	$4f^9$	-2.29	0.908
67	Holmio	Ho	$4f^{11}6s^2$	$4f^{10}$	-2.33	0.894
68	Erbio	Er	$4f^{12}6s^2$	$4f^{11}$	-2.31	0.881
69	Tulio	Tm	$4f^{13}6s^2$	$4f^{12}$	-2.31	0.869
70	Yterbio	Yb	$4f^{14}6s^2$	$4f^{13}$	-2.22	0.858
71	Lutecio	Lu	$4f^{14}5d6s^2$	$4f^{14}$	-2.30	0.848

2.2 Samario

El samario fue observado espectroscópicamente por Jean Charles Galissard de Marignac, un químico suizo, en un material conocido como didimio en 1853. Paul-Émile Lecoq de Boisbaudran, un científico francés, fue el primero en aislar el samario del mineral samarskita ((Y, Ce, U, Fe)₃(Nb, Ta, Ti)₅O₁₆) en 1879. Actualmente el samario es obtenido principalmente a través de un proceso de intercambio iónico de la arena de monacita, un material rico en elementos de tierras raras que contiene hasta un 2.8 % de samario.

Su símbolo químico es Sm y su número atómico es 62. Su peso atómico es 150.35 y son siete los isótopos que se encuentran en la naturaleza; ¹⁴⁷Sm, ¹⁴⁸Sm y ¹⁴⁹Sm son radiactivos y emiten partículas α.

El óxido de samario es de color amarillo pálido; muy soluble en la mayor parte de los ácidos, dando sales amarillo-topacio en solución. El samario tiene un empleo limitado en la industria cerámica y se utiliza como catalizador en ciertas reacciones orgánicas.⁸

El samario es uno de los elementos de tierras raras usados para hacer lámparas de arco voltaico de carbono las cuales son usadas en la industria del cine para la iluminación de los estudios y las luces de los proyectores. El samario también compone sobre el 1 % del Mishmetal, un material que es usado para hacer piedras de mecheros.

El samario forma un compuesto con el cobalto (SmCo_5) que es un poderoso imán permanente con mayor resistencia a la desmagnetización que cualquier otro material conocido. El óxido de samario (Sm_2O_3) se añade al cristal para absorber radiación infrarroja y actúa como un catalizador de la deshidratación y deshidrogenización del etanol ($\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$).⁹

Tabla 2.2 Propiedades del Samario.

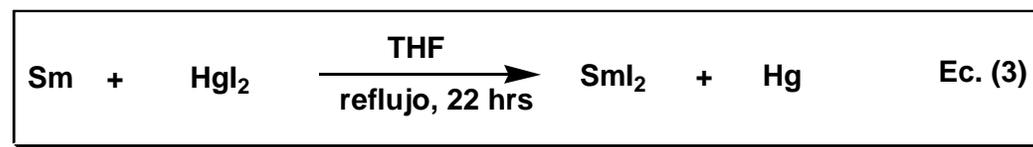
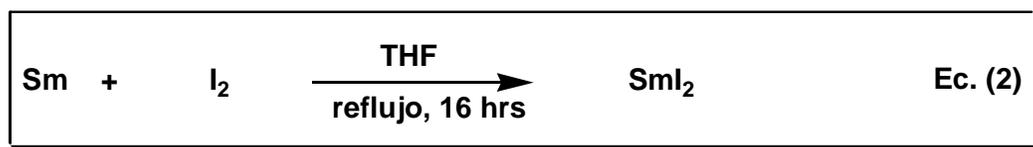
Nombre	Samario
Número atómico	62
Valencia	2,3
Estado de oxidación	+2,+3
Electronegatividad	1,1
Radio covalente (Å)	1,66
Radio iónico (Å)	1,04
Radio atómico (Å)	1,66
Configuración electrónica	[Xe] 4f ⁶ 6s ²
Primer potencial de ionización (eV)	5,63
Masa atómica (g/mol)	150.35
Densidad (g/ml)	7.54
Punto de ebullición (°C)	1900
Punto de fusión (°C)	1072

2.3 El diioduro de samario SmI_2

El diioduro de samario es un agente de transferencia de un electrón que se ha convertido en un agente reductor selectivo en recientes años. Se ha encontrado experimentalmente que varios aditivos y co-solventes aumentan la reactividad del SmI_2 .¹⁰

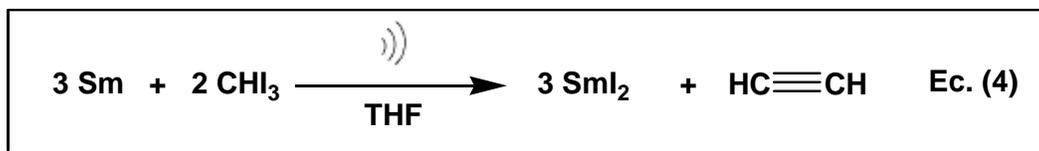
2.3.1 Preparación de diioduro de samario SmI_2

Kagan elaboró una preparación sencilla de SmI_2 en tetrahidrofurano (THF) en una concentración de 0.1 M, a partir de la oxidación de samario metálico con 1,2-diiodoetano o con iodo molecular o diioduro de mercurio (figura 2.1).^{11,12}



Ecuaciones 1 - 3: Diferentes síntesis de SmI_2

Sin embargo el método más rápido, reciente y fácil para preparar el SmI_2 en THF se realiza mediante la sonicación de una mezcla de samario metálico y iodoformo. En esta preparación, el samario en polvo se coloca en un matraz de Schlenk, se le adiciona THF seco y mientras se añade iodoformo se sonica, después de 5 minutos se obtiene una disolución azul marino de SmI_2 (figura 2.2).¹³



Ecuación (4): Síntesis rápida, simple y fácil de SmI_2

2.3.2 El diioduro de samario SmI_2 en THF.

Estudios estructurales sobre el diioduro de samario (II) demostraron que en la presencia del disolvente THF, el diioduro de samario es solvatado por 5 moléculas de THF formando un complejo heptacoordinado con geometría de bipiramide pentagonal (figura 2.1):

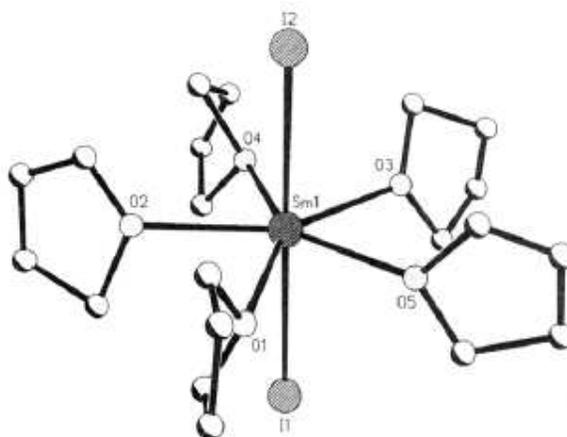


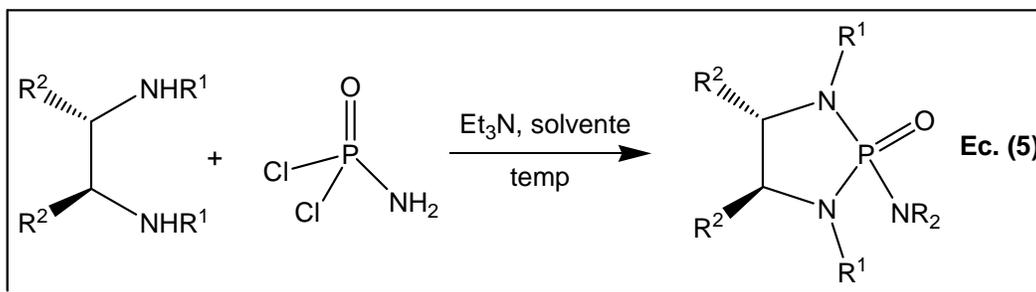
Figura 2.1: Complejo $\text{SmI}_2(\text{THF})_5$

El SmI_2 (solvatado por ligantes THF) es, sin lugar a dudas, muy reductor, con un potencial $\text{Sm}^{\text{II/III}}$ de -1.5 V vs ECS.¹⁴

2.4 Influencia de aditivos

2.4.1. Fosforamidas

A las fosforamidas, (especialmente a la hexametilfosforamida, HMPA) se les han encontrado muchas aplicaciones en química orgánica. Las propiedades de donador fuerte y su basicidad de Lewis de las fosforamidas, las hacen buenos ligantes para los metales por lo que pueden regular la reactividad de los centros metálicos. Las tres subunidades de nitrógeno de una fosforamida proveen la oportunidad de un gran número de diversas estructuras análogas y por lo tanto un amplio espectro de propiedades y formas que pueden ser usadas. La estrategia básica para la síntesis de fosforamidas es acoplar una diamina a un reactivo fosforoso. Existen tres rutas principales: (1) una diamina acoplada a un dicloruro de dialquilaminofosforico, (2) una diamina acoplada a un dicloruro de dialquilaminofosforoso para producir la correspondiente triamida fosforosa seguida por una oxidación *in-situ* para dar la fosforamida deseada y (3) PCl_3 combinado primero con una diamina muy impedida para formar una amina secundaria seguida de su oxidación *in-situ*. El primer método es aplicable donde los acoplamientos no están estéricamente comprometidos. Los métodos 2 y 3 pueden ser usados en acoplamientos con un impedimento estérico alto y en donde el método 1 no da resultados satisfactorios.¹⁵



Ecuación (5): Síntesis de fosforamidas

2.4.2 Influencia de la hexametilfosforamida (HMPA) en el poder reductor del SmI_2

Skrydstrup demostró que el poder reductor del SmI_2 disminuye aproximadamente 0.9 V (comparado al SmI_2 en THF) por la adición de HMPA. El potencial redox (E°) para el SmI_2 en THF es $\text{Sm}^{\text{II/III}}$ de -1.5 V vs ECS (-1.55 V vs Ag/AgNO_3). En la presencia de al menos 4 equivalentes de HMPA el potencial redox aumenta a -2.30 V vs ECS (-2.35 V vs Ag/AgNO_3). Esta disminución ha sido atribuida al reemplazo de cinco moléculas de THF coordinadas al samario (II) por cuatro moléculas de HMPA.¹⁶ Esta disminución del potencial redox no solo hace a las reacciones más rápidas también afecta a la quimioselectividad. La presencia de HMPA y una fuente de protón en disoluciones de lantánido (II) también facilita la reducción de grupos funcionales que son más difíciles de reducir, por ejemplo los halogenuros de alquilo.¹⁷

No fue hasta que Hou y Wakatsuki¹⁸ reportaron la estructura en estado sólido de $\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4$ para que los detalles mecanísticos para el incremento de la reactividad de la mezcla de SmI_2 -HMPA pudieran ser explicados (figura 2.2).¹⁰

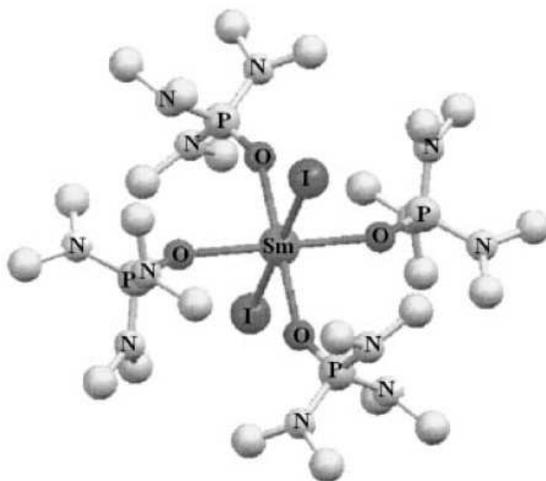
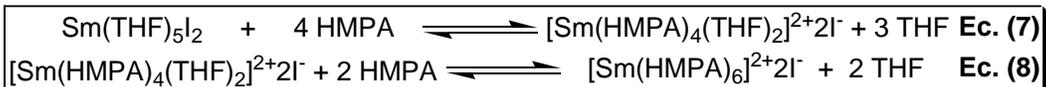


Figura 2.2: Representación de la estructura en estado sólido de $\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4$; los átomos de hidrogeno han sido omitidos.

Sin embargo, la principal especie no es $[\text{SmI}_2(\text{HMPA})_4]$ como se había creído previamente. Sí están presentes 4 equivalentes de HMPA en la disolución de THF, el compuesto que predomina es el $[\text{Sm}(\text{HMPA})_4(\text{THF})_2]^{2+}2\text{I}^-$ ó $[\text{Sm}(\text{HMPA})_6]^{2+}2\text{I}^-$ en la presencia de menos de 10 equivalentes de HMPA. El potencial formal del par redox de $[\text{Sm}(\text{HMPA})_4(\text{THF})_2]^{3+}2\text{I}^- / [\text{Sm}(\text{HMPA})_4(\text{THF})_2]^{2+}2\text{I}^-$ determinado por voltamperometría cíclica es de -1.79 V vs SCE.¹⁶

La adición de HMPA a SmI_2 en THF fue reportada por Daasbjerg y colaboradores,¹⁶ sus resultados mostraron un incremento fuerte en la conductividad, lo cual indico que la HMPA induce la formación de $[\text{Sm}(\text{HMPA})_4(\text{THF})_2]^{2+}2\text{I}^-$ ó $[\text{Sm}(\text{HMPA})_6]^{2+}2\text{I}^-$, por lo que se propusieron los siguientes equilibrios, Ec. (6) y Ec. (7):¹⁰



Ecuaciones (7) y (8): La presencia de HMPA induce la formación de los complejos, Ec. (7) si están presentes 4 equivalentes de HMPA y Ec. (8) si están presentes 10 equivalentes

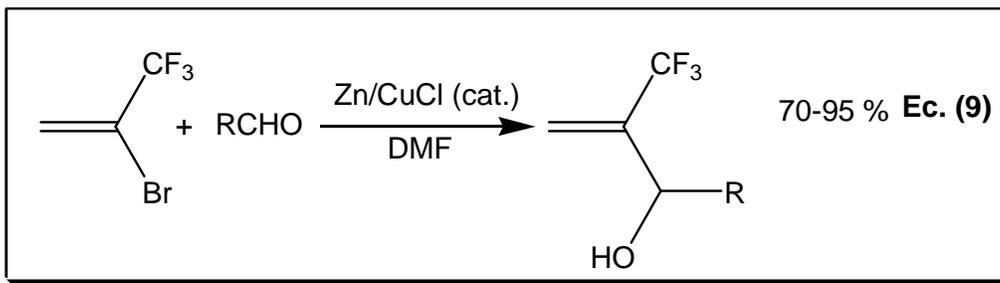
2.5 Aplicaciones del reactivo de Kagan, SmI_2

El SmI_2 se ha convertido en el “reactivo de Kagan” y ha sido utilizado para la reducción de Reformatsky, la desoxigenación de los epóxidos y de los sulfóxidos, la ruptura de enlaces C – C en α a un carbonilo y el acoplamiento entre derivados carbonilo y olefinas activadas. Reacciones de reducción útiles en síntesis orgánica, tales como la reducción de aldehídos y de cetonas en alcoholes o la reacción de Barbier han sido realizadas en la presencia de SmI_2 .

2.5.1 Reacción de Barbier

La reacción de Barbier es una reacción de adición nucleofílica a carbonilo, éste último como electrófilo. El agente nucleofílico es generalmente un halogenuro de alquilo, La reacción es promovida por metales como Zn. Un ejemplo de este tipo de reacción es la que promueven los reactivos de Grignard. La reacción de Grignard es un tipo de reacción de Barbier, con la salvedad de que las condiciones y el metal que se utiliza son distintos.

Los productos de la reacción tipo Barbier son alcoholes secundarios y terciarios, sin descartar la posible reacción con formaldehído, que eventualmente podría dar en alcohol primario.¹⁹

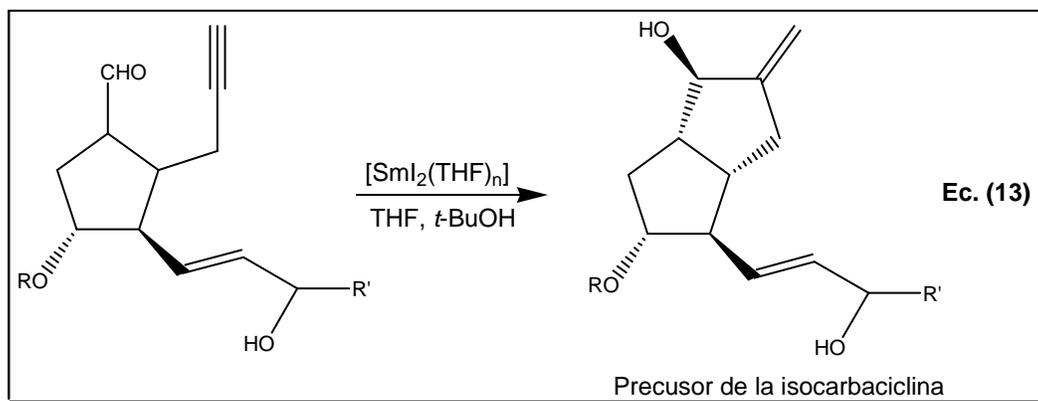


Ecuación (9): Reacción de Barbier

2.5.1 Reacción de Barbier-samaricio.

El SmI_2 reduce RX al radical R^\bullet , que reacciona con el carbonilo cetónico. Los mecanismos pueden transcurrir por una combinación de transferencia de electrón de esfera externa seguido de una transferencia de electrón de esfera interna (coordinado) o bien únicamente por esfera interna. El samario se separa finalmente del ligante orgánico por la sencilla protonación del ligante mediante metanol.

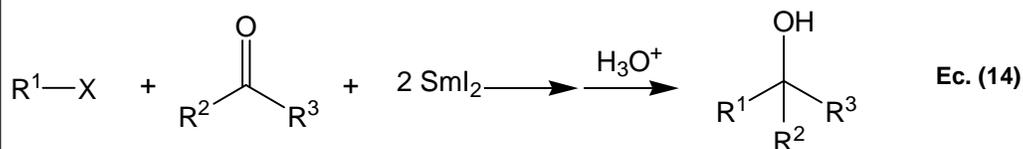
Las especies radicalarias $RR'C(O)SmI_2$ resultantes de la reacción entre un aldehído o una cetona y SmI_2 pueden acoplarse también con otro carbonilo (para dar *cis*-dioles), una olefina o un alquilo para conducir a la formación del enlace C-C. Un ejemplo de éste último caso se observa en una etapa clave en la síntesis de isocarbaciolina: ²²



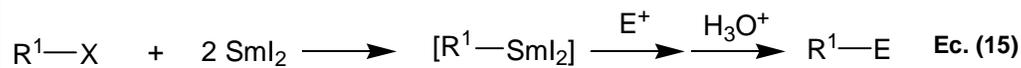
Ecuación (13): Acoplamiento de un alquilo y un carbonilo mediante la reducción con SmI_2

Desde su descubrimiento por Kagan y colaboradores, la reacción de Barbier-samarario ha crecido para convertirse en un importante y popular método para acoplar halogenuros de alquilo y dialquicetonas. En el procedimiento “Barbier” (Ec. 13) los tres componentes: el halogenuro, la cetona y el diioduro de samario (SmI_2) son mezclados juntos para reaccionar. En 1990 se expandió el alcance de esta química por la introducción de la reacción de Grignard-samarario. En el procedimiento de Grignard (Ec. 14) el halogenuro y el SmI_2 reaccionan para generar un reactivo *in situ* de alquilsamarario, y entonces se añade la cetona. Este procedimiento es valioso porque muchos electrófilos además de dialquicetonas (aril alquicetonas, aldehídos, disulfuros, etc) pueden ser usados. Estos electrófilos fracasan en los procedimientos Barbier, porque el electrófilo es reducido por el SmI_2 . Sin embargo, el reactivo de samario generado *in situ* es inestable por lo que los tipos de halogenuros del procedimiento de Barbier permanecen superiores a los del procedimiento de Grignard. ²³

2.5.2 Reacción de Barbier-samarario

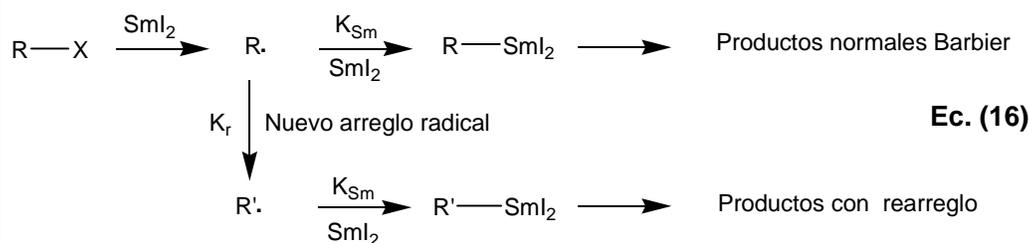


2.5.3 Reacción de Grignard-samarario



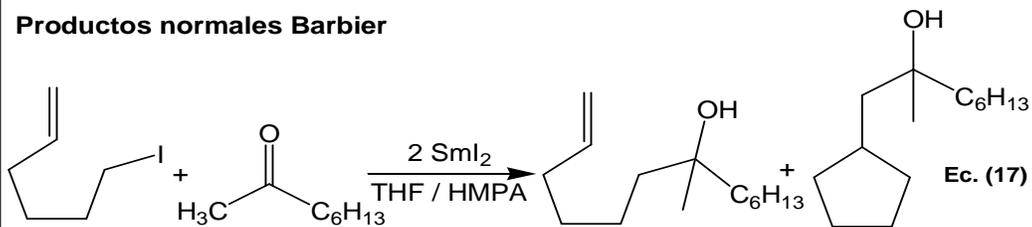
Ecuaciones (14) y (15): Barbier- samario Ec. (14) y Grignard-samarario Ec.(15)

Mecanismo de adición

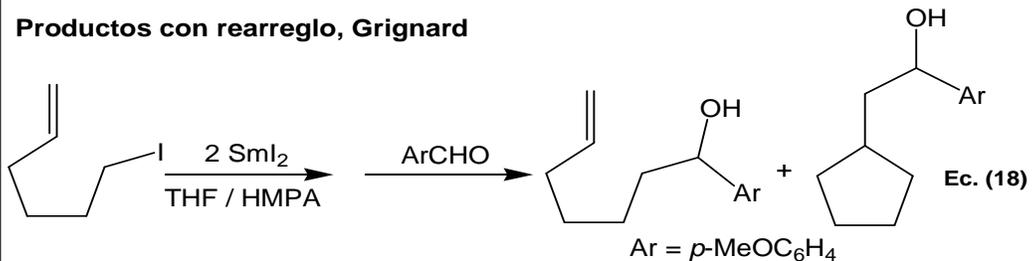


Ecuación (16): Mecanismo de adición

Productos normales Barbier



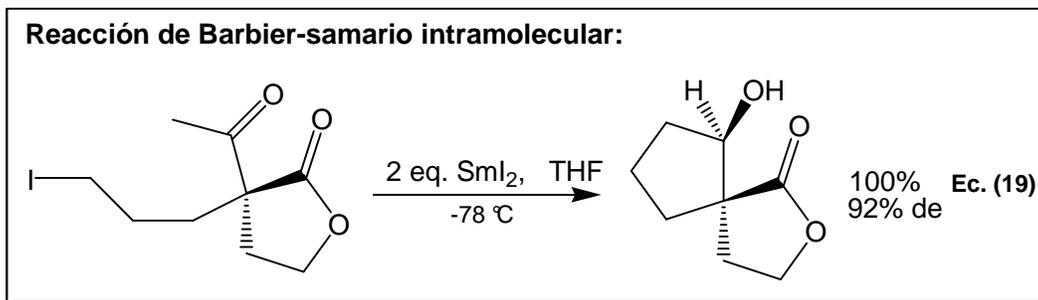
Productos con rearreglo, Grignard



Ecuaciones (17) y (18): Producto Barbier (16) y productos Grignard

2.5.4 Reacción de Barbier-samarium intramolecular:

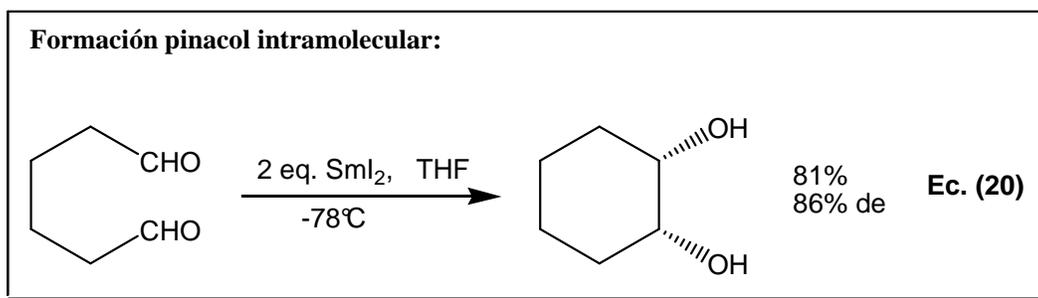
El SmI_2 promueve la ciclización de ω -halogenoaldehídos o cetonas como una forma para desarrollar la síntesis de una multitud de compuestos monocíclicos y bicíclicos. Es interesante notar que frecuentemente la ciclización es altamente diastereoselectiva.²⁴



Ecuación (19): Reacción de Barbier-samarium intramolecular

2.5.5 Formación pinacol intramolecular:

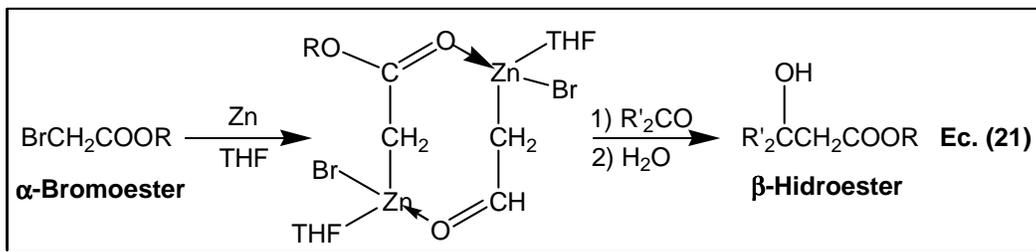
Hanessian descubrió que el SmI_2 transforma compuestos alifáticos 1,5- y 1,6-dialdehídos a *cis*-dioles. La *cis*-estereoselectividad es retenida en muchos casos e incluye acoplamiento cruzado entre aldehídos y cetonas.²⁵



Ecuación (20): Formación pinacol intramolecular

2.5.6 Reacción de Reformatsky.

La reacción de Reformatsky no requiere la formación previa del reactivo organometálico sino que puede generarse *in situ* con zinc en polvo y el α -haloéster en presencia del compuesto carbonílico que se va a atacar. La reacción de Reformatsky se realiza mediante un intermediario organozinc:

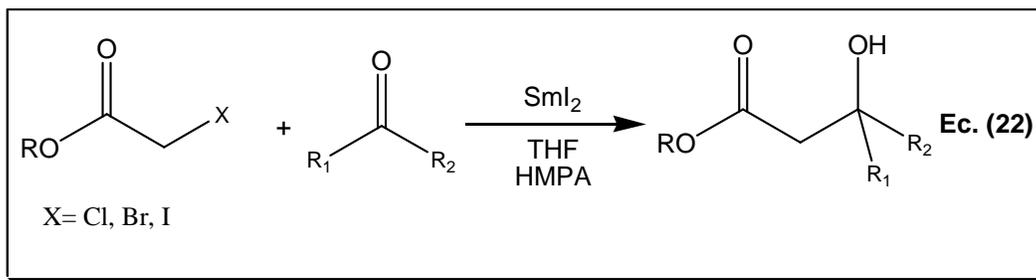


Ec. (21): Reacción de Reformatsky

La estructura dimérica del reactivo de Reformatsky se mantiene en solución.²⁶

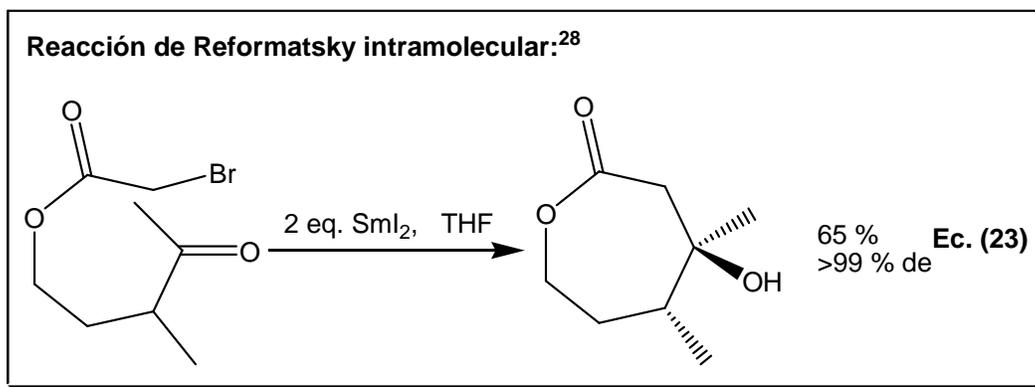
2.5.7 Reacción de Reformatsky – samario.

El acoplamiento reductivo entre un carbonilo y un halogenuro orgánico con SmI_2 produce el alcohol eficientemente. Esta reacción no ocurre si el carbonilo fue adicionado al halogenuro y al SmI_2 .²⁷



Ecuación (22): Reacción de Reformatsky-samarium

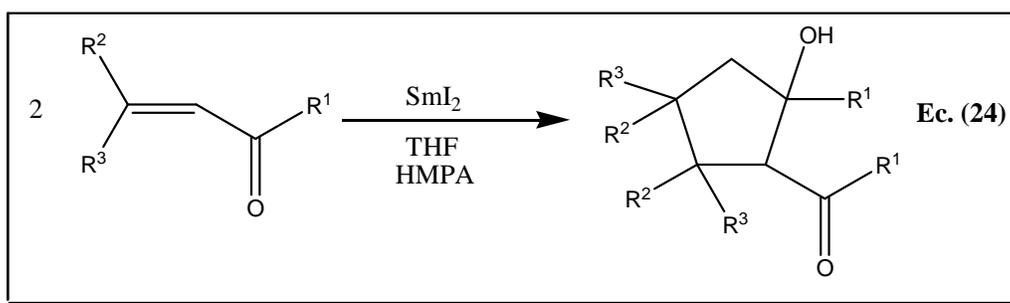
2.5.8 Reacción de Reformatsky intramolecular:



Ecuación (23): Reformatsky intramolecular

2.5.9 Reducción de cetonas α,β insaturadas.

El diioduro de Samario es un agente de transferencia fuerte de un electrón por lo que es un agente reductor efectivo para la ciclo e hidrodimerización de cetonas α,β insaturadas. La reacción es estereocontrolada. La ausencia de un alcohol como fuente de protón es esencial en el proceso, junto con el uso de HMPA como un copromotor para mejorar el rendimiento del producto dimerico, haciendo a la reacción regioselectiva sobre la reducción del doble enlace C=C.

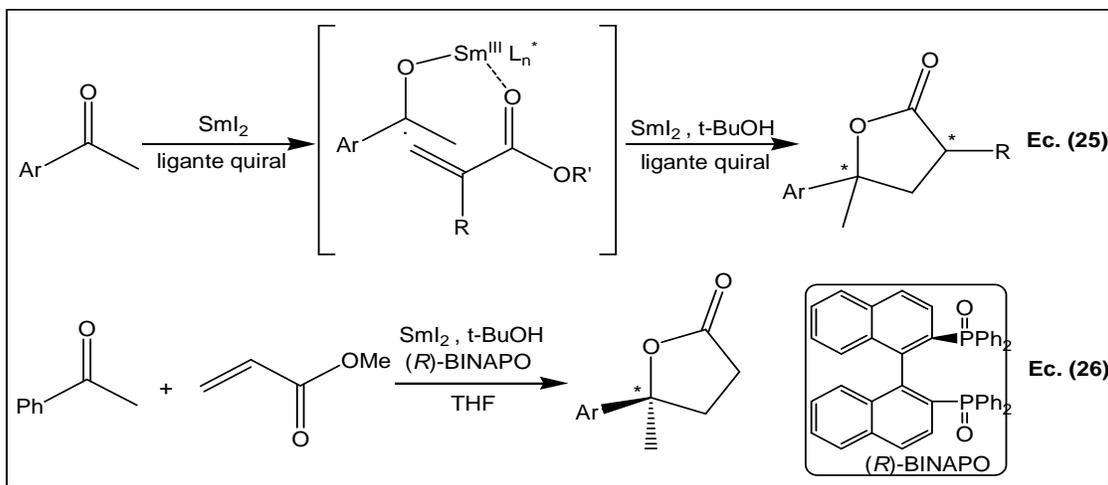


Ecuación (24): Acoplamiento ciclo-reductivo intramolecular de cetonas α,β insaturadas.

El diioduro de Samario induce el acoplamiento ciclo-reductivo intramolecular de las cetonas α,β insaturadas para obtener derivados de ciclopentanol en altos rendimientos.²⁹

2.5.10 Reducción enantioselectiva de cetonas por SmI_2 (adición de un radical cetil a una olefina).

El SmI_2 promueve el acoplamiento reductivo entre cetonas y esteres α, β -insaturados para producir enantioselectivamente γ -butirolactonas por la adición de BINAPO como ligante quiral Ecs (25) y (26):³⁰

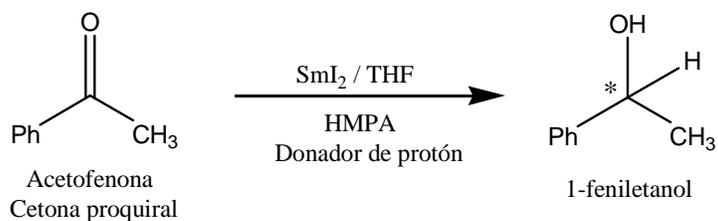


Ecuaciones (25) y (26): Reducción enantioselectiva de cetonas por SmI_2 (adición de un radical cetil a una olefina)

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Optimizar las condiciones de reacción para la reducción de acetofenona con SmI_2 de manera selectiva a 1-feniletanol:



Objetivos particulares:

- Establecer la relación estequiométrica del agente reductor y la acetofenona.
- Determinar el rendimiento de la reducción de acetofenona en función del tiempo.
- Determinar el efecto del donador de protón sobre la distribución de productos considerando su fuerza y su concentración.
- Establecer el orden de adición de los reactivos para llevar a cabo la reducción de manera selectiva.

5. METODOLOGÍA

5.1 Instrumentación.

El diioduro de samario SmI_2 es susceptible a oxidarse a Sm^{III} por acción de la humedad u O_2 del ambiente, por lo tanto las reacciones se llevan a cabo en condiciones bajo atmósfera de nitrógeno. Debido a esto se emplean técnicas más elaboradas que las técnicas típicas en síntesis orgánicas, pero a su vez más cómodas y seguras, como la línea mixta vacío/gas inerte. La línea mixta vacío/gas inerte (se usó N_2) consta de dos tubos de vidrio separados entre sí, estos están conectados a una llave. Uno de los tubos de vidrio está conectado a una bomba mecánica, esta se usa para crear un vacío (10^{-3} a 10^{-4} Torr), con ello se libera el sistema de O_2 y H_2O , el otro tubo está conectado a un tanque que contiene el gas inerte. Cuando se ha generado un vacío dentro del sistema se restablece una atmósfera inerte, para corroborar que esto ha sucedido el flujo del gas inerte esta conectado a una trampa de mercurio, cuando hay un vacío el mercurio es succionado, cuando se ha generado la atmósfera del gas inerte dentro del sistema comienza a burbujear el gas inerte a través del mercurio. La línea de vacío esta conectada a una trampa que esta sumergida en un baño frío (puede ser hielo seco con acetona o nitrógeno liquido) cuya función es atrapar los disolventes que se evaporen del sistema y así proteger a la bomba mecánica (Figura 5.1).

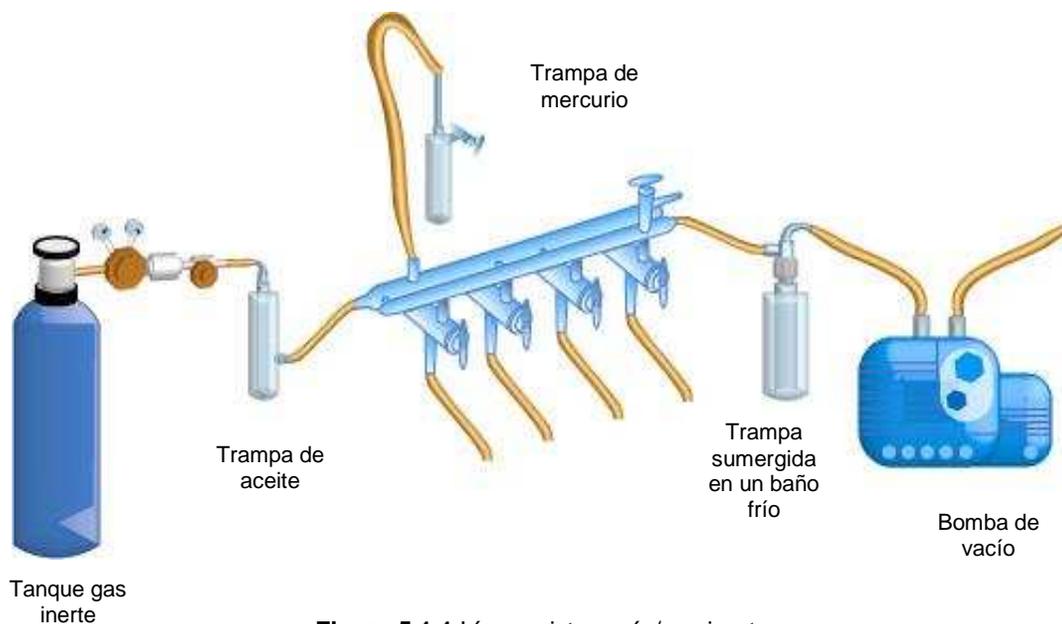


Figura 5.1.1 Línea mixta vacío/gas inerte

Para llevar a cabo las reacciones en condiciones de atmósfera inerte se utilizaron los tubos y matraces redondos de Schlenk, que están compuestos por una junta esmerilada y una llave para maniobrar con la línea mixta/gas inerte (Figura 5.1.1).



Figura 5.1.2 Matraz redondo y tubos de Schlenk. Los tubos de Schlenk de 50 y 100 mL son útiles para reacciones de volúmenes entre 20 y 40 mL de disolvente. Los matraces redondos de 100 y 200 mL son útiles para reacciones de volúmenes mayores y para evaporar disolventes que tienden a proyectarse con facilidad cuando se evaporan como tolueno.

La transferencia de líquidos bajo una atmósfera inerte es directa usando ya sea una aguja de acero inoxidable de doble terminal (cánula) o una jeringa. Para el uso de las cánulas, se debe tener una diferencia de presiones. La presión la proporciona la línea de gas inerte, el receptor debe de permanecer con la llave cerrada, pero conectada a la línea mixta en sentido del vacío, para disminuir la presión en el receptor se puede rotar la llave del tubo Schlenk y de esta manera se genera una pequeña disminución de presión, suficiente para que el líquido se transfiera al otro tubo de Schlenk (Figura 5.1.2).

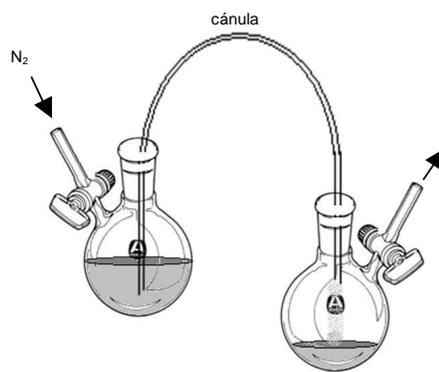


Figura 5.1.3. Transferencia de líquidos bajo atmósfera inerte.

5.2 Equipo.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron con ayuda de diversas técnicas espectroscópicas. Se utilizó espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas mediante el método IE (impacto electrónico de baja resolución) y espectroscopía infrarroja. La técnica RMN fue llevada a cabo en un equipo JEOL GX 300 (300.5311 MHz para ^1H), se empleó el disolvente cloroformo deuterado CDCl_3 , usando como referencia el mismo disolvente deuterado. Las unidades del desplazamiento son ppm. La espectrometría de masas (EM) se hizo en un equipo JEOL de alta resolución modelo JMS-SX102A mediante la técnica de IE (impacto electrónico de baja resolución). Para la espectroscopía infrarroja (IR) se empleó un espectrofotómetro Nicolet FTIR modelo MAGNA 750 disuelto en diclorometano, las unidades de medida en que se obtienen las absorciones son cm^{-1}

5.3 Disolventes y reactivos.

5.3.1 Disolventes.

Los siguientes disolventes fueron destilados y secados con su respectivo agente secante:

- **Tetrahidrofurano (THF):** Se armó un sistema como el de la figura 5.2, se purgó el sistema por triplicado mediante la línea mixta vacío/ N_2 , bajo atmósfera de N_2 se agregó el THF al matraz bola, así como sodio metálico trozado en pequeñas fracciones y benzofenona como indicador, finalmente el sistema se puso en calentamiento bajo agitación intensa hasta el reflujo y se recibe el destilado bajo atmósfera de N_2 en el tubo de Schlenk. Se observa que ya no hay humedad en el THF porque la disolución se torna de un color azul oscuro intenso, después de que se observa esta coloración se comienza a destilar el THF.



Figura 5.2 Sistema de destilación

- **Diclorometano:** Se armó un sistema para destilación como el de la figura 5.2, se purgó el sistema por triplicado mediante la línea mixta vacío/N₂, bajo flujo de N₂ se agregó al matraz bola 5 g de P₂O₅ adicionando 2 L de diclorometano, el sistema se puso a calentar hasta reflujo, el diclorometano se acumula en el recipiente conectado al condensador y se almacenó en un tubo de Schlenk.
- **Metanol:** Se armó un sistema para destilación como el de la figura 5.2, se purgó por triplicado mediante la línea mixta vacío/N₂, bajo flujo de N₂ se agregó al matraz bola 5 g de magnesio y 0.1 g de yodo adicionando 2 L de metanol, el sistema se puso a calentar hasta reflujo el metanol se acumula en el recipiente conectado al condensador, el metanol destilado no se almacena debido a que es muy higroscópico, se utiliza inmediatamente que se destila

Otros disolventes como isopropanol y terbutanol se compraron a Aldrich Chemical Company, así como el hexano y el acetato de etilo que fueron adquiridos del almacén de disolventes del Instituto de Química.

5.3.2 Reactivos.

La acetofenona, el magnesio, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, el SmI_2 (solución en THF 0.1 M bajo atmósfera de N_2) fueron obtenidos comercialmente en Aldrich Chemical Co. y se emplearon tal y como se recibieron. El sodio metálico fue adquirido del almacén de reactivos del Instituto de Química.

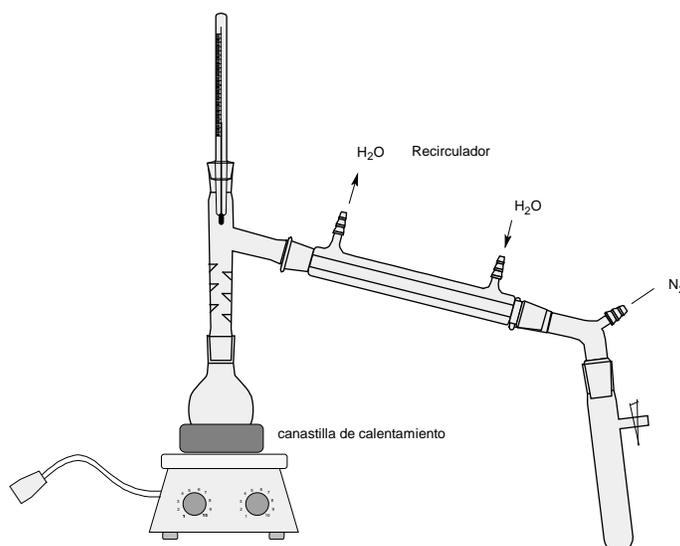


Figura 5.3

La hexametilfosforamida (HMPA), se purificó utilizando un sistema para destilación como el de la figura 5.3, se purgó el sistema mediante la línea mixta N_2 /vacío por triplicado, adicionando una barra magnética para agitar y bajo atmósfera de N_2 se agregó la HMPA al matraz con ayuda de un embudo. La HMPA impura es de color amarillo claro. Con agitación intensa y sin iniciar el enfriamiento con el condensador se abrió el vacío y se inició un calentamiento muy ligero con la canastilla, observándose una ebullición de la HMPA. De esta manera se eliminan las impurezas volátiles con los que pudiera estar contaminada la HMPA que son atrapados por la trampa de la línea mixta N_2 /vacío, no hay peligro de que la HMPA se evapore porque tiene un punto de ebullición de 230-232 °C a una atmósfera de presión. Se deja por 30 minutos en estas condiciones, que es el tiempo en que ya no se observa ebullición en la HMPA. Posteriormente se inició el enfriamiento del condensador y se aumentó

gradualmente la temperatura de calentamiento de la canastilla hasta que se observó que la HMPA comienza a ebulir, la fracción de la HMPA destilada se recupera en el tubo de Schlenk que esta conectado al brazo para destilación al vacío. Se observa que la HMPA esta pura porque es de color transparente. Terminada la destilación el sistema se llenó de nitrógeno y la HMPA se almacenó en el tubo Schlenk bajo atmósfera de N_2 .

5.4 Parte experimental

Para encontrar las condiciones de reacción para la síntesis del 1-feniletanol se determinaron cuatro factores importantes:

- 1) La relación estequiométrica del agente reductor y la acetofenona.
- 2) El rendimiento de la reducción de acetofenona en función del tiempo.
- 3) El efecto del donador de protón en la reducción de la acetofenona por el Sml_2
- 4) El orden de adición de reactivos para la obtención del 1-feniletanol.

En cuanto al orden de adición se consideraron los siguientes parámetros:

Una adición rápida consta de agregar todo el volumen del agente reductor a la acetofenona (o viceversa) gota a gota en un intervalo de tiempo de 15 - 20 segundos.

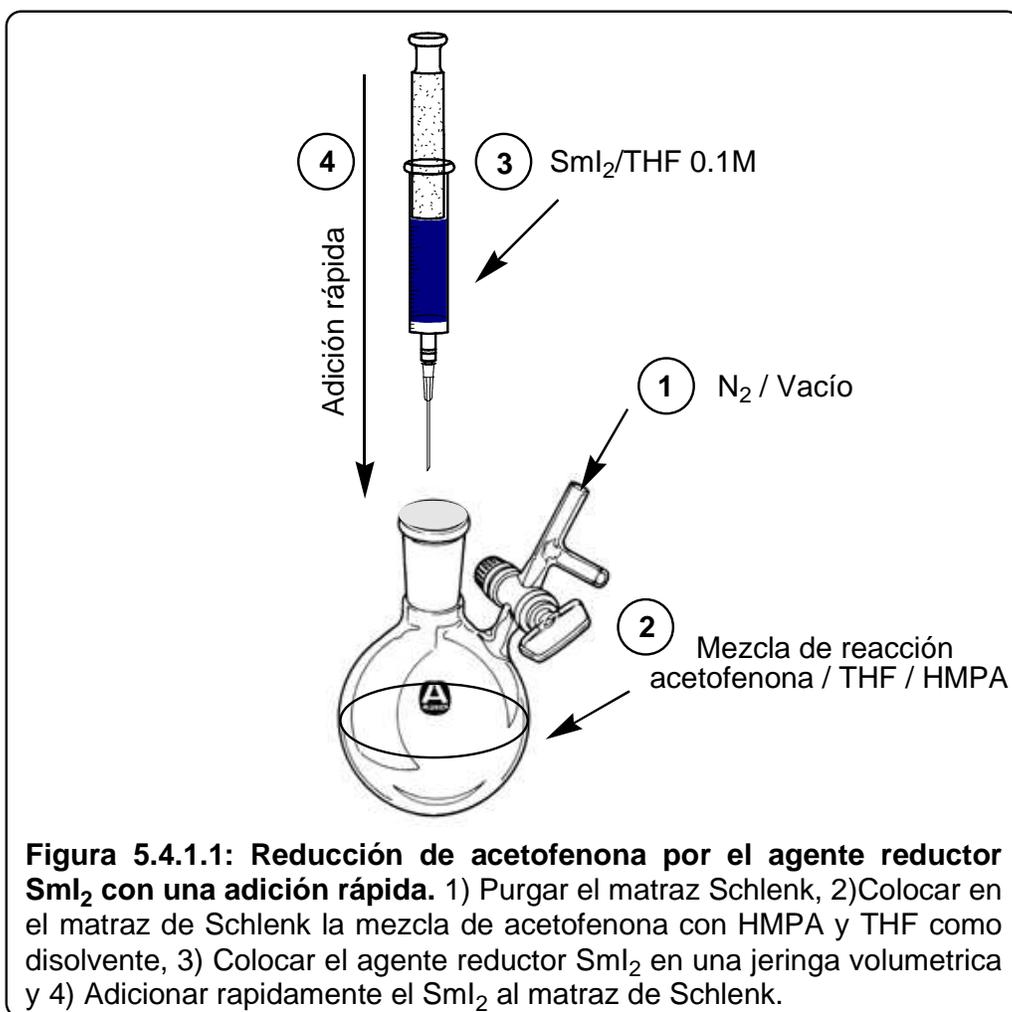
Una adición lenta consta de agregar todo el volumen del agente reductor a la acetofenona (o viceversa) gota a gota en un de tiempo de 30 minutos.

La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna.

5.4.1 Reducción de acetofenona por SmI_2 en el orden: agente reductor agregado a la acetofenona con adiciones rápidas y lentas.

5.4.1.1 Reducción de acetofenona por SmI_2 con una “adición rápida”.

En un matraz bola de Schlenk de 100 mL con una barra de agitación magnética se colocó la mezcla de (1mmol) de acetofenona, THF y HMPA; a la cual se le adicionó el agente reductor SmI_2 en THF 0.1M Esta mezcla permaneció agitándose por un intervalo de tiempo (figura 5.4.1.1). Las cantidades de los reactivos se encuentran en la siguiente tabla 5.4.1.1



Al finalizar el tiempo de reacción, se adicionaron 30 mL de H₂O y se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 30 mL) en un embudo de separación. A la fase orgánica recolectada se le adicionó MgSO₄ anhidro para adsorber trazas de H₂O y se filtro para concentrar en un evaporador con rotación. La fase orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna. La fase orgánica concentrada se colocó en una columna (dimensión de 1.5 cm de ancho x 15 cm de largo) empacada con sílica 230 – 400. La fase eluyente consistió de una mezcla hexano-acetato de etilo en una composición 1:99, la cual se recolectó en 70 porciones de 10 mL. Cada fracción se monitoreo en cromatografía en capa fina y se determinaron 4 fracciones, las cuales eluyeron y corresponden en el siguiente orden a: 1) Acetofenona, 2) 1-feniletanol, 3) 2,3-difenil-2,3-butanodiol y 4) HMPA. Cada fracción se caracterizó mediante los métodos de identificación antes mencionados.

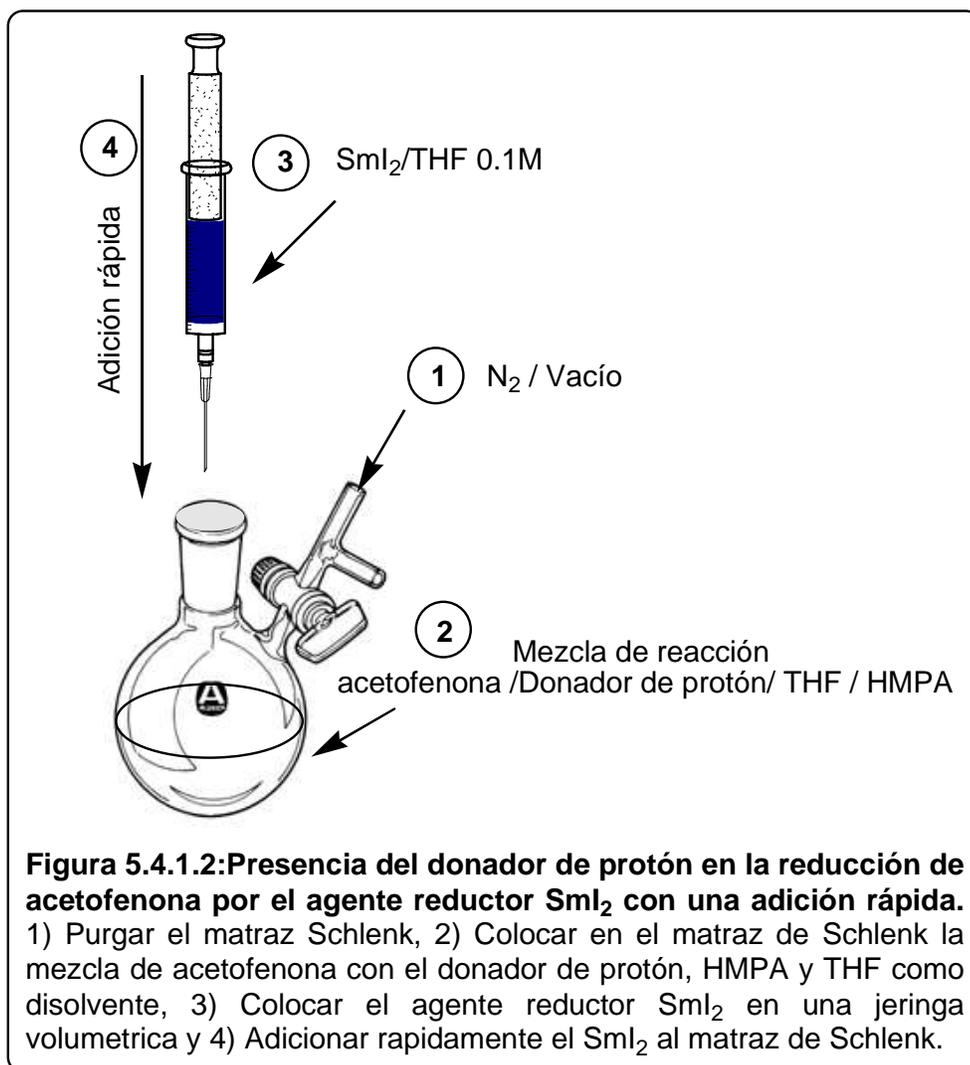
Tabla 5.4.1.1. Reducción de acetofenona por Sml₂. En un orden de adición: agente reductor Sml₂ agregado a la acetofenona con una adición rápida*

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	Sml ₂ en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Tiempo
1	1 (0.12 mL)	2 (20 mL)	8 (1.4 mL)	5 min.
2	1 (0.12 mL)	2 (20 mL)	8 (1.4 mL)	2 hrs.
3	1 (0.12 mL)	2 (20 mL)	8 (1.4 mL)	18 hrs.
4	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	5 min.
5	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	2 hrs.
6	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	18 hrs.
7	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	2 hrs.

*Los rendimientos de las reacciones se presentan en resultados de la tabla 6.2

5.4.1.2 Efecto del donador de protón en la reducción de acetofenona por SmI_2 con una “adición rápida”. Alcoholes, agua y ácidos fuertes como donadores de protón.

En un matraz bola de Schlenk de 100 mL con una barra de agitación magnética se colocó la mezcla de (1mmol) de acetofenona, **donador de protón** THF y HMPA; a la cual se le adicionó el agente reductor SmI_2 en THF 0.1M. Esta mezcla permaneció agitándose por un intervalo de tiempo (figura 5.4.1.2). Las cantidades de los reactivos se encuentran en la siguiente tabla 5.4.1.2



Al finalizar el tiempo de reacción, se adicionaron 30 mL de H₂O y se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 30 mL) en un embudo de separación. A la fase orgánica recolectada se le adicionó MgSO₄ anhidro para adsorber trazas de H₂O y se filtro para concentrar en un evaporador con rotación. La fase orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna. La fase orgánica concentrada se colocó en una columna (dimensión de 1.5 cm de ancho x 15 cm de largo) empacada con sílica 230 – 400. La fase eluyente consistió de una mezcla hexano-acetato de etilo en una composición 1:99, la cual se recolectó en 70 porciones de 10 mL. Cada fracción se monitoreo en cromatografía en capa fina y se determinaron 4 fracciones, las cuales eluyeron y corresponden en el siguiente orden a: 1) Acetofenona, 2) 1-feniletanol, 3) 2,3-difenil-2,3-butanodiol y 4) HMPA. Cada fracción se caracterizó mediante los métodos de identificación antes mencionados.

Tabla 5.4.1.2. Efecto del donador de protón (alcoholes, agua y ácidos fuertes) en la reducción de acetofenona con una adición rápida.

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	Sml ₂ en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Donador de protón (mmol)	Tiempo
8	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	Metanol CH ₃ OH	2 hrs.
9	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	2 (0.08 mL)	18 hrs.
10	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	Metanol CH ₃ OH 3 (0.12 mL)	18 hrs.
11	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>i</i> -propanol 2 (0.15 mL)	2 hrs.

Tabla 5.4.1.2. (continuación) Efecto del donador de protón (alcoholes, agua y ácidos fuertes) en la reducción de acetofenona con una adición rápida.

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	Sml ₂ en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Donador de protón (mmol)	Tiempo
12	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>i</i> -propanol (CH ₃) ₂ CHOH 2 (0.15 mL)	18 hrs.
13	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>i</i> -propanol (CH ₃) ₂ CHOH 3 (0.23 mL)	18 hrs.
14	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>tert</i> -Butanol (CH ₃) ₃ COH 2 (0.18 mL)	2 hrs.
15	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>tert</i> -Butanol (CH ₃) ₃ COH 2 (0.18 mL)	18 hrs.
16	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>tert</i> -Butanol (CH ₃) ₃ COH 3 (0.27 mL)	18 hrs.
17	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	H ₂ O 2 (0.036 mL)	18 hrs.
18	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	H ₂ O 3 (0.054 mL)	18 hrs.
19	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	HCl 37% 2 (0.16 mL)	5 min.
20	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	HCl 37% 2 (0.16 mL)	18 hrs.
21	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	HCl 37% 3 (0.25 mL)	5 min.
22	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	CF ₃ COOH _(conc) 2 (0.15 mL)	5 min.

Tabla 5.4.1.2. (continuación) Efecto del donador de protón (alcoholes, agua y ácidos fuertes) en la reducción de acetofenona con una adición rápida.

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	Sml ₂ en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Donador de protón (mmol)	Tiempo
23	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	CF ₃ COOH _(conc.) 2 (0.15 mL)	18 hrs.
24	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	CF ₃ COOH _(conc.) 3 (0.22 mL)	5 min.

*Los rendimientos de las reacciones se presentan en resultados de la tabla 6.3

5.4.1.3 Efecto del donador de protón en la reducción de acetofenona por Sml₂ con una “adición lenta”. Alcoholes, agua y ácidos fuertes como donadores de protón.

En un matraz bola de tres bocas de 100 mL con una barra de agitación magnética se colocó la mezcla de (1mmol) de acetofenona, **donador de protón**, THF y HMPA; a la cual se le adicionó lentamente gota a gota durante 30 minutos el agente reductor Sml₂ en THF 0.1M. Esta mezcla permaneció agitándose por un intervalo de tiempo (figura 5.4.1.3). Las cantidades de los reactivos se encuentran en la siguiente tabla 5.4.1.3

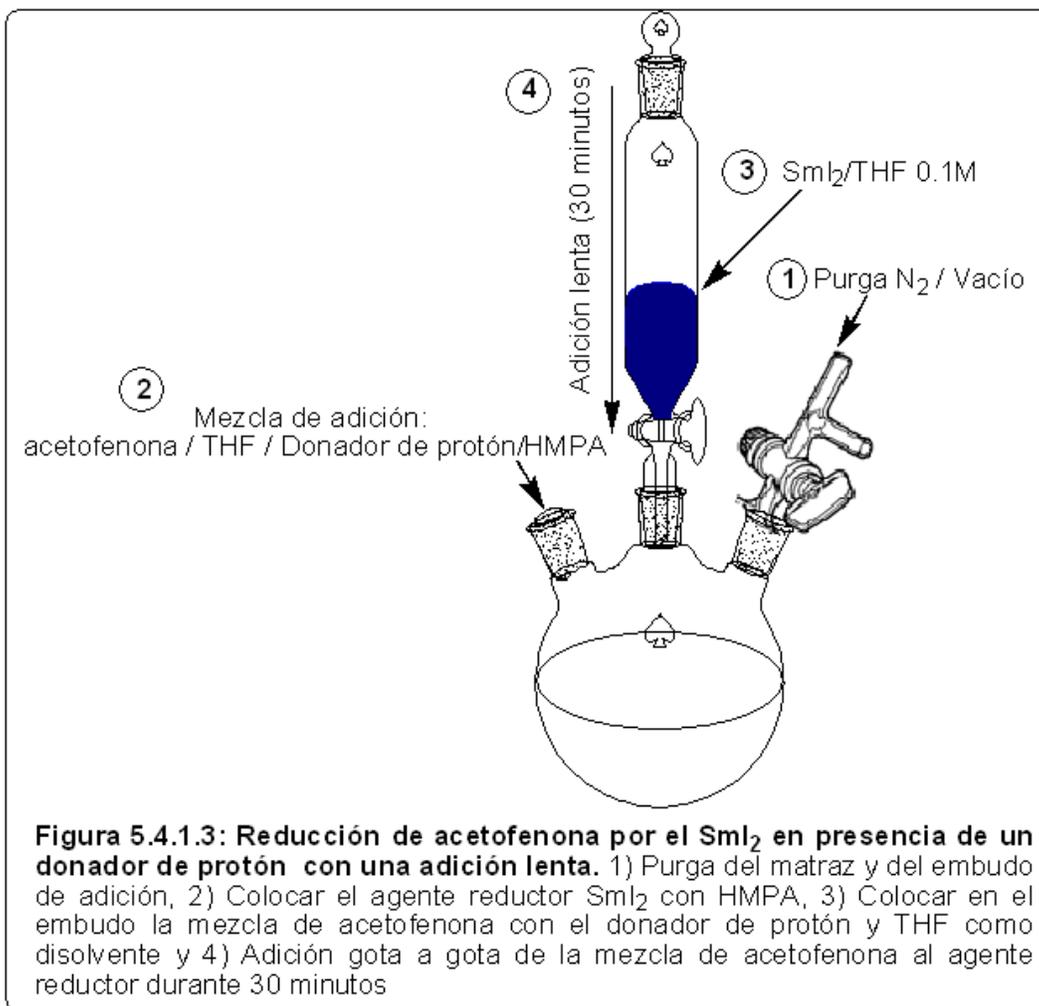


Figura 5.4.1.3: Reducción de acetofenona por el Sml_2 en presencia de un donador de protón con una adición lenta. 1) Purga del matraz y del embudo de adición, 2) Colocar el agente reductor Sml_2 con HMPA, 3) Colocar en el embudo la mezcla de acetofenona con el donador de protón y THF como disolvente y 4) Adición gota a gota de la mezcla de acetofenona al agente reductor durante 30 minutos

Al finalizar el tiempo de reacción, se adicionaron 30 mL de H_2O y se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 30 mL) en un embudo de separación. A la fase orgánica recolectada se le adicionó $MgSO_4$ anhidro para adsorber trazas de H_2O y se filtro para concentrar en un evaporador con rotación. La fase orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna. La fase orgánica concentrada se colocó en una columna (dimensión de 1.5 cm de ancho x 15 cm de largo) empacada con sílica 230 – 400. La fase eluyente consistió de una mezcla hexano-acetato de etilo en una composición 1:99, la cual se recolectó en 70 porciones de 10 mL. Cada fracción se monitoreo en cromatografía en capa fina y se determinaron 4 fracciones, las cuales eluyeron y corresponden en el siguiente orden a: 1) Acetofenona, 2) 1-feniletanol, 3) 2,3-difenil-2,3-butanodiol y 4) HMPA. Cada fracción se caracterizó mediante los métodos de identificación antes mencionados.

Tabla 5.4.1.3. Efecto del donador de protón (alcoholes, agua y ácidos fuertes) en la reducción de acetofenona con una adición lenta.

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	Sml ₂ en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Donador de protón (mmol)	Tiempo
25	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	Metanol 3 (0.12mL)	2.5 hrs.
26	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	Metanol CH ₃ OH 3 (0.12mL)	18.5 hrs.
27	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>i</i> -propanol (CH ₃) ₂ CHOH 3 (0.23mL)	2.5 hrs.
28	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>i</i> -propanol (CH ₃) ₂ CHOH 3 (0.23mL)	18.5 hrs.
29	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>tert</i> -Butanol (CH ₃) ₃ COH 3 (0.27 mL)	2.5 hrs.
30	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	<i>tert</i> -Butanol (CH ₃) ₃ COH 3 (0.27 mL)	18.5 hrs.
31	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	H ₂ O 2 (0.036 mL)	2.5 hrs.
32	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	H ₂ O 3 (0.054 mL)	18.5 hrs.
33	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	HCl 37% 2 (0.16mL)	35 min.
34	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	HCl 37% 2 (0.16mL)	18.5 hrs.

Tabla 5.4.1.3 (continuación). Efecto del donador de protón (alcoholes, agua y ácidos fuertes) en la reducción de acetofenona con una adición lenta.

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	Sml ₂ en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Donador de protón (mmol)	Tiempo total
35	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	HCl 37% 2 (0.16 mL)	35 min.
36	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	HCl 37% 2 (0.16 mL)	18.5 hrs.
37	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	CF ₃ COOH _(conc.) 2 (0.15 mL)	35 min.
38	1 (0.12 mL)	4 (40 mL)	16 (2.8 mL)	CF ₃ COOH _(conc.) 2 (0.15 mL)	18.5 hrs.
39	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	CF ₃ COOH _(conc.) 2 (0.15 mL)	35 min.
40	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	CF ₃ COOH _(conc.) 2 (0.15 mL)	18.5 hrs.

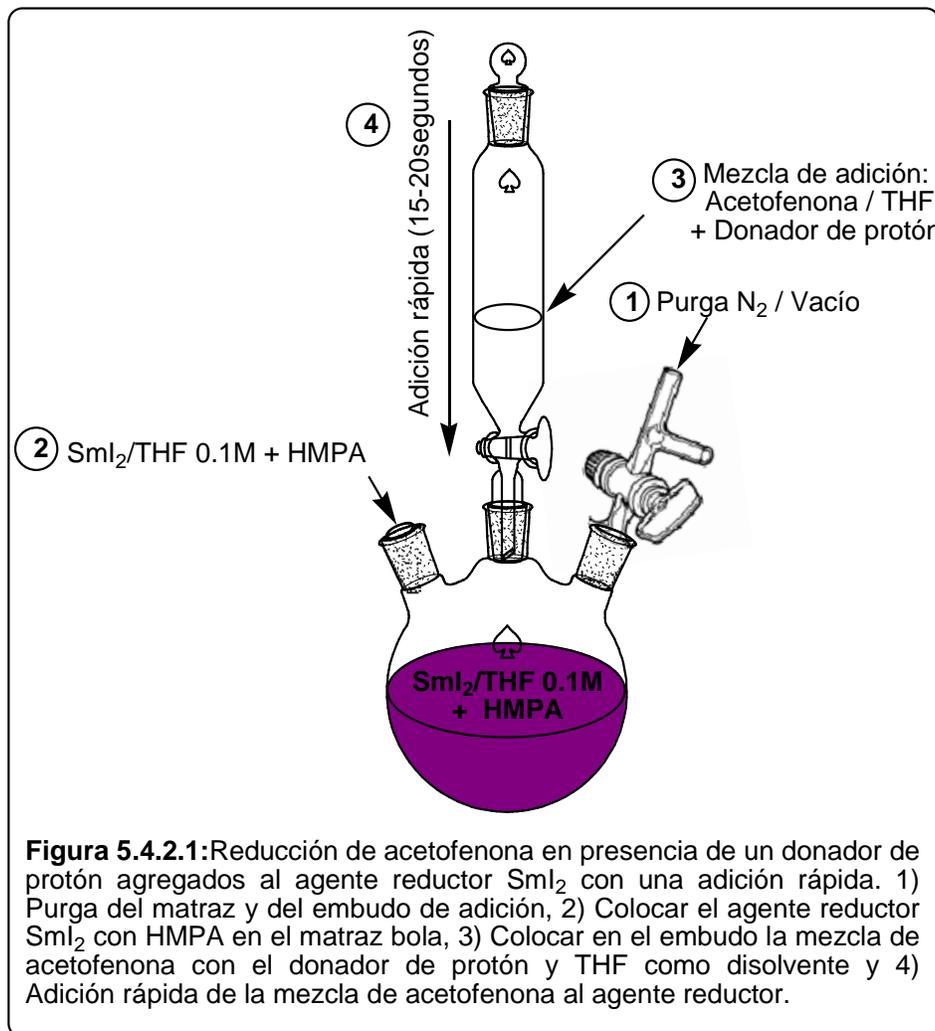
*Los rendimientos de las reacciones se presentan en resultados de la tabla 6.4

5.4.2 Reducción de acetofenona por Sml₂ en el orden: acetofenona agregada al agente reductor con adiciones rápidas y lentas.

5.4.2.1 Reducción de acetofenona por Sml₂ en presencia de un donador de protón con una “adición rápida”. Alcoholes, agua y ácidos fuertes como donadores de protón. (Ésta serie de reacciones se encuentra en el intervalo 41-56 y sus rendimientos se presentan en la tabla 6.5)

En un matraz bola de tres bocas de 100 mL con una barra de agitación magnética se colocó el agente reductor Sml₂ en THF 0.1M y HMPA; a este agente reductor se le **adicionó rápidamente** la mezcla de (1 mmol) de acetofenona, **donador de protón** y THF como disolvente. Esta mezcla permaneció agitándose por un intervalo de tiempo (figura 5.4.2.1).

Las cantidades de los reactivos se encuentran en la anterior tabla
5.4.1.3. Sólo se realizó el cambio en el orden de adición: acetofenona agregada al SmI_2 con HMPA.

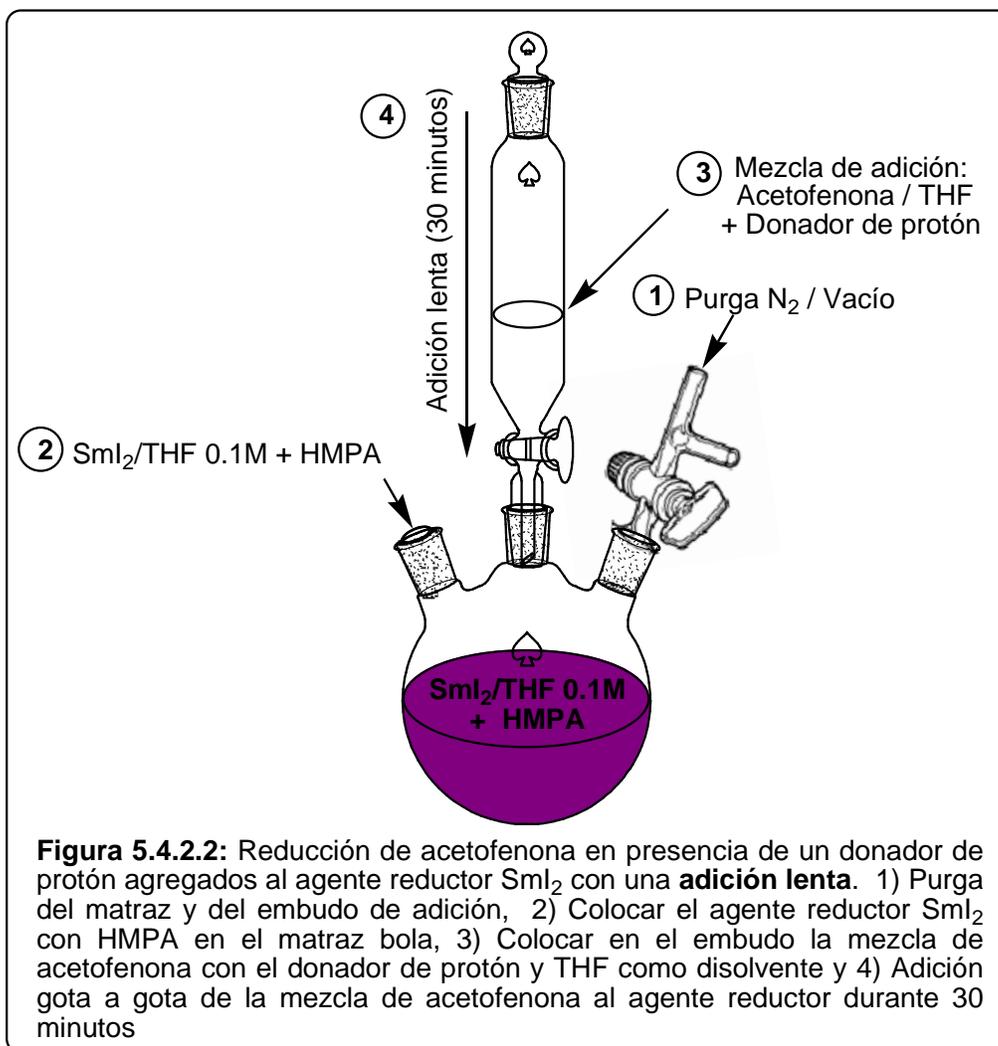


Al finalizar el tiempo de reacción, se adicionaron 30 mL de H_2O y se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 30 mL) en un embudo de separación. A la fase orgánica recolectada se le adicionó MgSO_4 anhidro para adsorber trazas de H_2O y se filtro para concentrar en un evaporador con rotación. La fase orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna. La fase orgánica concentrada se colocó en una columna (dimensión de 1.5 cm de ancho x 15 cm de largo) empacada con sílica 230 – 400.

La fase eluyente consistió de una mezcla hexano-acetato de etilo en una composición 1:99, la cual se recolectó en 70 porciones de 10 mL. Cada fracción se monitoreo en cromatografía en capa fina y se determinaron 4 fracciones, las cuales eluyeron y corresponden en el siguiente orden a: 1) Acetofenona, 2) 1-feniletanol, 3) 2,3-difenil-2,3-butanodiol y 4) HMPA. Cada fracción se caracterizó mediante los métodos de identificación antes mencionados.

5.4.2.2 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”. Alcoholes, agua y ácidos fuertes como donadores de protón. (Ésta serie de reacciones se encuentra en el intervalo 57-72 y sus rendimientos se presentan en la tabla 6.6)

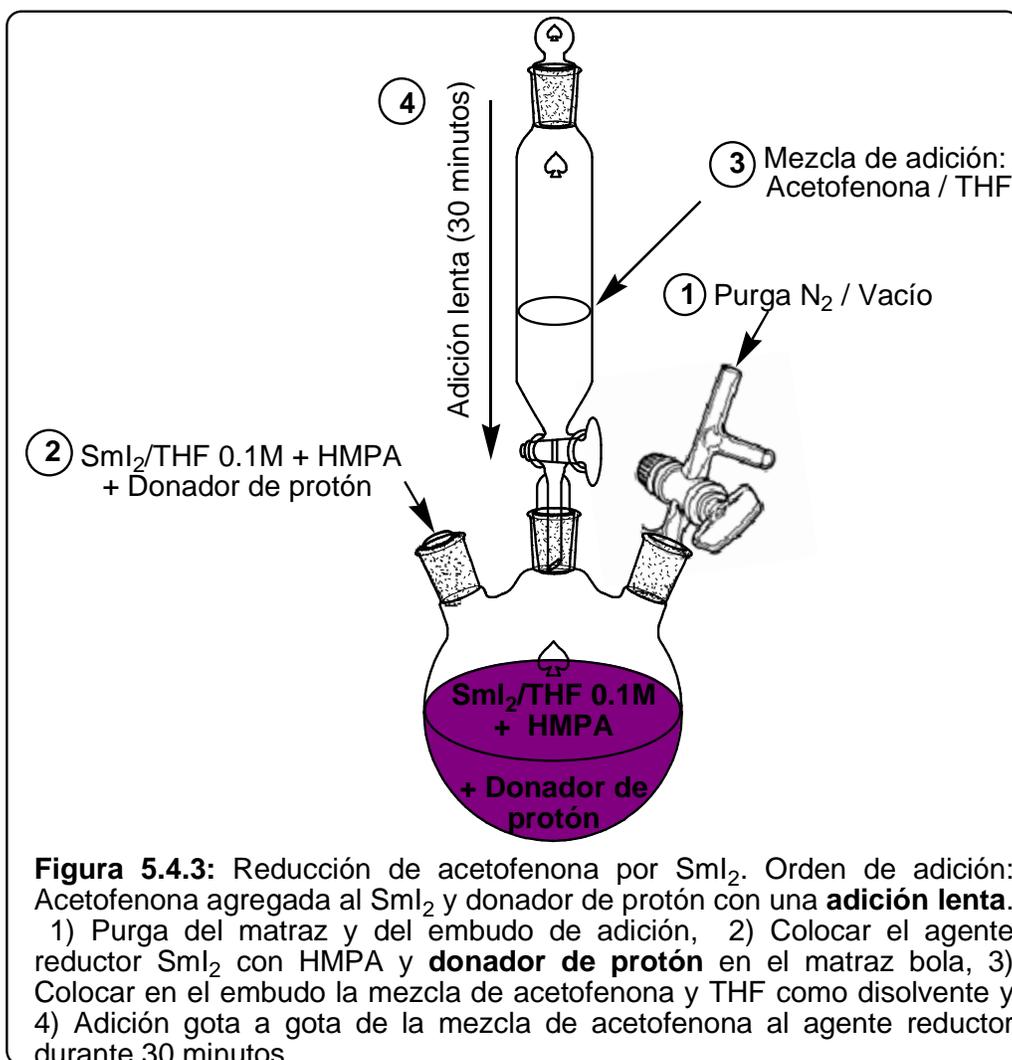
En un matraz bola de tres bocas de 100 mL con una barra de agitación magnética se colocó el agente reductor SmI_2 en THF 0.1M y HMPA; a este agente reductor se le **adicionó lentamente** gota a gota (durante 30 minutos) la mezcla de (1 mmol) de acetofenona, **donador de protón** y THF como disolvente. Esta mezcla permaneció agitándose por un intervalo de tiempo (figura 5.4.2.2). **Las cantidades de los reactivos se encuentran en la anterior tabla 5.4.1.3. Solo se realizó el cambio en el orden de adición: acetofenona agregada al SmI_2 con HMPA.**



Al finalizar el tiempo de reacción, se adicionaron 30 mL de H_2O y se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 30 mL) en un embudo de separación. A la fase orgánica recolectada se le adicionó MgSO_4 anhidro para adsorber trazas de H_2O y se filtro para concentrar en un evaporador con rotación. La fase orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna. La fase orgánica concentrada se colocó en una columna (dimensión de 1.5 cm de ancho x 15 cm de largo) empacada con sílica 230 – 400. La fase eluyente consistió de una mezcla hexano-acetato de etilo en una composición 1:99, la cual se recolectó en 70 porciones de 10 mL. Cada fracción se monitoreo en cromatografía en capa fina y se determinaron 4 fracciones, las cuales eluyeron y corresponden en el siguiente orden a: 1) Acetofenona, 2) 1-feniletanol, 3) 2,3-difenil-2,3-butanodiol y 4) HMPA. Cada fracción se caracterizó mediante los métodos de identificación antes mencionados.

5.4.3 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”. Orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor con donador de protón.

En un matraz bola de tres bocas de 100 mL con una barra de agitación magnética se colocó el agente reductor SmI_2 en THF 0.1M con hexametilfosforamida (HMPA) y **donador de protón**, a este agente reductor se le **adicionó lentamente** gota a gota (durante 30 minutos) la mezcla de (1 mmol) de acetofenona y THF como disolvente. Esta mezcla permaneció agitándose por un intervalo de tiempo (figura 5.4.3). Las cantidades de los reactivos se encuentran en la tabla 5.4.3.



Al finalizar el tiempo de reacción, se adicionaron 30 mL de H₂O y se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 30 mL) en un embudo de separación. A la fase orgánica recolectada se le adicionó MgSO₄ anhidro para adsorber trazas de H₂O y se filtro para concentrar en un evaporador con rotación. La fase orgánica concentrada se purificó mediante cromatografía en columna. La fase orgánica concentrada se colocó en una columna (dimensión de 1.5 cm de ancho x 15 cm de largo) empacada con sílica 230 – 400. La fase eluyente consistió de una mezcla hexano-acetato de etilo en una composición 1:99, la cual se recolectó en 70 porciones de 10 mL. Cada fracción se monitoreo en cromatografía en capa fina y se determinaron 4 fracciones, las cuales eluyeron y corresponden en el siguiente orden a: 1) Acetofenona, 2) 1-feniletanol, 3) 2,3-difenil-2,3-butanodiol y 4) HMPA. Cada fracción se caracterizó mediante los métodos de identificación antes mencionados.

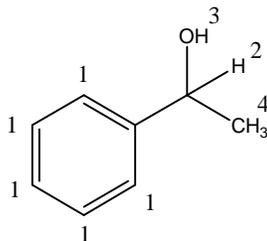
Tabla 5.4.3 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”. Orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor con donador de protón.

No. de reacción	Acetofenona (mmol) en 20 mL de THF	SmI_2 en THF 0.1M (mmol)	HMPA (mmol)	Donador de protón (mmol)	Tiempo
73	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	Metanol CH_3OH 3 (0.12 mL)	18.5 hrs
74	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	Metanol CH_3OH 3 (0.12 mL)	18.5 hrs
75	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	<i>i</i> -propanol $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ 3 (0.23 mL)	18.5 hrs
76	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	<i>i</i> -propanol $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$ 3 (0.23 mL)	18.5 hrs
77	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	<i>tert</i> -Butanol $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ 3 (0.27 mL)	18.5 hrs
78	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	<i>tert</i> -Butanol $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ 3 (0.27 mL)	18.5 hrs
79	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	H_2O 2 (0.036 mL)	18.5 hrs
80	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	H_2O 3 (0.054 mL)	18.5 hrs
81	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	HCl 37% <1 (1 gota)	35 min.
82	1 (0.12 mL)	6 (60 mL)	24 (4.2 mL)	$\text{CF}_3\text{COOH}_{\text{conc}}$ <1 (1 gota)	35 min.

*Los rendimientos de las reacciones se presentan en resultados de la tabla 6.7

5.5 Caracterización del 1-feniletanol

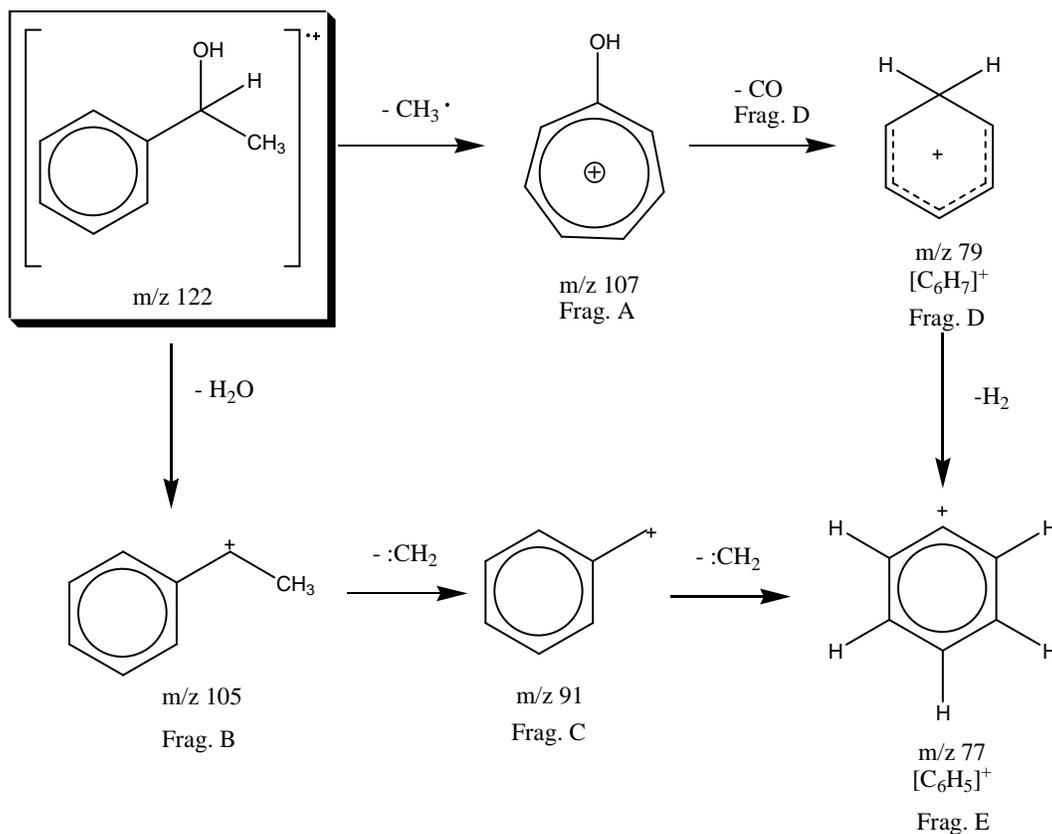
5.5.1 RMN- ^1H



RMN ^1H [CDCl_3 , δ ppm]: 7.35-7.26 (m 5H, H^1), 4.83 (s 1H $^3J_{\text{HH}} = 6.33$ Hz, H^2), 2.52 (s 1H, H^3), 1.46 (d 3H $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, H^4).

Figura 5.5.1. Señales observadas en RMN- ^1H .

5.5.2 Espectrometría de masas (IE de baja resolución).

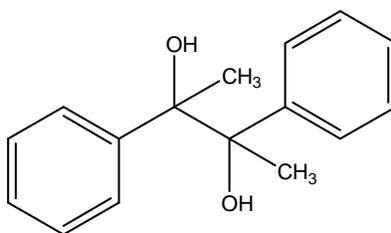


M^+		Fragmento A		Fragmento B		Fragmento D		Fragmento E		Fragmento F	
m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.
122	17	107	63	105	16	91	7	79	67	77	38

Figura 5.5.2. Ión molecular y fragmentos observados para el 1-feniletanol.

5.6 Caracterización del 2,3-difenil-2,3-butanodiol.

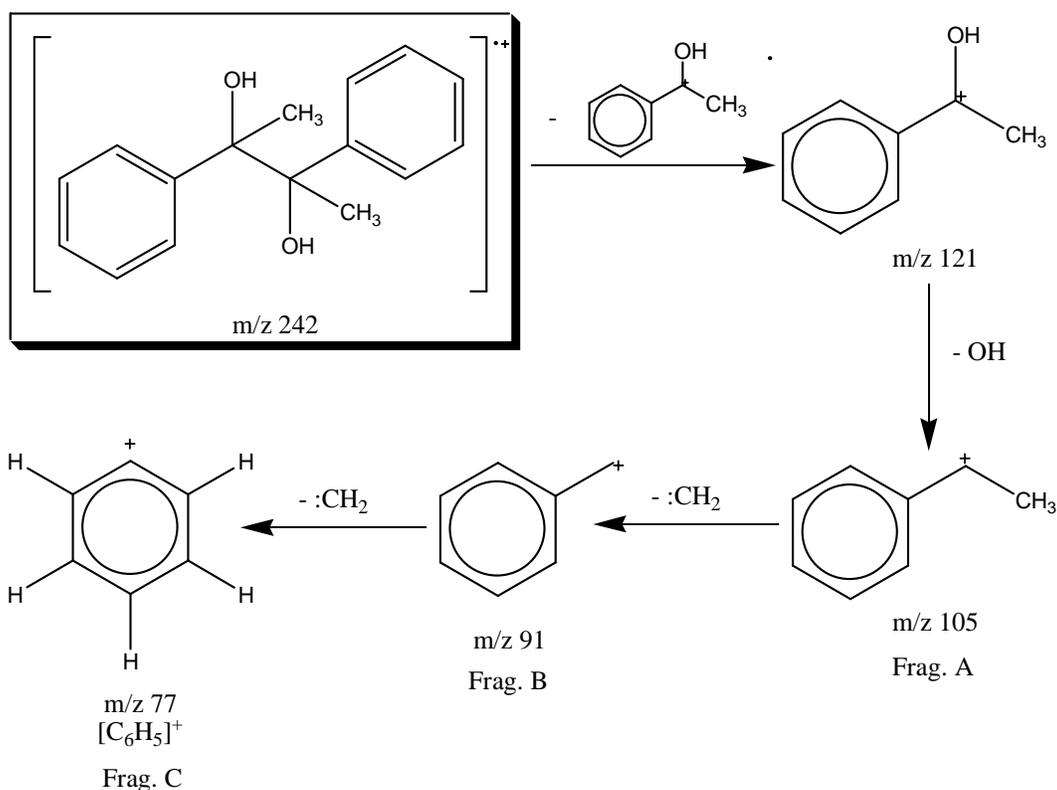
5.6.1 RMN-¹H



RMN ¹H [CDCl₃, δ ppm]: 7.22-7.29 (m 10H, Ph), 2.59 (s 1H, OH), 2.29 (s 1H, OH), 1.61 (s 3H, CH₃), 1.53 (s 3H, CH₃).

Figura 5.6.1. Señales observadas en RMN-¹H.

5.5.2 Espectrometría de masas (IE de baja resolución).



M ⁺		Fragmento A		Fragmento B		Fragmento D		Fragmento E		Fragmento F	
m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.	m/z	% a. r.
122	17	107	63	105	16	91	7	79	67	77	38

Figura 5.6.2 Ión molecular y fragmentos observados para el 2,3-difenil-2,3-butanodiol.

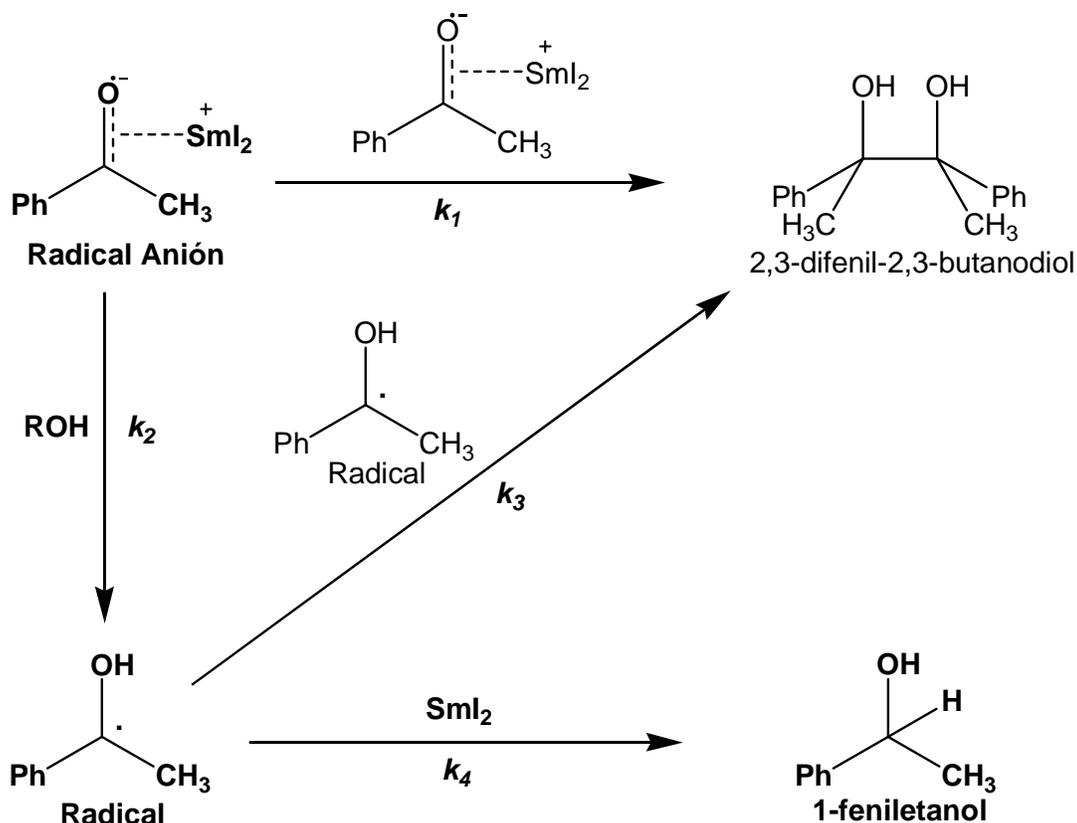
6 DISCUSIÓN Y RESULTADOS

6.1 Estrategia planteada.

La estrategia para hacer selectiva la reducción de la acetofenona a 1-feniletanol con el SmI_2 se basó en evitar las reacciones de acoplamiento entre radicales; las cuales favorecen la formación de 2,3-difenil-2,3-butanodiol en vez de la reducción de la acetofenona hacia el 1-feniletanol.

La reducción selectiva hacia el 1-feniletanol es importante porque representa la primera etapa para estudiar el efecto que tienen las fosforamidas quirales como ligantes del diioduro de samario en la obtención de productos ópticamente activos (síntesis enantioselectiva de alcoholes secundarios).

A continuación se presenta la estrategia general con las principales reacciones que favorecen el acoplamiento bimolecular entre radicales y también la ruta de reacciones (en negritas) que se debe promover para la formación del 1-feniletanol:



Estrategia general 6.1. Estrategia planteada con las principales reacciones para la formación de 1-feniletanol (monómero) y reacciones de acoplamiento para la formación de 2,3-difenil-2,3-butanodiol (dímero).

Para encontrar las condiciones de reacción para la reducción de acetofenona a 1-feniletanol se determinaron los siguientes factores planteados en la sección experimental:

- La relación estequiométrica del agente reductor y la acetofenona.
- El rendimiento de la reducción de acetofenona en función del tiempo.
- El efecto del donador de protón en la reducción de la acetofenona por SmI_2
- El orden de adición de reactivos para la obtención del 1-feniletanol.

En cuanto al orden de adición se consideraron los siguientes parámetros:

Una adición rápida consta de agregar todo el volumen del agente reductor a la acetofenona (o viceversa) gota a gota en un intervalo de tiempo de 15 - 20 segundos.

Una adición lenta consta de agregar todo el volumen del agente reductor a la acetofenona (o viceversa) gota a gota en un de tiempo de 30 minutos.

Los rendimientos de cada uno de los alcoholes obtenidos son los resultados de dividir los mg del producto purificado-aislado entre el total de mg de acetofenona iniciales reportados en porcentaje. Cada alcohol se aisló y se purificó mediante la técnica de cromatografía en columna.

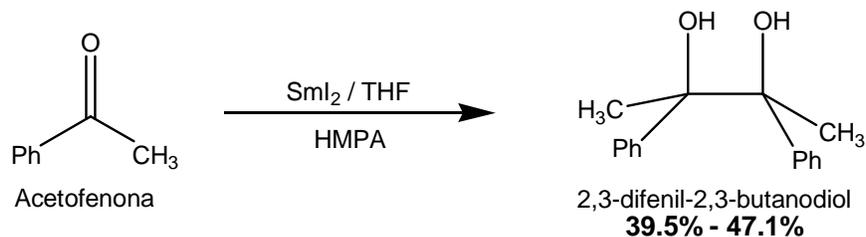
A continuación se presentan los resultados de las reducciones de acetofenona por SmI_2 en las siguientes condiciones de reacción:

6.2 Reducción de acetofenona por SmI_2 . En un orden de adición: agente reductor SmI_2 agregado a la acetofenona con una “adición rápida”.

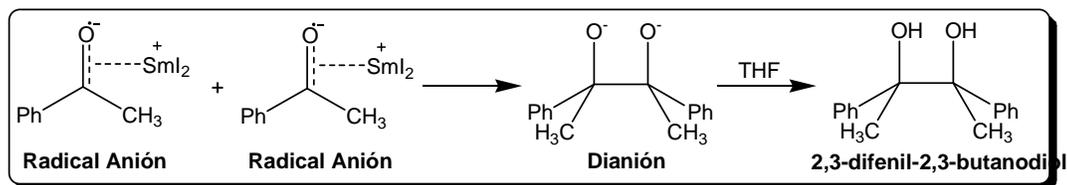
Tabla 6.2 Rendimiento de la reducción de acetofenona por SmI_2 . En un orden de adición: agente reductor SmI_2 agregado a la acetofenona con una adición rápida

No. de reacción	SmI_2 (eq.)	Tiempo	Rendimiento (%) 2,3-difenil-2,3-butanodiol
1	2	5 min.	39.5
2	2	2 hrs.	42.8
3	2	18 hrs.	45.0
4	4	5 min.	40.2
5	4	2 hrs.	45.8
6	4	18 hrs.	47.0
7	6	2 hrs.	47.1

La reducción de acetofenona con el agente reductor SmI_2 sin la presencia de un donador de protón da como resultado un acoplamiento bimolecular o una dimerización reducida obteniendo el 2,3-difenil-2,3-butanodiol:



La acetofenona al ser reducida por el SmI_2 produce un radical anión, en la ausencia de un donador de protón el radical anión formado no es protonado inmediatamente por lo que se favorece el acoplamiento bimolecular entre radicales anión para formar un dianión que después se protona al obtener H^+ del disolvente:



En esta tabla 6.2 de resultados se observa que el solo hecho de colocar el SmI_2 en exceso sin la presencia del donador de protón no favorece la reducción al 1-feniletanol sino la formación del 2,3-difenil-2,3-butanodiol. También se observa que el acoplamiento se da de manera rápida ya que a los 5 minutos se forma 39.5% de 2,3-difenil-2,3-butanodiol

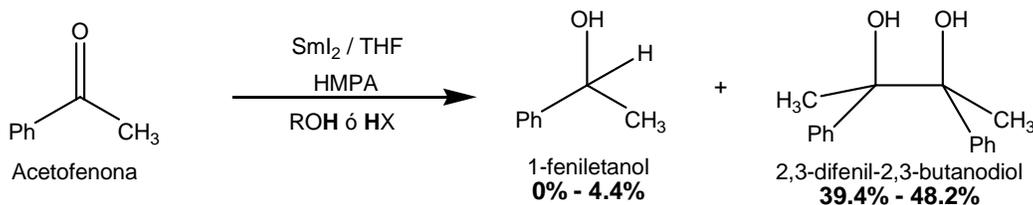
Sin la adición de un donador de protón no se puede llevar a cabo la reducción de la acetofenona al 1-feniletanol.

6.3 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: agente reductor SmI_2 agregado a la acetofenona con una “adición rápida”.

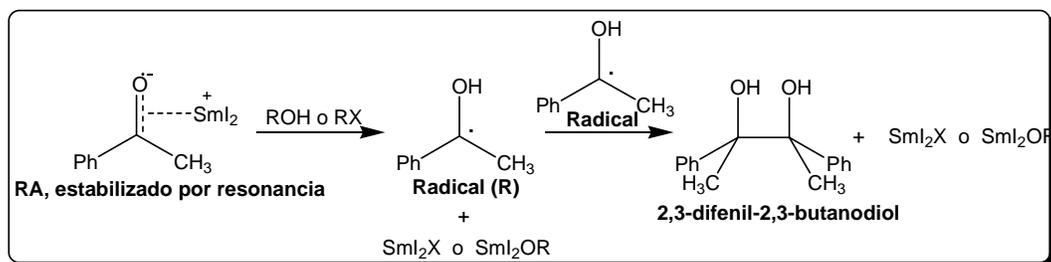
Tabla 6.3 Rendimiento de la reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: agente reductor SmI_2 agregado a la acetofenona con una “adición rápida”.

No. de reacción	SmI_2 (eq.)	Donador de protón (eq.)	Tiempo	Rendimiento		
				% 1-feniletanol	% 2,3-difenil-2,3-butanodiol	
8	4	CH ₃ OH	2	2 hrs.	0	43.4
9	4		2	18 hrs.	2.1	46.6
10	4		3	18 hrs.	2.4	47.1
11	4	i-PrOH	2	2 hrs.	0	43.5
12	4		2	18 hrs.	3.5	45.4
13	4		3	18 hrs.	4.1	45.9
14	4	t-BuOH	2	2 hrs.	0	44.9
15	4		2	18 hrs.	4.0	45.7
16	4		3	18 hrs.	4.4	45.9
17	4	H ₂ O	2	18 hrs.	2.2	39.4
18	4		3	18 hrs.	2.6	40.1
19	4	HCl	2	5 min.	0	46.7
20	4		2	18 hrs.	1.2	47.3
21	4		3	18 hrs.	0.9	47.9
22	4	CF ₃ COOH	2	5 min.	0	47.1
23	4		2	18 hrs.	1.1	47.9
24	4		3	18 hrs.	0.8	48.2

La reducción de acetofenona por SmI_2 en la presencia de un donador de protón produce al 1-feniletanol sin embargo no se obtiene un buen rendimiento y predomina el acoplamiento bimolecular para formar 2,3-difenil-2,3-butanodiol:



Al agregar el agente reductor en presencia del donador de protón con adición rápida, se favorece la protonación del radical anión (RA) formado por la reducción de acetofenona con SmI_2 y se produce un nuevo radical (neutro, R); sin embargo, la reducción hacia el 1-feniletanol no es favorecida porque sigue predominando un acoplamiento bimolecular entre los nuevos radicales formados. Este acoplamiento entre los radicales produce 2,3-difenil-2,3-butanodiol:



La adición rápida del agente reductor con o sin la adición de un donador de protón promueve la formación de 2,3-difenil-2,3-butanodiol.

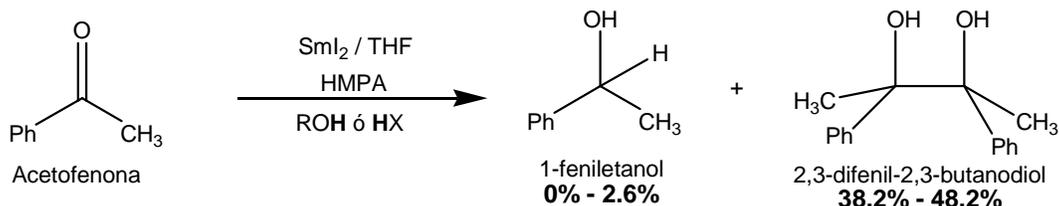
Antes de las dos primeras horas no se da la reducción para producir 1-feniletanol con una adición rápida, se da el acoplamiento bimolecular. El aumento de 1 equivalente en la cantidad de alcohol (donador de protón débil) no afectó de manera significativa a la formación del 1-feniletanol. El aumento de 1 equivalente de donador fuerte (ácidos) no favorece la formación de 1-feniletanol; al contrario, favorece la formación del 2,3-difenil-2,3-butanodiol ya que aumenta el acoplamiento entre radicales (R). (Figura 6.1)

6.4 Reducción de acetofenona por Sml₂ en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: agente reductor Sml₂ agregado a la acetofenona con una “adición lenta”.

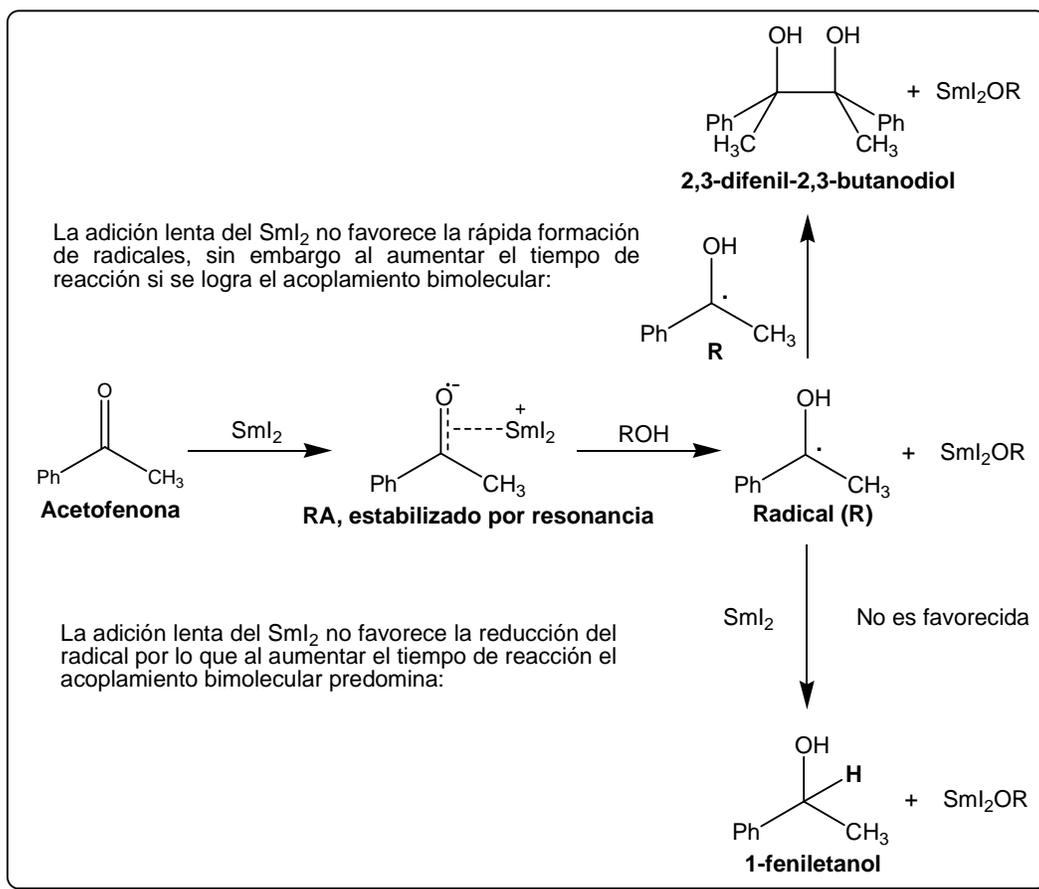
Tabla 6.4 Rendimiento de la reducción de acetofenona por Sml₂ en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: agente reductor Sml₂ agregado a la acetofenona con una “adición lenta”.

No. de reacción	Sml ₂ (eq.)	Donador de protón (eq.)	Tiempo	Rendimiento			
				% 1-feniletanol	% 2,3-difenil-2,3-butanodiol		
25	4	CH ₃ OH	3	2.5 hrs.	0	45.1	
26	4		3	18.5 hrs.	1.1	46.2	
27	4	<i>i</i> PrOH	3	2.5 hrs.	0	46.1	
28	4		3	18.5 hrs.	1.4	46.4	
29	4	<i>t</i> -BuOH	3	2.5 hrs.	0	45.7	
30	4		3	18.5 hrs.	1.4	45.9	
31	4	H ₂ O	3	2.5 hrs.	0	38.2	
32	4		3	18.5 hrs.	2.6	40.1	
33	4	HCl	2	35 min.	0	46.9	
34	4		2	18.5 hrs.	0	47.3	
35	6		2	35 min.	0.7	47.4	
36	6		2	18 hrs.	1.6	47.7	
37	4		CF ₃ COOH	2	35 min.	0	48.1
38	4			2	18 hrs.	0	47.9
39	6	2		35 min.	0.4	48.0	
40	6	2		18 hrs.	0.7	48.2	

La reducción de acetofenona con SmI_2 en presencia de un donador de protón con una adición lenta de SmI_2 agregado a la acetofenona no produce al 1-feniletanol de manera cuantitativa, el acoplamiento bimolecular sigue predominando ya que se obtiene al 2,3-difenil-2,3-butanodiol en mayor cantidad:

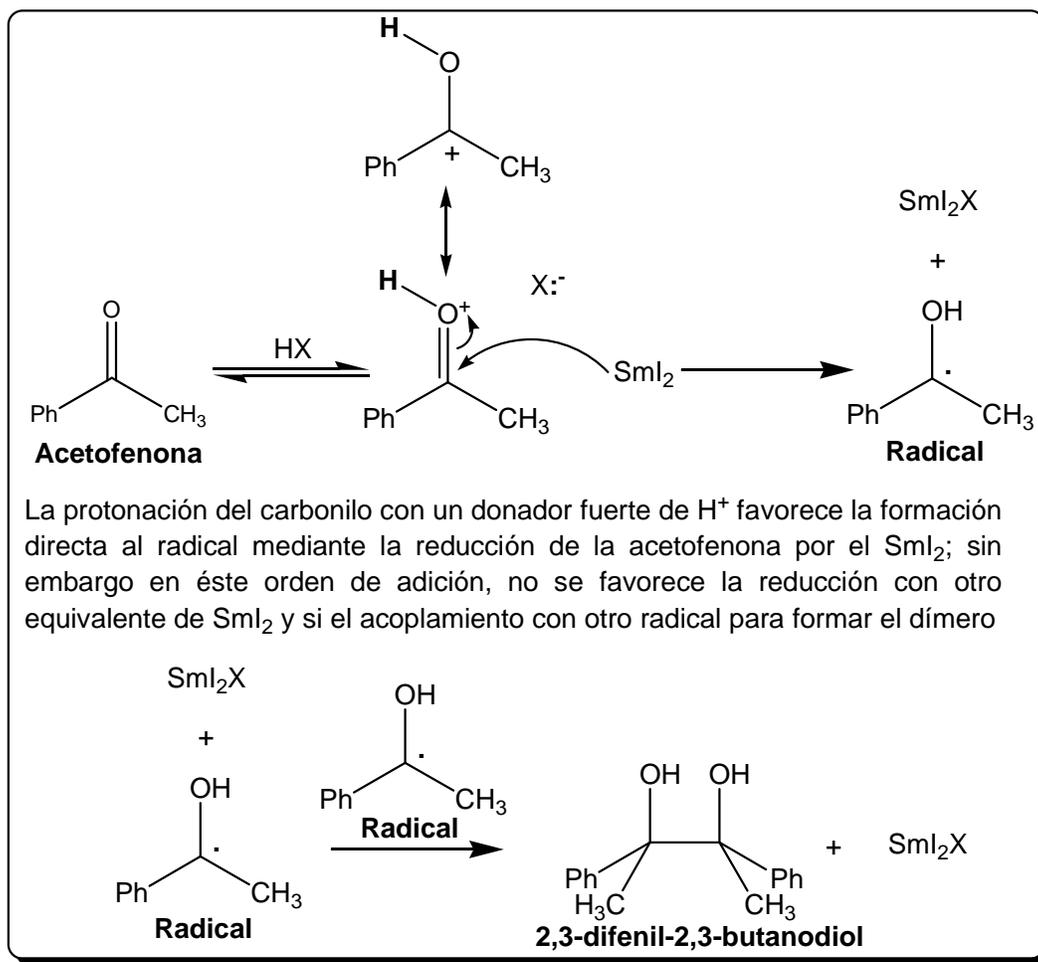


El SmI_2 reduce a la acetofenona produciendo el radical anión RA, este radical anión se protona inmediatamente con la presencia del donador de protones formando una radical neutro; aunque la adición lenta del SmI_2 en presencia de un donador de protón favorece que se formen lentamente radicales (R) evitando su acoplamiento bimolecular, no favorece que este radical neutro se encuentre con un equivalente de SmI_2 para reducirlo y así obtener el 1-feniletanol.



La adición lenta del SmI_2 retarda el acoplamiento bimolecular pero no favorece la reducción a 1-feniletanol (aún aumentando la cantidad de equivalentes de SmI_2).

Una protonación lenta del radical anión con alcoholes y agua como donadores de protón débiles producirá concentraciones bajas del radical (R), esto reduce la probabilidad del acoplamiento y puede incrementar la reducción a 1-feniletanol. Una protonación rápida del grupo carbonilo con ácidos fuertes como donador de protón aumentará la concentración de radicales (R) al reducirse con SmI_2 por lo que favorece el acoplamiento bimolecular.



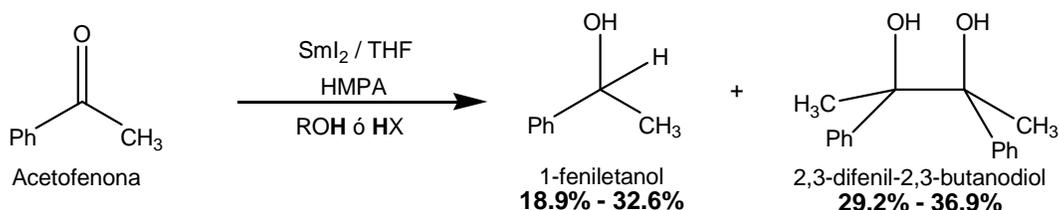
Lo anterior se refleja en la tabla 6.4 ya que en las 18.5 horas de reacción, los alcoholes presentan la formación del 1-feniletanol en cantidades pequeñas, pero con los ácidos como donadores no hay formación del 1-feniletanol. El orden de adición facilita el acoplamiento de los radicales aniones (RA) o de los radicales neutros (R) ya que el SmI_2 no los reduce a 1-feniletanol.

6.5 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor SmI_2 con una “adición rápida”.

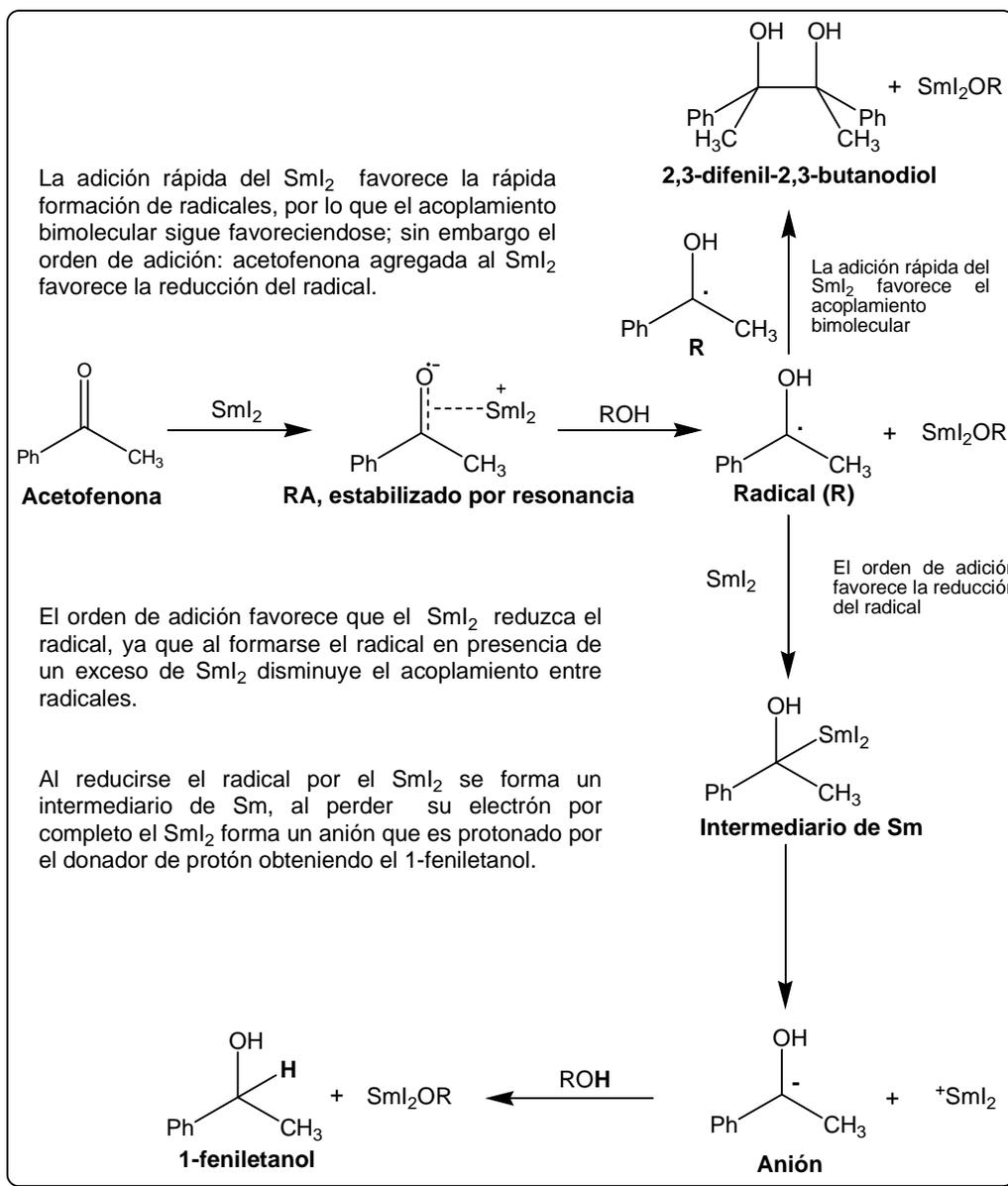
Tabla 6.5 Rendimiento de la reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor SmI_2 con una “adición rápida”.

No. de reacción	SmI_2 (eq.)	Donador de protón (eq.)	Tiempo	Rendimiento		
				% 1-feniletanol	% 2,3-difenil-2,3-butanodiol	
41	4	CH_3OH	3	2.5 hrs.	19.1	30.4
42	4		3	18.5 hrs.	21.3	31.2
43	4	<i>i</i> -PrOH	3	2.5 hrs.	19.5	31.1
44	4		3	18.5 hrs.	21.9	32.7
45	4	<i>t</i> -BuOH	3	2.5 hrs.	22.1	31.7
46	4		3	18.5 hrs.	23.2	33.2
47	4	H_2O	3	2.5 hrs.	18.9	29.2
48	4		3	18.5 hrs.	20.9	31.1
49	4	HCl	2	35 min.	23.1	33.3
50	4		2	18.5 hrs.	24.2	34.9
51	6		2	35 min.	26.3	30.3
52	6		2	18.5 hrs.	28.2	32.5
53	4	CF_3COOH	2	35 min.	20.9	35.1
54	4		2	18.5 hrs.	22.1	36.9
55	6		2	35 min.	30.1	30.0
56	6		2	18.5 hrs.	32.6	31.3

El cambio en el orden de adición para la reducción de acetofenona con SmI_2 en presencia de un donador de protón aumenta el rendimiento del 1-feniletanol:



El orden de adición facilita que los radicales R (formados después de la protonación de los radicales aniones) se encuentren con 1 equivalente de SmI_2 y puedan formar un intermediario de samario (organosamario) que al reducirse produzca un anión que pueda protonarse con el segundo equivalente del donador de protón y así formar el 1-feniletanol.



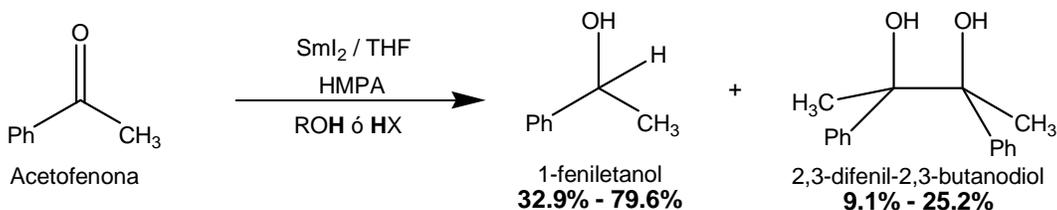
Sin embargo, el acoplamiento bimolecular sigue predominando ya que el 2,3-difenil-2,3-butanodiol tiene un rendimiento mayor

6.6 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor SmI_2 con una “adición lenta”.

Tabla 6.6 Rendimiento de la reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protones. En un orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor SmI_2 con una “adición lenta”.

No. de reacción	SmI_2 (eq.)	Donador de protón (eq.)	Tiempo	Rendimiento		
				% 1-feniletanol	% 2,3-difenil-2,3-butanodiol	
57	4	CH_3OH	3	2.5 hrs.	35.2	23.4
58	4		3	18.5 hrs.	38.4	25.2
59	4	<i>i</i> -PrOH	3	2.5 hrs.	36.9	23.5
60	4		3	18.5 hrs.	38.1	24.9
61	4	<i>t</i> -BuOH	3	2.5 hrs.	37.9	24.5
62	4		3	18.5 hrs.	40.2	25.2
63	4	H_2O	3	2.5 hrs.	32.9	22.2
64	4		3	18.5 hrs.	35.9	24.2
65	4	HCl	2	35 min.	73.3	9.1
66	4		2	18.5 hrs.	77.9	10.5
67	6		2	35 min.	82.5	4.9
68	6		2	18.5 hrs.	86.4	4.8
69	4	CF_3COOH	2	35 min.	70.2	10.4
70	4		2	18.5 hrs.	73.9	9.2
71	6		2	35 min.	74.1	9.4
72	6		2	18.5 hrs.	79.6	10.3

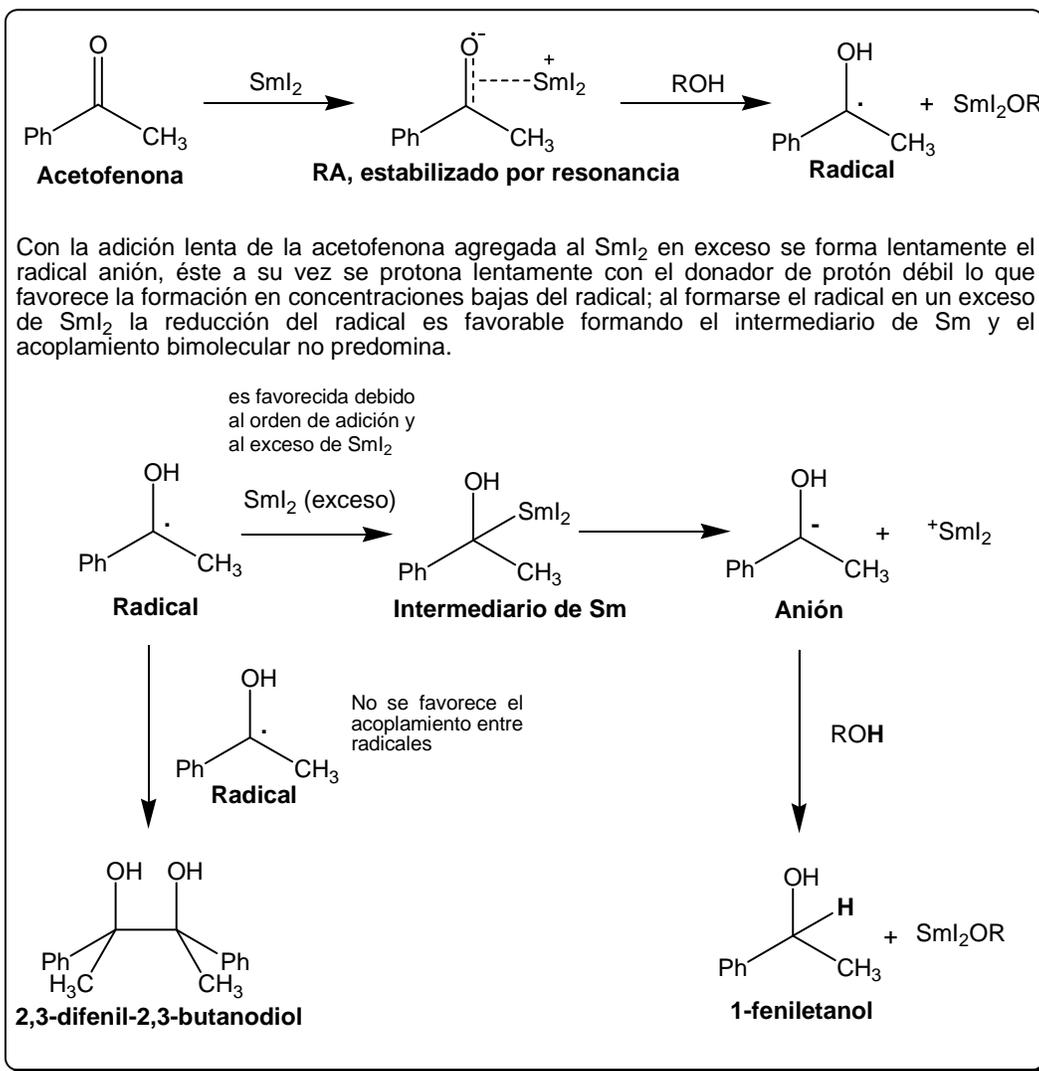
La reducción de la acetofenona con SmI_2 en presencia de un donador de protón en el orden: acetofenona con donador de protón agregada al SmI_2 con una adición lenta favorece la formación del 1-feniletanol:



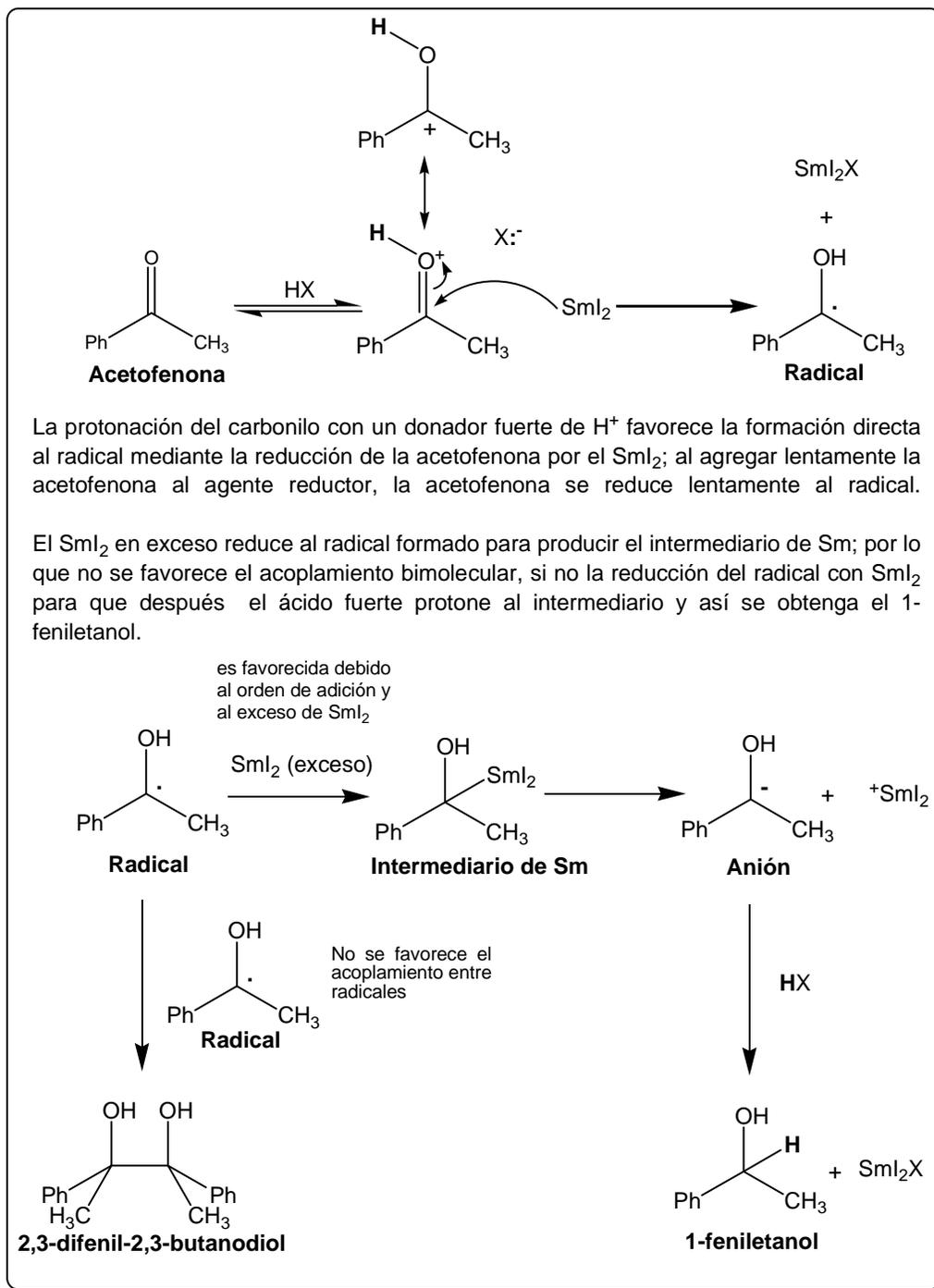
Una protonación lenta del radical anión con alcoholes como donadores de protón débiles produce concentraciones bajas del radical (R), con una adición lenta los radicales formados pueden reducirse con SmI_2 que está en exceso y formar el intermediario de samario (organosamario), lo que ocasiona que el

acoplamiento entre radicales (R) disminuya y el intermediario de Sm se protone con otro equivalente del alcohol para obtener el 1-feniletanol.

La adición lenta de la acetofenona en el orden: acetofenona agregada al SmI_2 en exceso en presencia de un donador de protón favorece la reducción hacia el 1-feniletanol y disminuye el acoplamiento para la obtención del 2,3-difenil-2,3-butanodiol.



Una protonación rápida del grupo carbonilo con ácidos fuertes como donador de protón aumenta la concentración de radicales (R); sin embargo con la adición lenta, estos radicales se forman “poco a poco” y si son reducidos con SmI_2 en exceso por lo que se obtiene el 1-feniletanol y disminuye el acoplamiento bimolecular.



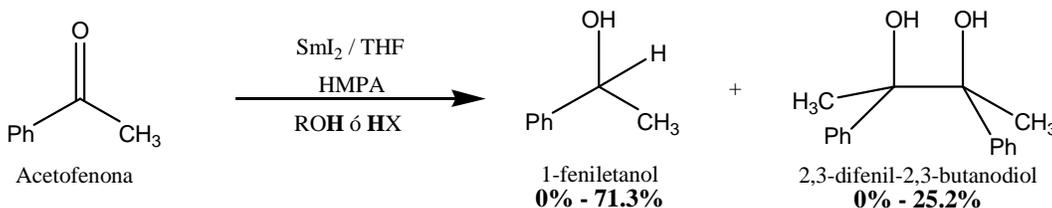
La quimioselectividad de la reducción depende del acoplamiento entre radicales (R) o de la reducción de los radicales (R) con SmI_2 para formar el 1-feniletanol.

6.7 Reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”. Orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor con donador de protón.

Tabla 6.7 Rendimientos de la reducción de acetofenona por SmI_2 en presencia de un donador de protón con una “adición lenta”. Orden de adición: acetofenona agregada al agente reductor con donador de protón.

No. de reacción	SmI_2 (eq.)	Donador de protón (eq.)	Tiempo	Rendimiento		
				% 1-feniletanol	% 2,3-difenil-2,3-butanodiol	
73	6	CH_3OH	3	18.5 hrs.	62.2	9.4
74	6		3	18.5 hrs.	68.4	10.2
75	6	<i>i</i> -PrOH	3	18.5 hrs.	65.9	2.5
76	6		3	18.5 hrs.	69.1	24.9
77	6	<i>t</i> -BuOH	3	18.5 hrs.	66.5	24.5
78	6		3	18.5 hrs.	71.3	25.2
79	6	H_2O	3	18.5 hrs.	21.9	19.2
80	6		3	18.5 hrs.	27.9	21.8
81	6	HCl	1	35 min.	0	0
82	6	CF_3COOH	1	35 min.	0	0

La reducción de la acetofenona con SmI_2 en presencia de un donador de protón en el orden: acetofenona agregada al SmI_2 con donador de protón durante una adición lenta favorece la formación del 1-feniletanol:

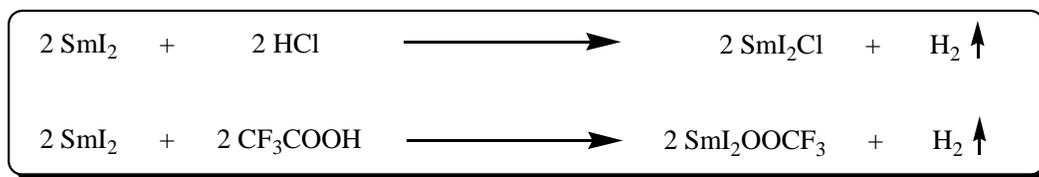


Los alcoholes promueven una protonación lenta del radical anión que se va produciendo poco a poco al agregar lentamente a la acetofenona al SmI_2 , al

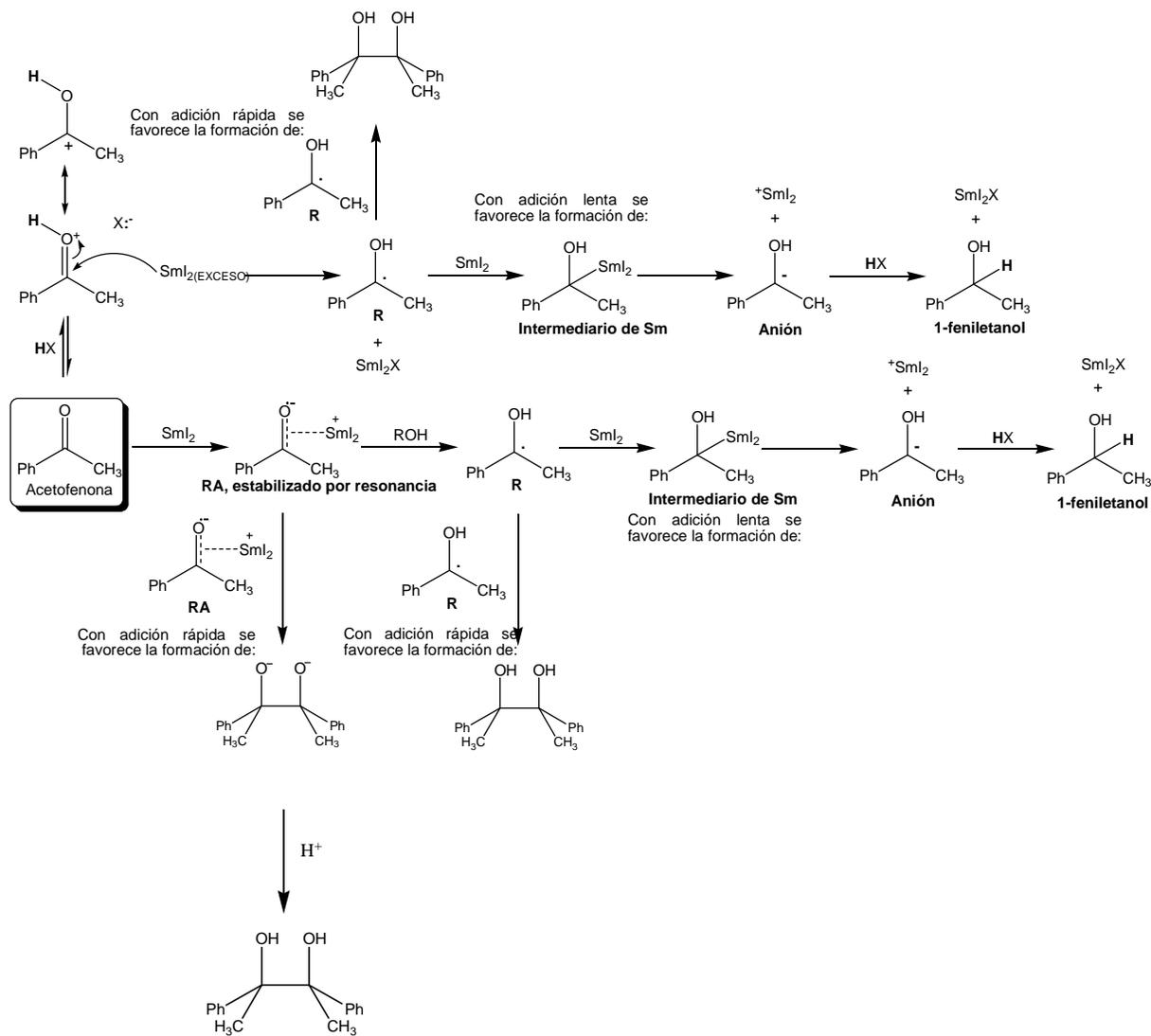
mezclar el alcohol junto al SmI_2 se favorece de mejor forma la formación del radical R y al tener SmI_2 en exceso, este radical R se reduce para formar 1-feniletanol.

La reducción de acetofenona con SmI_2 , siendo el agua el donador de protón se lleva a cabo en este orden de adición; sin embargo no se obtiene un rendimiento mayor del 30% por lo que **se sugiere** que el SmI_2 puede reaccionar con el agua para formar $[\text{Sm}(\text{HMPA})_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}2\text{I}^-$

Para el caso de los ácidos fuertes como el HCl y el CF_3COOH también **se sugiere** que al adicionarlos directamente al SmI_2 reaccionan rápidamente con el agente reductor, por lo que el SmI_2 se consume y se no permite la reducción de la acetofenona:

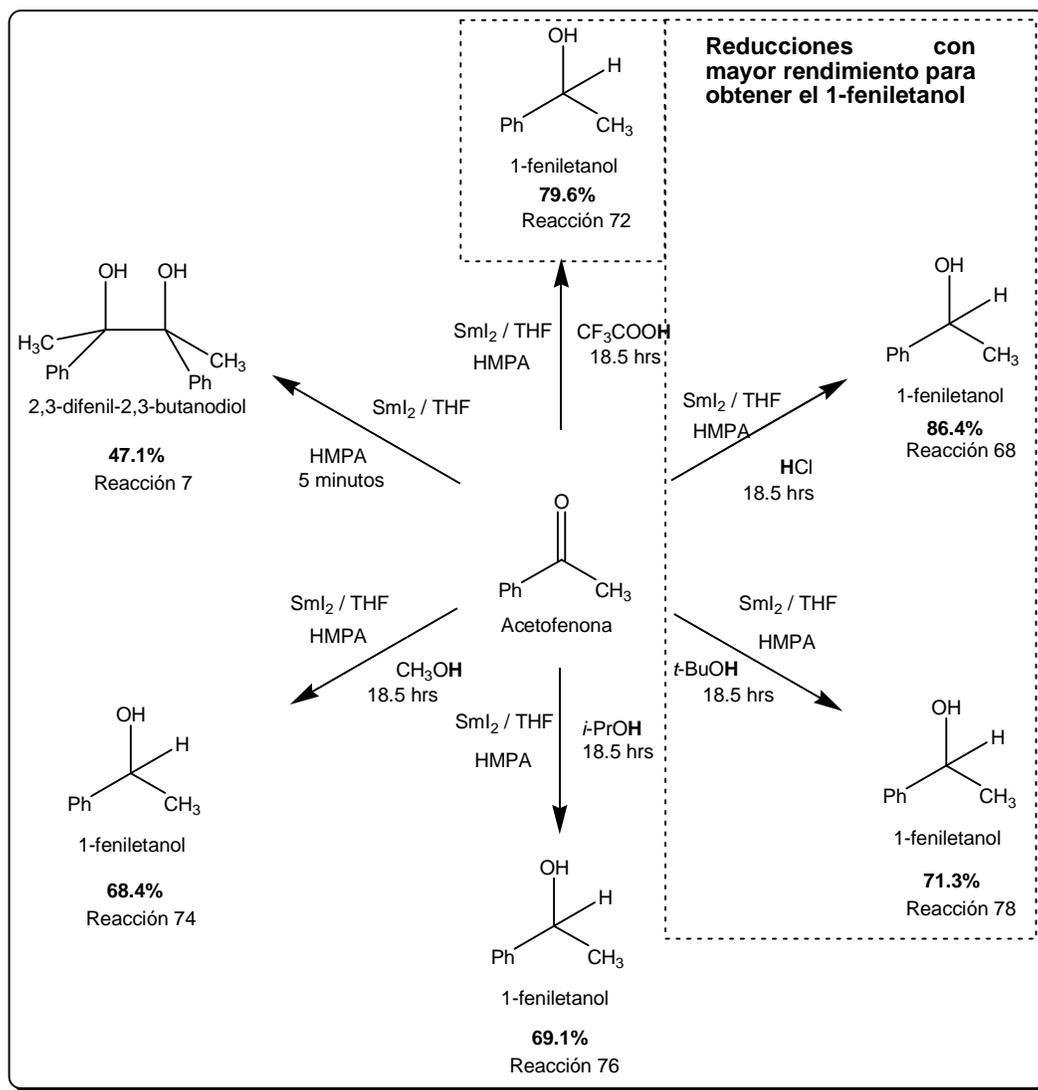


6.8 Propuesta de mecanismo de reacción.



Esquema 6.1: Mecanismo de reacción para la reducción de acetofenona con Sml_2 en presencia y en ausencia de un donador de protón. En un orden de adición: Sml_2 agregado a la acetofenona y acetofenona agregada al Sml_2 con adiciones rápidas y lentas.

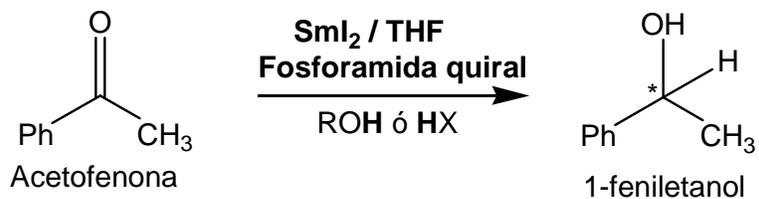
6.9 Resumen de resultados para la obtención de 1-feniletanol.



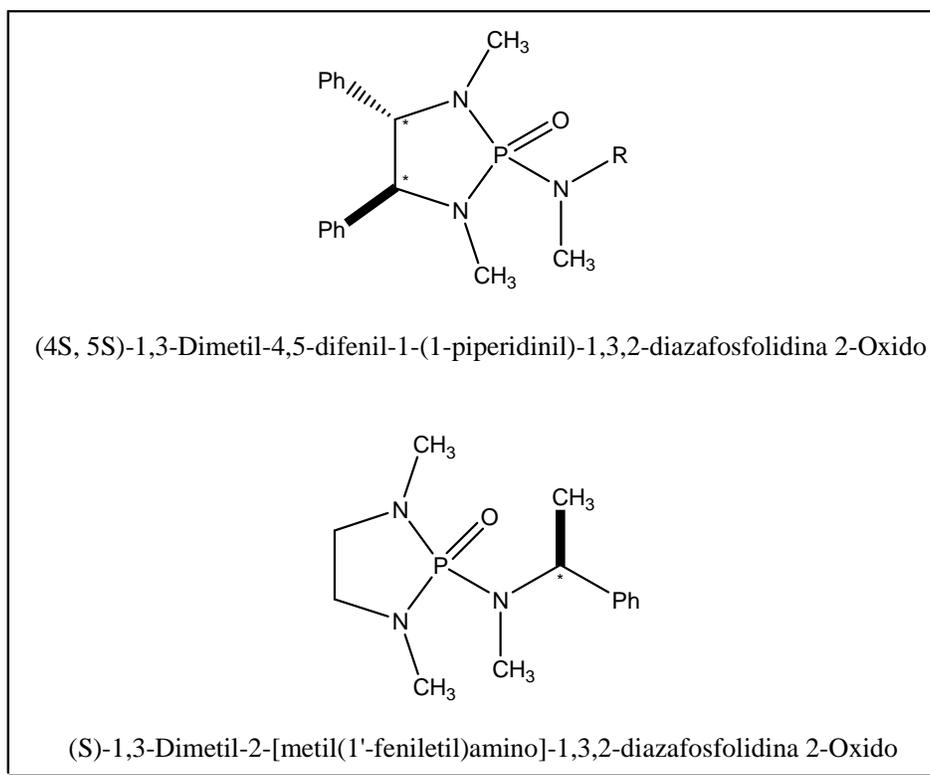
Esquema 6.2: Resumen de resultados para la obtención de 1-feniletanol.

7. PERSPECTIVAS

- Llevar a cabo reducciones enantioselectivas de la acetofenona proquiral promovida por fosforamidas quirales mediante el agente reductor SmI_2 en las reacciones 68, 72, y 78 descritas en el resumen del esquema 6.2:



Con las fosforamidas quirales:



8. CONCLUSIONES

- Se establecieron las condiciones para la reducción quimioselectiva de la acetofenona mediante SmI_2 para la obtención de 1-feniletanol.
- La quimioselectividad de la reducción de la acetofenona con SmI_2 depende del orden de adición de los reactivos, de la presencia de un donador de protón y de la cantidad de SmI_2 ya que:
 - a) El orden de adición acetofenona agregada “lentamente” al SmI_2 favorece la reducción al 1-feniletanol y no el acoplamiento bimolecular para producir 2,3-difenil-2,3-butanodiol.
 - b) Sin la presencia de un donador de protón no es posible la síntesis del 1-feniletanol.
 - c) El exceso de SmI_2 en el orden: acetofenona agregada “lentamente” al agente reductor también favorece la reducción a 1-feniletanol ya que el exceso permite reducir los radicales formados evitando su acoplamiento.
 - d) La adición rápida del agente reductor a la acetofenona (o *viceversa*) en la presencia o ausencia del donador de protón promueve la formación de 2,3-difenil-2,3-butanodiol.
- La presencia de un donador de protón fuerte solo favoreció la reducción hacia el 1-feniletanol en el orden propuesto en el inciso a), en cualquier otro orden favoreció el acoplamiento bimolecular. A mayor acidez del donador de protón es mayor el rendimiento para obtener cualquiera de los dos alcoholes en menor tiempo. Para obtener el alcohol deseado solo se requiere de plantear el orden de adición de los reactivos en presencia de un donador de protón fuerte.
- El agente reductor $\text{SmI}_2/\text{THF}/\text{HMPA}$ acopló a la acetofenona con un rendimiento del 95%, lo cual implica que es una excelente opción para realizar acoplamientos bimoleculares o la reducción de especies monoméricas.
- Las condiciones planteadas en el resumen de resultados representan el preámbulo para la síntesis enantioselectiva de alcoholes secundarios.

9. REFERENCIAS

1. G. Wilkinson, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press Oxford, **1982**, vol. 8, cap. 53.
2. R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York 1994.
3. D. Astruc, *Química organometálica*, Reverté 2003.
4. W. Carruthers, I. Coldham, *Modern Methods of Organic Synthesis* 4ª edición, Cambridge University.
5. J.M. Concellón, P.L. Bernad, M. Huerta, S. García-Granda, M. R. Díaz *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5343.
6. T. Skrydstrup, D. Mazéas, M. Elmouchir, G. Doisneau, C. Riche, A.Chiaroni, J.-M. Beau, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1342.
7. W. Li, *Advanced Structural Inorganic Chemistry*, Oxford University Press **2008**
8. M.E. Weeks, *J. Chem. Educ.*, **1932**, 9, 1751.
9. J. Emsley, *Nature's Building Blocks*, Oxford University Press.
10. A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 3393.
11. J.A. Soderquist, *Aldrichimica Acta*, **1991** 24, 15
12. M. J. Tottleben, D. P. Curran, P. Wipf *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1740.
13. J.M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, E. Bardales, M. Huerta, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1775.
14. William J. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8999.
15. S. E. Denmark, X. Su, Y. Nishigaichi, D.M. Coe, K.T. Wong, Stephen B. D. Winter. J.Young, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1958.
16. R.J. Enemaerke, T. Hertz, T. Skrydstrup, K. Daasbjerg, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3747.
17. A. Dahlén Anders, Å. Nilsson, G. Hilmersson, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1576.
18. Z. Hou, Y. Wakatsuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 10, 1205.
19. V. Jairaj, D.J. Burton, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2001**, 111, 233
20. M. Sasaki, J Colin, Kagan H.B. *New J. Chem.* **1992**, 16, 89.

21. K. Bannai, T. Tanaka, N. Okamura, A. Hazato, S. Sugiura, K. Manabe, K. Tomimori, Y. Kato, S. Kurozumi, R. Noyori, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6689.
22. H.B. Kagan, J.L. Namy, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6573.
23. D. P. Curran, X. Gu, W. Zhang, P. Dowd, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 9023.
24. G. A. Molander, C. Kenny, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8236.
25. J. L. Chiara, W. Cabri, S. Hanessian, *Tetrahedron Letters*. **1991**, *32*, 1125.
26. C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallics*, VCH 1992.
27. B. Castagner, P. Lacombe, R. Ruel, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4551
28. G. A. Molander, J. B. Etter, L.S. Harring, P. L. Thorel *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3889.
29. A. Cabrera, R. Le Lagadec, P. Sharma, J. Arias, R. Toscano, L. Velasco, R. Gaviño, C. Alvarez, M. Salmón, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 3609
30. K. Mikami, M. Yamaoka, *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 4501