



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**OBTENCIÓN DE ALCOHOLES ALÍLICOS A PARTIR DEL CORRESPONDIENTE
ÁCIDO α,β -INSATURADO EMPLEANDO NaBH_4**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. JORGE BERNAL HERNÁNDEZ



TUTOR: M. EN C. JORGE
CÁRDENAS PEREZ

AÑO: 2008



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	Dr. Eugene Athanas Bratoeff Titeff	Facultad de Química, UNAM
Primer vocal	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel	Instituto de Química, UNAM
Segundo vocal	Dr. Gustavo Alberto García de la Mora	Facultad de Química, UNAM
Tercer vocal	Dra. Irma Rojas Oviedo	UAM-Xochimilco
Secretario	M. en C. Emma Maldonado Jiménez	Instituto de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano	FES-Cuautitlán, UNAM

Este tema se desarrolló en el laboratorio 2-8, Departamento de Productos Naturales del Instituto de Química, UNAM.

M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez
Asesor

Q. Jorge Bernal Hernández
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

Al M. en C. Jorge Cárdenas Pérez

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico recibido, con número de registro 191827, durante mi estancia de estudios de maestría.

A mis compañeros del laboratorio 2-8

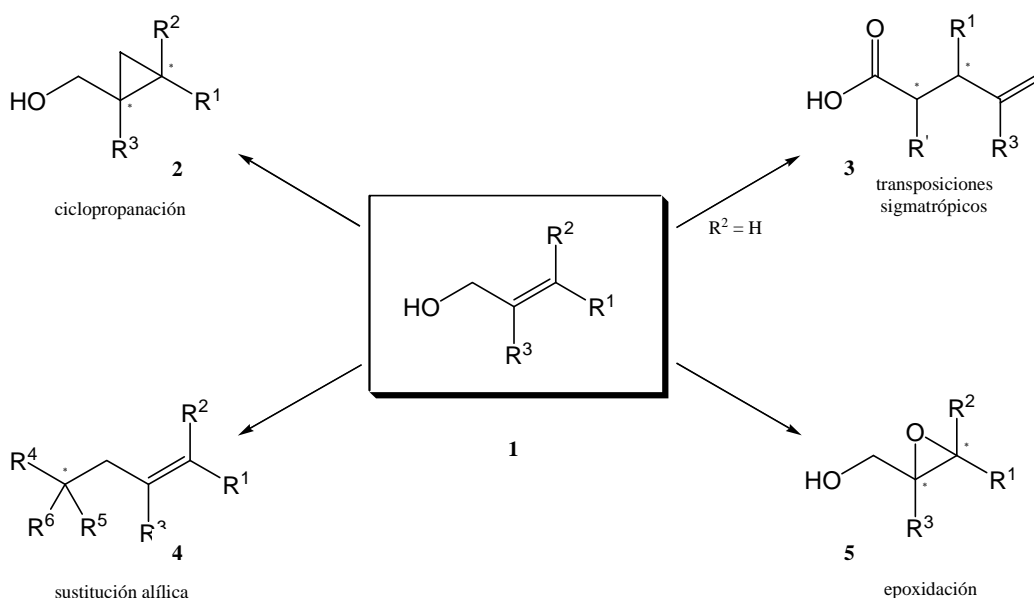
Dedicado especialmente para mi esposa, mis padres y mis hermanas por todo su apoyo, paciencia y cariño. Muchas gracias, los amo.

ÍNDICE

Contenido	Página
Introducción	1
Antecedentes	2
Métodos de formación de alcoholes alílicos	
a) Reducción de alcoholes propargílicos	2
b) A partir de alquinos	3
c) Hidroxilación alílica	4
d) A partir de epóxidos	4
e) Reducción de carbonilos α , β - insaturados	5
f) Reducción de ésteres de 1-hidroxibenzotriazol	6
Objetivos	8
Discusión de resultados	9
Conclusiones	23
Bibliografía	24

INTRODUCCIÓN

Se sabe que la catálisis asimétrica es una herramienta muy útil en la síntesis orgánica moderna. Los alcoholes alílicos aquirales y sus derivados son sustratos versátiles en diferentes tipos de transformaciones asimétricas, como transposiciones,¹ epoxidaciones,² ciclopropanaciones³ y sustituciones alílicas catalizadas por paladio⁴ principalmente, aunque también pueden ser utilizados para otro tipo de reacciones como hidrogenación enantioselectiva.⁵



Esquema 1. Alcoholes alílicos en síntesis asimétrica.

Con respecto a las transformaciones antes mencionadas, una de las más importantes es la epoxidación asimétrica de Sharpless, la cual ha sido uno de los métodos más importantes en síntesis asimétrica, ya que ha sido utilizada para preparar un gran número de productos naturales ópticamente activos así como otros compuestos.² Esta reacción consiste en la epoxidación enantioselectiva de alcoholes alílicos, utilizando peróxido de terbutilo, tetra-*iso*-propóxido de titanio y tartrato de dietilo ópticamente puro, obteniendo excesos enantioméricos mayores a 90 %.

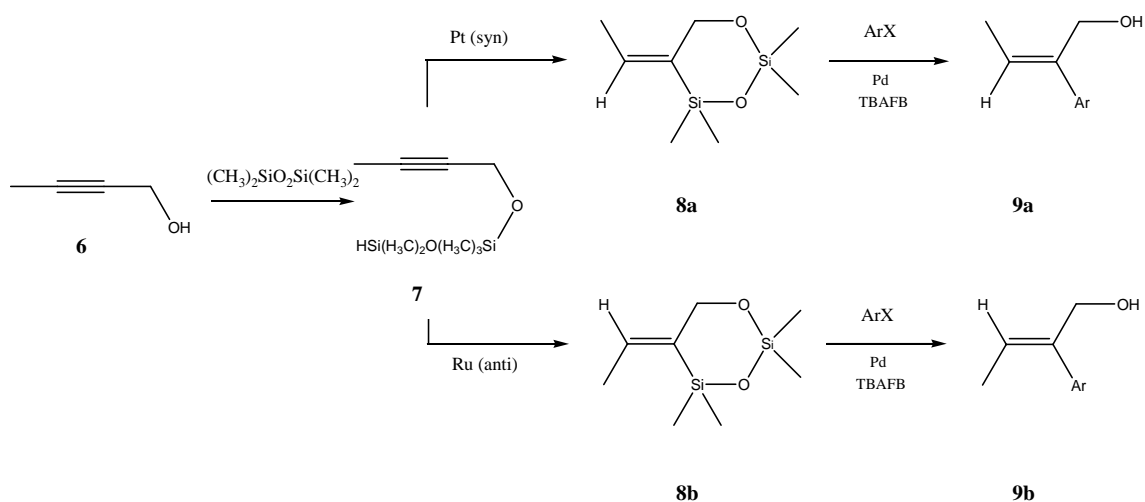
ANTECEDENTES

Existe una gran variedad de métodos informados en la literatura para la síntesis de alcoholes alílicos. Se continúan desarrollando nuevas estrategias tratando de encontrar condiciones aun mas sencillas de las ya empleadas, que además arrojen buenos rendimientos y en ocasiones que generen centros quirales o con sustituciones estereoespecíficas; entre estos métodos descritos en la literatura se encuentran los siguientes:

a) Reducción de alcoholes propargílicos

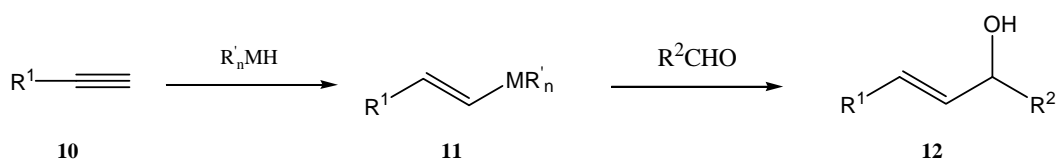
Es posible formar alcoholes alílicos a partir de alcoholes propargílicos, con el uso de sodio metálico en amoniaco o utilizando un catalizador de Lindlar. En general el hidruro de litio y aluminio (LAH) no reduce alquenos o alquinos, pero los alcoholes propargílicos son una excepción importante. La reducción de alcoholes propargílicos con LAH para formar (E)-alcoholes alílicos es un método clásico.⁶ Dentro de las ventajas que ofrece esta metodología se encuentran los tiempos de reacción cortos, así como la obtención de productos con buenos rendimientos; pero tiene la desventaja de una pobre selectividad del hidruro doble de litio y aluminio.

También es posible transformar un alcohol propargílico en un alcohol alílico (E)- y (Z)-trisustituido de una forma altamente estereoespecífica, mediante la formación de un compuesto de organosilicio (Esquema 2).⁷ De igual manera se llevaron a cabo estudios de acoplamiento cruzado con una serie de yoduros de arilo para formar los productos (E)-**9b**, en este caso los rendimientos no son tan altos, pero los productos se obtienen con alta estereoespecificidad.



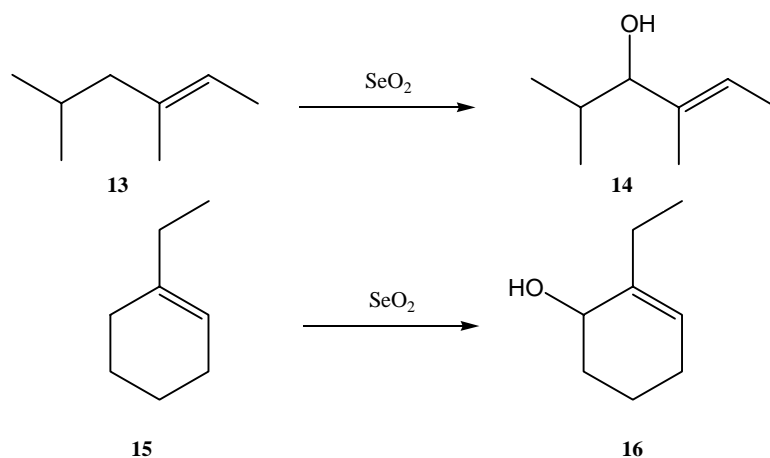
b) A partir de alquinos

También es conocido el acoplamiento de un alquino terminal a un aldehído, el cual se puede realizar por ataque nucleofílico de un acetiluro a un grupo carbonilo o utilizando un hidruro metálico. Se han reportado diferentes métodos para el acoplamiento de un alquino y un aldehído para generar selectivamente el alcohol alílico (**12**) utilizando un hidruro metálico (Esquema 3), ya sea por hidrozirconación,⁸ que es importante debido a que los reactivos de organozirconio reaccionan en condiciones suaves y al fácil acceso a los mismos, además de que en general se obtienen rendimientos altos del correspondiente alcohol, siendo catalizada con AgClO_4 o vía transmetalación con un compuesto de zinc; hidroaluminación o hidroboración,⁹ en las cuales el compuesto alquenilmetálico formado es usualmente convertido en el halogenuro correspondiente para posteriormente formar una especie organometálica más reactiva, debido a que estos compuestos presentan baja reactividad frente a compuestos carbonílicos.



c) Hidroxilación alílica

El tratamiento de compuestos olefinicos con dióxido de selenio introduce un grupo –OH en la posición alílica (Esquema 4).¹⁰ Hay evidencia de que el mecanismo de reacción procede por dos reacciones pericíclicas.¹¹ Esta reacción también se puede llevar a cabo con una cantidad catalítica de dióxido de selenio con hidroperóxido de tert-butilo o peróxido de hidrogeno.¹² Esta metodología se lleva a cabo fácilmente y con buenos rendimientos, en olefinas trisustituidas la oxidación ocurre del lado mas sustituido, siendo el grupo metileno el que se oxida mas fácilmente, posteriormente el metilo y finalmente el grupo metino; en olefinas cíclicas la oxidación ocurre dentro del anillo, además se obtienen apreciables cantidades de subproductos debido a transposiciones alílicas,¹³ las cuales también son causantes de que las olefinas terminales produzcan alcoholes primarios.

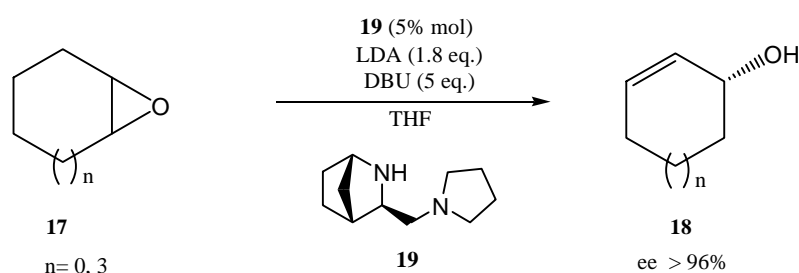


Esquema 4. Ejemplos de hidroxilación alílica con SeO₂.

d) A partir de epóxidos.

La transposición de epóxidos promovidos por una base, tales como *sec*-butil litio,¹⁴ yoduro de *tert*-butildimetilsilano,¹⁵ e iPr₂NLi-*t*-BuOK (LIDAKOR),¹⁶ provee un método conveniente para preparar alcoholes alílicos en altos rendimientos.¹⁷ Se sabe que el mecanismo de reacción procede vía β-eliminación *syn* en disolventes no polares,

aunque en las mismas condiciones, cuando la materia prima es un ciclopenteno, el mecanismo se lleva a cabo por una α -eliminación.¹⁸ Se utiliza un reactivo ópticamente activo sobre epóxidos aquirales y se forman alcoholes alílicos ópticamente activos.¹⁹³ En un estudio realizado por el profesor Södergren y colaboradores se utiliza una gran variedad de amiduros de litio quirales en cantidades catalíticas, con lo que obtienen alcoholes alílicos ópticamente activos vía transposición de epóxidos, a partir de epóxidos (Esquema 5).²⁰ En este estudio se encontró que si se hace reaccionar 5 % mol de la sal de litio de la amina **19** y LDA en exceso es posible obtener excesos enantioméricos mayores al 94 % con una gran variedad de epóxidos estudiados, en rendimientos del 60 % hasta un 95 %.



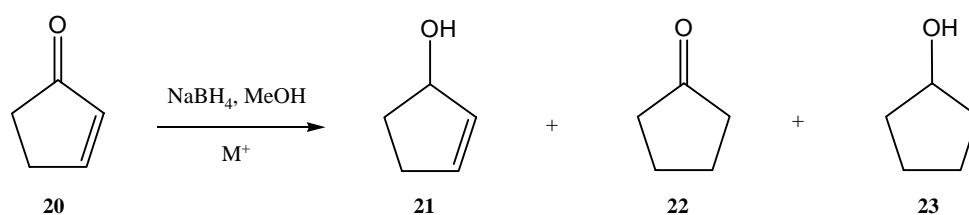
Esquema 5. Formación de alcoholes alílicos a partir de epóxidos.

En un estudio posterior realizado por los mismos investigadores,²¹ se describen modificaciones al catalizador, mejorando estos resultados; se reportan rendimientos mayores al 80 % y excesos enantioméricos no menores al 91 %.

e) Reducción de carbonilos α , β - insaturados.

La reducción selectiva de carbonilos α , β - insaturados con hidruros metálicos era un reto interesante para los investigadores, ya que cuando se intentaba sintetizar un alcohol alílico a partir de una cetona α , β - insaturada con este método, se obtenían en muchos de los casos mayoritariamente subproductos de reacción. Los mejores

resultados se tenían cuando se utilizaba hidruro de litio y aluminio en éter, con una proporción 85:15 del alcohol insaturado contra el saturado. En el caso de borohidruro de sodio se obtenía 100% de alcohol saturado.²² Posteriormente se informó un método para la conversión selectiva de cetonas α , β -insaturadas a alcoholes alílicos utilizando una mezcla de sales de lantánidos y borohidruro de sodio²³ (Esquema 6).



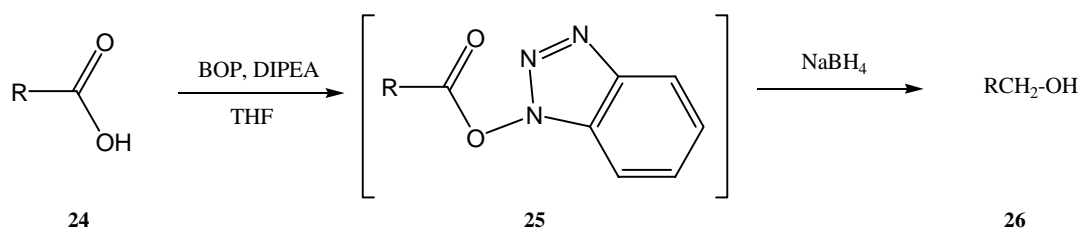
Esquema 6. Reducción de cetonas α , β -insaturadas con NaBH₄ y una sal metálica de lantánidos.

Los mejores resultados se obtenían con las sales de cerio, los rendimientos de formación de alcoholes alílicos llegaban a ser de hasta 99%. Con esta metodología es posible reducir enonas cíclicas o acíclicas a los alcoholes alílicos correspondientes con rendimientos altos, sin que se afecten diferentes grupos funcionales como ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, halogenuros de alquilo, acetales, epóxidos y compuestos nitro entre otros, además los tiempos de reacción son muy cortos y no se requiere atmósfera inerte o condiciones anhidras. Esta reacción ha sido utilizada comúnmente en la síntesis de una gran variedad de productos naturales.²⁴

f) Reducción de ésteres de 1-hidroxibenzotriazol.

Se sabe que los ácidos carboxílicos reaccionan rápidamente con el reactivo BOP y DIPEA en DMF para formar ésteres de HOBt, estos intermediarios reactivos se acoplan fácilmente con aminas para formar enlaces peptídicos. Tomando en cuenta esto,

se realizó un estudio de reducción de ésteres de HOBt con borohidruro de sodio para formar alcoholes primarios²⁵ (Esquema 7). Este estudio se realizó con diferentes tipos de ácidos carboxílicos, de los cuales solo uno de los casos se trataba de un ácido α , β -insaturado, el ácido cinámico, del cual se obtiene en principio mediante esta reducción el alcohol cinámico, en este caso el rendimiento de reacción informado es del 90 % con una proporción 82:18 del alcohol insaturado contra el saturado, es decir que el producto mayoritario fue el alcohol alílico esperado, pero también se formó 3-fenilpropanol debido a la reducción 1-4. La mayor ventaja de este procedimiento es su simplicidad, las reacciones se llevan a cabo en tiempos muy cortos y la purificación es simple, además que no es necesario utilizar disolventes anhidros debido a la relativa estabilidad de los ésteres de HOBt a la hidrólisis.



Esquema 7. Formación de alcoholes alílicos por reducción de ésteres de 1-hidroxibenzotriazol.

OBJETIVOS

- Llevar a cabo la reducción de ácidos carboxílicos α , β - insaturados para obtener alcoholes alílicos, mediante la activación del grupo carboxilo utilizando ésteres de 1-hidroxibenzotriazol.
- Utilizar un agente reductor moderado que sea selectivo para algunos grupos funcionales y que a la vez permita la reducción de los ésteres de 1-hidroxibenzotriazol.
- Realizar los estudios necesarios para lograr la transformación deseada con altos rendimientos.
- Llevar a cabo la reacción propuesta empleando materias primas de diversa naturaleza.
- Llevar a cabo la formación de alcoholes propargílicos mediante la reducción de ácidos propínicos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es ampliamente conocido que la diciclohexilcarbodiimida (DCC) ha sido utilizada para esterificar ácidos carboxílicos, así como también el mecanismo por el cual ocurre dicha reacción, facilitando la adición nucleofílica de un grupo hidroxilo para dar lugar al correspondiente éster. También es posible acoplar aminoácidos por este método, pero se tienen algunos inconvenientes con esta reacción, principalmente problemas de epimerización y la formación de N-acilureas. Para resolver estos problemas se utilizó 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Se encontró que al agregarlo al sistema de reacción la velocidad de reacción aumentaba, además se evitaba la epimerización de los centros quirales presentes en el péptido, además de la formación de N-acilureas. Esta reacción procede por la formación de ésteres de 1-hidroxibenzotriazol, los cuales reaccionan con el grupo amino de un segundo aminoácido para formar el producto de acoplamiento. También se sabe que se forman las especies **I** y **II** como intermediarios de reacción (Figura 1).

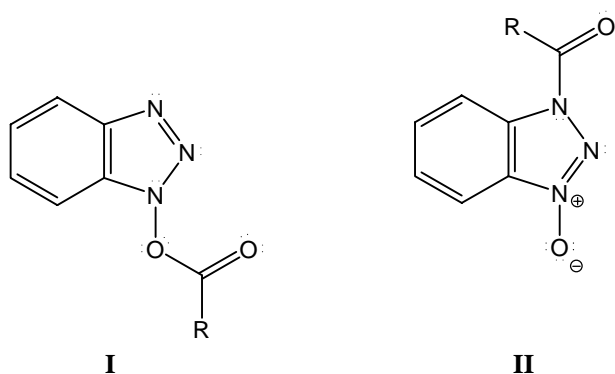


Figura 1

Se puede observar que la base de estas metodologías es la formación de un intermediario reactivo, el cual se hace reaccionar posteriormente con un nucleófilo, formándose así el producto deseado. Usualmente esta metodología se emplea para la

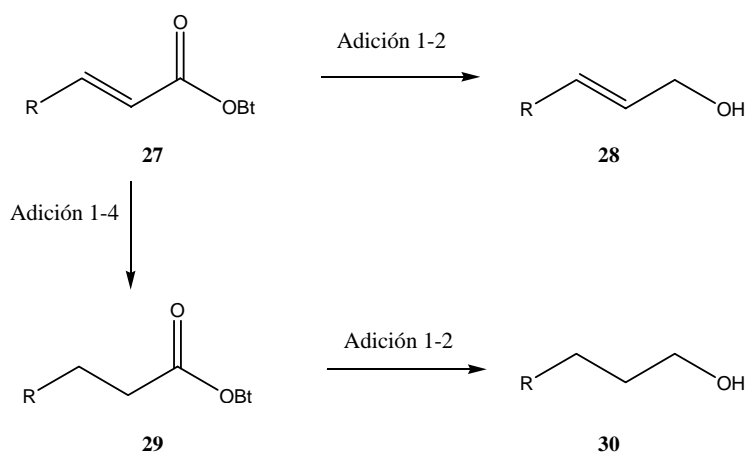
formación del enlace peptídico, por lo cual el nucleófilo con el cual se trabaja es el grupo amino de un aminoácido.

Por otra parte, existen una gran cantidad de agentes reductores empleados en química orgánica, los más usados comúnmente son el borohidruro de sodio y el hidruro de litio y aluminio. Se conoce que el primero de ellos es menos reactivo que el segundo, lo cual lo hace un reactivo selectivo, es posible utilizar borohidruro de sodio para reducir aldehídos y cetonas en la presencia de epóxidos, ésteres, lactonas, ácidos, nitrilos y grupos nitro. Debido a que el borohidruro de sodio no puede reducir ácidos carboxílicos, es necesario activar el grupo carboxilo para que se lleve a cabo la reducción, por lo que podemos utilizar las metodologías que normalmente se utilizan para la formación del enlace peptídico y ésteres que se comentaron anteriormente y aplicarlas en la reducción de ácidos carboxílicos, es decir, podemos hacer reaccionar un ácido carboxílico con DCC para activar el grupo carboxilo, junto con HOBt para evitar la formación de N-acilureas y hacer mas eficiente la reacción, obteniendo así los derivados reactivos de benzotriazol.

Una vez obtenidos los ésteres de benzotriazol (I y II) se pueden hacer reaccionar con un hidruro, de forma que si se lleva a cabo la reducción se obtiene un alcohol primario, además de esto, se puede utilizar un ácido α, β - insaturado como materia prima, de manera que sería posible obtener un alcohol alílico terminal. En principio se puede utilizar borohidruro de sodio, ya que como se sabe es un reactivo selectivo, por lo cual se podría pensar en llevar a cabo dicha reacción sin afectar otros grupos funcionales, lo cual es de utilidad en síntesis orgánica.

Uno de los problemas principales que se presenta en la reducción de carbonilos α, β - insaturados con hidruros, si se desea llegar al alcohol alílico, es la reducción del doble enlace además del grupo carbonilo, obteniéndose mayoritariamente el respectivo

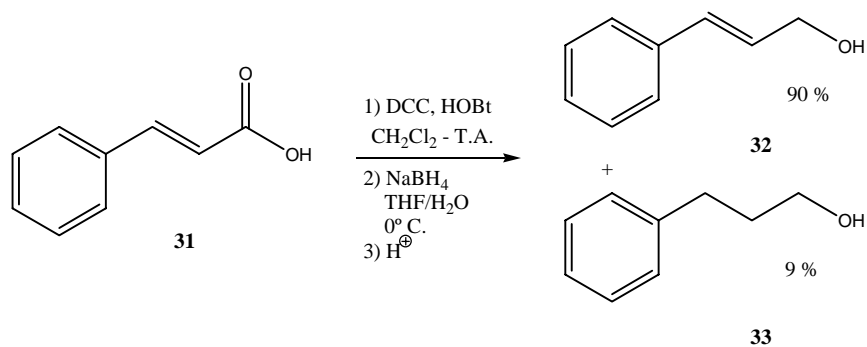
alcohol saturado y no el alcohol alílico deseado. Esto sucede debido a que ocurre primero la adición 1-4 y posteriormente la adición 1-2 del hidruro al sistema conjugado (Esquema 8). Por lo cual se deberán buscar las condiciones de reacción adecuadas para obtener mayoritariamente el alcohol alílico.



Esquema 8. Adición 1-2 y 1-4 de hidruros a ésteres de 1-hidroxibenzotriazol.

En un estudio realizado previamente por el grupo del laboratorio, se demostró que es posible llevar a cabo la activación de ácidos carboxílicos de diferente naturaleza utilizando EDC (clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida) o DCC y HOBt, formando de esta manera los ésteres de 1-hidroxibenzotriazol para su posterior reducción utilizando borohidruro de sodio y agua para obtener el alcohol correspondiente.

Posteriormente se realizó la reducción del ácido *trans*-cinámico (**31**) utilizando el mismo procedimiento (Esquema 9). El crudo de dicha reacción se analizó por RMN ^1H para observar la relación de los productos formados. Se obtiene así un rendimiento de 90 % para el alcohol **32** y de 9 % para el alcohol **33**.



Esquema 9. Reducción de ácido cinámico.

Posteriormente, tomando como base esta reacción se trabajó en otras condiciones buscando aumentar la proporción de alcohol alílico con respecto al alcohol saturado, el cambio principal que se realizó fue el agregar CeCl₃ de manera similar a lo que se aplica en la reducción de cetonas cíclicas conjugadas,^{23,24} se buscó aumentar de esta manera la adición 1,2 de hidruro en comparación a la 1,4. Los resultados mas representativos se muestran en la tabla 1.

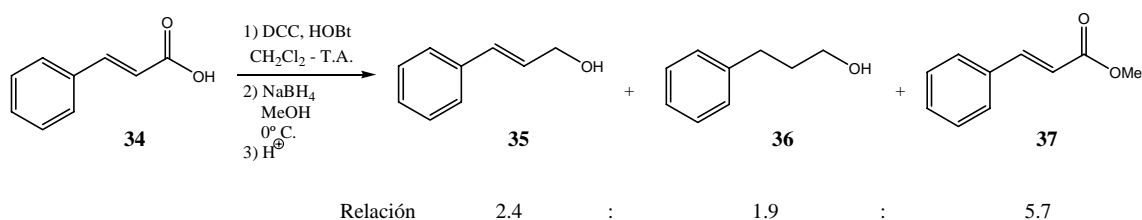
Tabla 1. Reducción de ácido cinámico con NaBH₄ con diferentes condiciones de reacción.

	CeCl ₃	Disolvente	Temperatura	Proporción
1	-	CH ₂ Cl ₂ -THF- H ₂ O	0°C	91:9
2	-	CH ₂ Cl ₂ -THF- H ₂ O	TA	87:13
3	1 eq	CH ₂ Cl ₂ -THF- H ₂ O	0°C	94:6
4	2 eq	CH ₂ Cl ₂ -THF- H ₂ O	0°C	91:9

5	1 eq	CH ₂ Cl ₂ -THF- H ₂ O	TA	90:10
6	1 eq	CH ₂ Cl ₂ -THF- MeOH	0°C	94:6
7	1 eq	CH ₂ Cl ₂ -MeOH	0°C	29:71 ^a
8	0.2 eq	CH ₂ Cl ₂ -THF- H ₂ O	0°C	95:5

^a Proporción de alcohol alílico con respecto a éster metílico

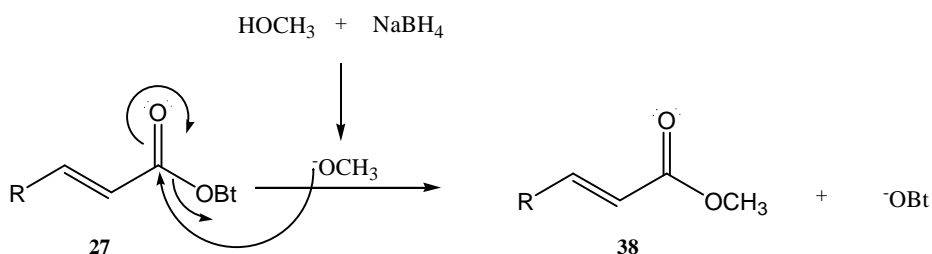
De los resultados enlistados en tabla 1, bajo las diferentes condiciones de reacción, se puede concluir que el empleo de CeCl₃ no ofrece una variación importante en la relación de los productos de reacción, en comparación con los resultados que se tienen en ausencia de este reactivo, aunque hay que hacer notar que se obtienen resultados favorables. De estos resultados se puede resaltar que si el paso de reducción se lleva a cabo en metanol se obtiene mayoritariamente el éster metílico del ácido cinámico, obteniéndose así tres productos (Esquema 22). Además se observa que el mejor resultado se obtiene cuando se utilizan 0.2 eq de CeCl₃, aumentando la proporción del alcohol alílico en un 5 %.



Esquema 10. Reducción de ácido cinámico en metanol.

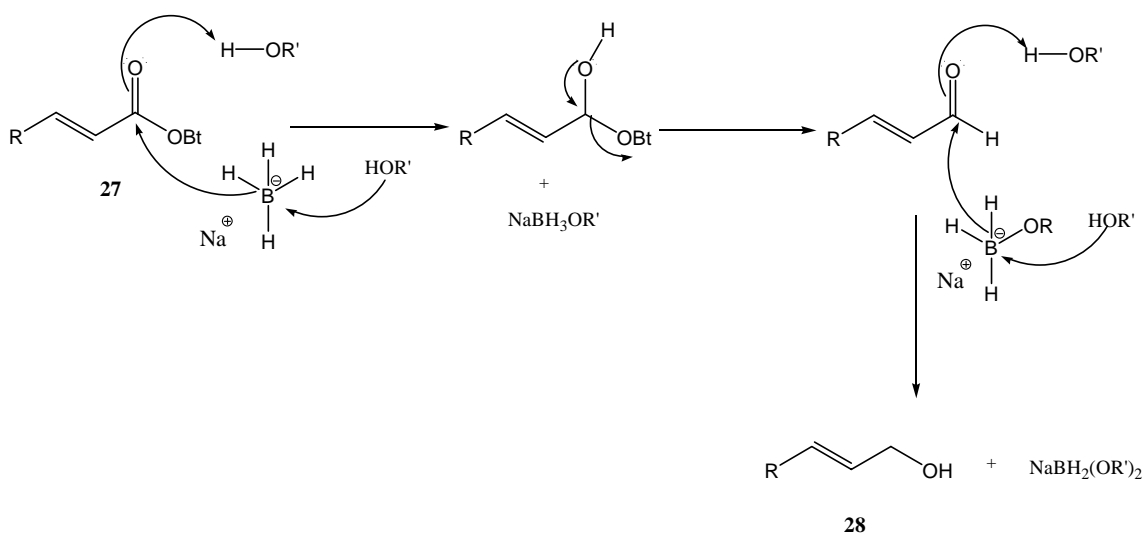
Se han realizado diversos estudios para determinar el mecanismo de reducción de carbonilos con NaBH₄ en disolventes próticos, algunos de estos proponen un ataque

intermolecular no cíclico denominado “*push-pull*”,^{26,27} que involucra a dos moléculas de disolvente durante el paso lento de la reacción. En el presente trabajo se observó que el disolvente prótico interviene directamente en la reacción, ya que si la reducción se realiza en ausencia de este disolvente la reacción no procede, hasta que sea agregado; también se observó que si la reducción de los correspondientes ésteres de benzotriazol (29) se lleva a cabo solamente en metanol se obtiene mayoritariamente el éster metílico respectivo (39), lo cual significa que la reacción ácido-base entre metanol y borohidruro de sodio es más rápida que el ataque del hidruro al grupo carbonilo (Esquema 12).



Esquema 11. Reducción de ésteres de benzotriazol en metanol.

Con base en estas observaciones y datos descritos en la literatura química se propone un mecanismo de reacción para la reducción de los ésteres de benzotriazol (Esquema 13).



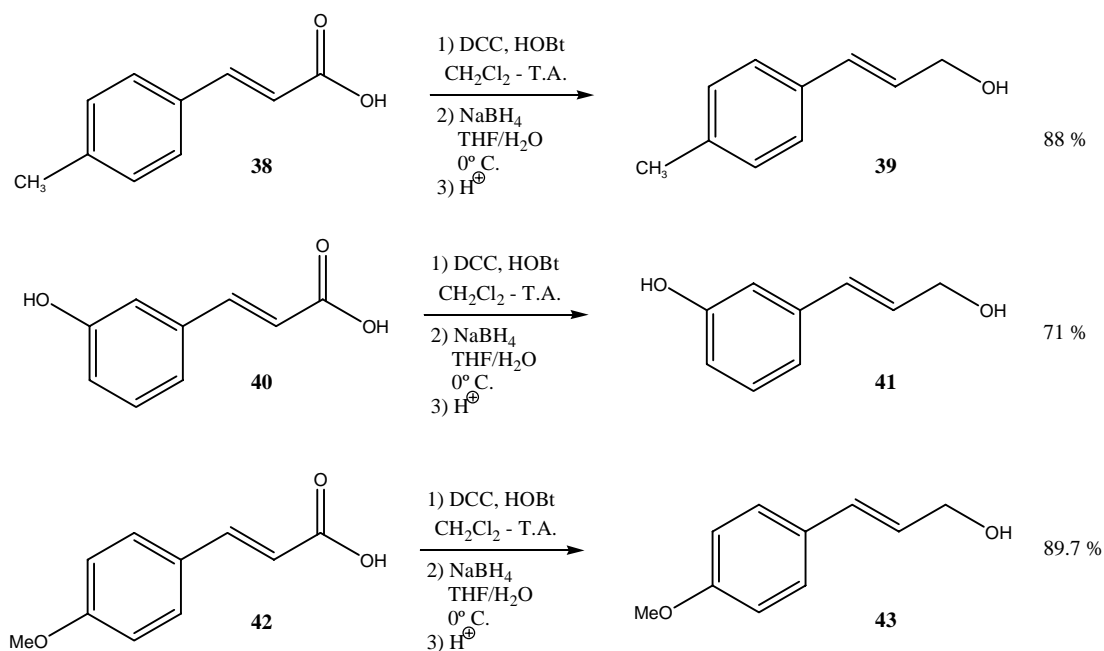
Esquema 12. Reducción de ésteres de benzotriazol con NaBH₄.

Con los resultados aquí presentados es claro que se mejoran los rendimientos reportados para la reducción de ésteres de HOBt, formados con el reactivo BOP y DIPEA en DMF (Esquema 17), en la cual se informa una proporción 82:18 del alcohol cinámico contra 3-fenilpropanol. Se había mencionado con anterioridad que la mayor ventaja de este procedimiento es su simplicidad, las reacciones se llevan a cabo en tiempos muy cortos y la purificación es relativamente simple, además de que no es necesario utilizar disolventes anhidros debido a la relativa estabilidad de los ésteres de HOBt a la hidrólisis. Con el procedimiento que aquí se describe se tienen las mismas ventajas que este método; su simplicidad, las reacciones necesitan tiempos muy cortos para llevarse a cabo, la purificación es relativamente simple y tampoco es necesario utilizar disolventes anhidros. Cuando se realiza la reacción empleando el reactivo BOP se tiene la desventaja que se forma HMPA que es un compuesto carcinógeno y que debe ser manejado con precaución, además se forma en la misma cantidad con respecto al producto. Esta reacción se efectuó tal y como se describe en la literatura y la relación que se obtiene es 71:29 de los alcoholes **35** y **36** respectivamente, la cual es diferente a la informada por el profesor McGearry,²⁹ además se tuvieron dificultades para aislar los productos de reacción.

Posteriormente, se prosiguió a probar las metodologías ya establecidas con una serie de ácidos carboxílicos α,β -insaturados de diferente naturaleza para determinar en mayor medida el alcance de la reacción estudiada. Básicamente se trabajó con las condiciones de reacción ya mencionadas en el inciso 1 y 8 de la tabla 1. El primer paso fue trabajar con compuestos estructuralmente similares al ácido cinámico, pero con la diferencia de tener diferentes sustituyentes en el anillo aromático (Esquema 14).

En primera instancia se trabajó con el ácido 4-metilcinámico (**38**), la reducción de los correspondientes ésteres de benzotriazol se llevó a cabo bajo tres condiciones de reacción diferentes, en THF sin agregar CeCl₃, en metanol con CeCl₃ y en THF con CeCl₃. Se llevó a cabo la reducción en metanol y se confirmó que la reducción en metanol no es viable debido a que el éster metílico es el producto mayoritario, en este caso la formación del alcohol alílico y el éster se encuentran en una relación 36.5:63.5.

Se aplicaron las metodologías de reducción en ausencia y presencia de CeCl₃, utilizando el ácido 4-metilcinámico (**38**), para determinar si existía alguna diferencia cuando se tiene un sustituyente en el anillo aromático. Cuando se realiza la reducción en ausencia de la sal de cerio, se determinó que el alcohol alílico y el saturado se encuentran en proporción 94:6, respectivamente, en cambio cuando se agregó CeCl₃ a la reacción se obtiene una relación de 87:13. De esta manera, se observa que cuando se agrega CeCl₃ hay una disminución de alcohol alílico con respecto al alcohol saturado, en comparación a lo que se obtiene cuando no se agrega este reactivo. Esto es completamente diferente a lo que se había observado en la reducción de ácido cinámico, por lo cual se concluye que si se tiene un sustituyente en el anillo aromático, éste puede influir directamente en los resultados.



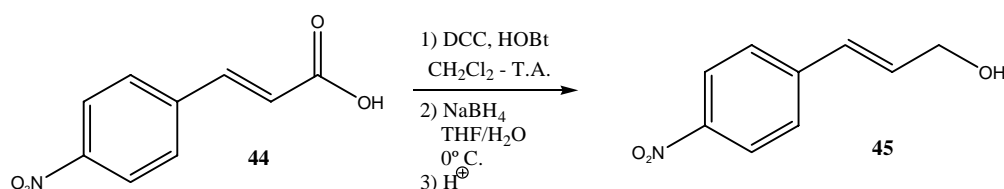
Esquema 13. Síntesis de los alcoholes alílicos con anillo aromático como sustituyente.

En el estudio de reducción del ácido 3-hidroxicinámico (**40**) se observó que cuando se realiza la reducción sin CeCl_3 , se obtiene una relación 91:9 (producto:subproducto) en cambio cuando se agregó CeCl_3 a la reacción se obtiene una relación de 85:15 de estos mismos productos.

En la reducción del ácido 4-metoxicinámico (**42**) se observó que cuando se realiza la reducción sin cerio se obtiene una relación 95:5, obteniendo como producto mayoritario el alcohol alílico correspondiente, cuando se realiza la reacción en presencia de CeCl_3 se obtiene una relación de 87:13 de estos mismos productos. Con estos resultados se concluye, caso contrario a lo que sucedía con el ácido cinámico, que si se tiene un grupo electrodonador en el anillo aromático, cuando se realiza la reducción en presencia de CeCl_3 disminuye la proporción de alcohol alílico en comparación cuando se realiza la reducción en ausencia de este reactivo.

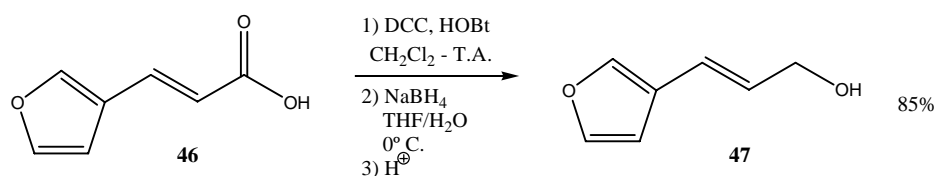
Con estos estudios, se tiene el conocimiento de la relación de los productos de reacción cuando en el anillo aromático se tiene como sustituyente un grupo

electrodonador, por lo cual se decidió realizar dicha reacción con una materia prima que tuviera en el anillo aromático un grupo electroattractor como sustituyente. Para esto se llevó a cabo la reducción del ácido 4-nitrocínámico **44** (Esquema 14), el cual se obtuvo a partir del alcohol 4-nitrocínámico. Primero se llevó a cabo la reacción en ausencia de CeCl_3 . Se observó por ^1H RMN la formación de al menos tres productos de reacción, de entre los cuales se determinó que el alcohol **45** se encontraba en una relación 76:24 con respecto al alcohol saturado. En la reducción del mismo ácido utilizando CeCl_3 se obtiene una proporción de 83:17 de los mismos productos de reacción.



Esquema 14. Síntesis de 3-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ol.

En este caso, se puede determinar que de forma contraria a lo que sucede cuando se tiene un grupo electrodonador en el anillo aromático, si se tiene un grupo electroattractor cuando se realiza la reducción en presencia de CeCl_3 , aumenta la proporción de alcohol alílico en comparación cuando se realiza la reducción en ausencia de este reactivo. El siguiente paso fue estudiar el método de reducción, pero ahora con un ácido que tuviera otro tipo de anillo aromático como sustituyente, para esto se utilizó el ácido 3-furanacrílico (**46**) (Esquema 15).

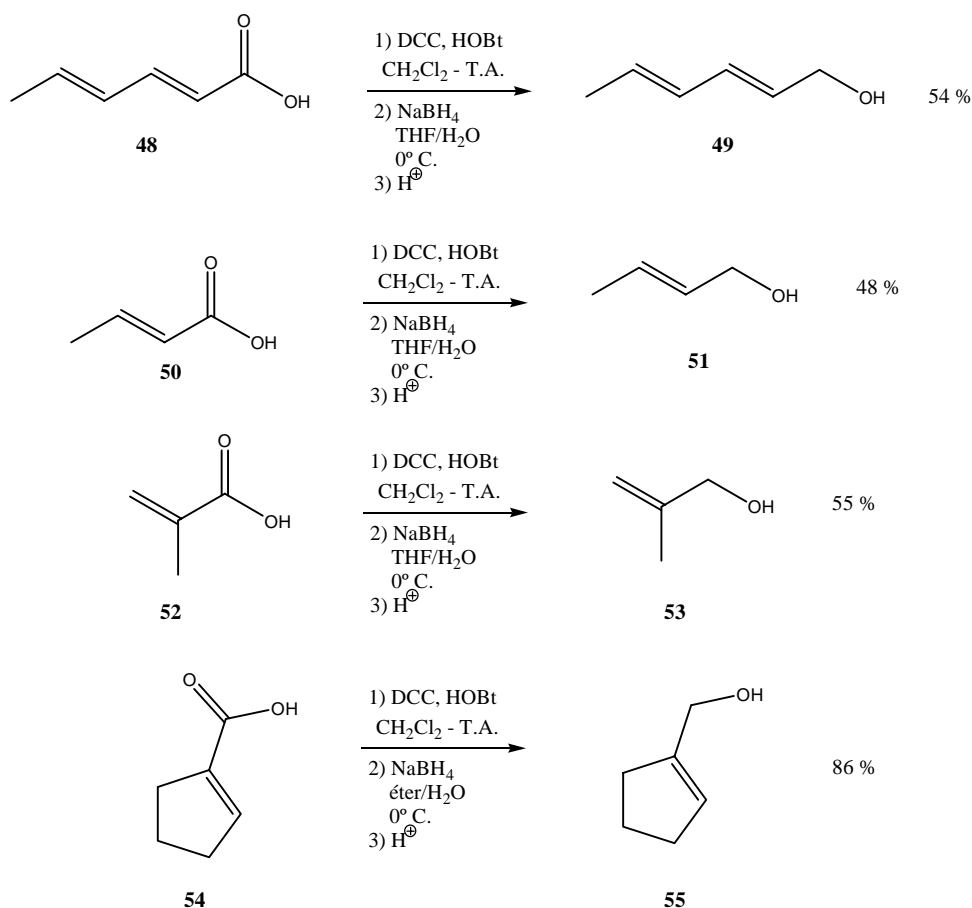


Esquema 15. Síntesis de 3-furan-3-il-2-propen-1-ol.

De igual manera a los casos anteriormente estudiados, la reducción se llevó a cabo en ausencia y presencia de CeCl_3 . En el primer caso la relación de los productos de reacción es de 94:6 y en el segundo caso la relación de estos productos es 80:20, siendo el alcohol alílico el producto mayoritario en ambos casos, lo cual concuerda en cierta forma con lo que se había observado, ya que a pesar de que este anillo aromático no tiene ningún sustituyente, sabemos que la presencia de un heteroátomo en este tipo de anillos cambia la reactividad con respecto a benceno

Posteriormente se utilizaron una serie de ácidos α,β -insaturados, en los cuales se tiene como sustituyente una cadena alifática (Esquema 16).

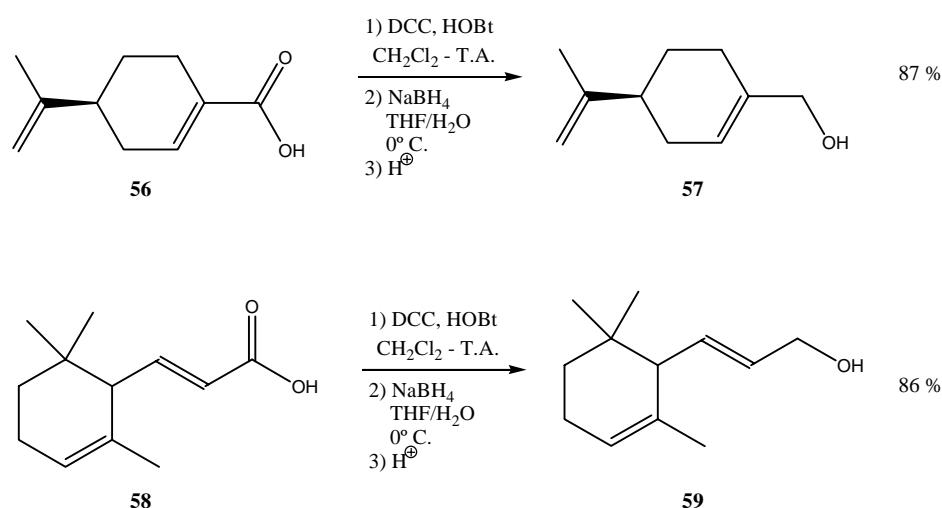
El primer caso es el ácido sórbico (**50**) el cual fue obtenido a partir de sorbato de etilo. Se observó en la reducción de este compuesto que el alcohol alílico (**49**) fue aislado como único producto de la reacción en la cual no se utiliza cerio, con un rendimiento del 54%. Para el caso de reducción del ácido crotonico (**50**) se identificó por ^1H RMN la presencia de alcohol crotonílico (**51**) y butanol. Se determinó una relación de 34:66 de los mismos, aunque en rendimiento relativamente bajo, debido posiblemente a la solubilidad de los productos en fase acuosa, por lo cual se llevó a cabo la cuantificación del crudo de reacción por cromatografía de gases, con lo que se obtuvo ahora una relación aproximada de 48:52.



Esquema 16. Síntesis de los alcoholes alílicos 49, 51, 53, 55.

La siguiente materia prima utilizada fue el ácido metacrílico (**52**) y de igual manera, los productos de reacción fueron estudiados por cromatografía de gases, en este caso la relación de los alcoholes 2-metil-2-propen-1-ol (**53**) e isobutanol fue de 55:45 aproximadamente, aunque en este caso se observa la presencia de ácido que no reaccionó. Finalmente se estudió la reducción del ácido 1-ciclopenten-1-carboxílico (**54**), debido a la volatilidad de los productos de reacción no fue posible trabajar adecuadamente los mismos, por lo cual no se logró realizar un estudio adecuado por ^1H RMN, aunque se pueden observar las señales características de ciclopentenilmetanol en δ 5.6 para el metino de la doble ligadura y en δ 4.2 para el metileno base de oxígeno, como producto principal de reacción. Debido a esto se realizó un estudio por cromatografía de gases, se encontró que los alcoholes ciclopentenilmetanol (**55**) y ciclopentilmetanol se encuentran en una proporción 86:14 respectivamente.

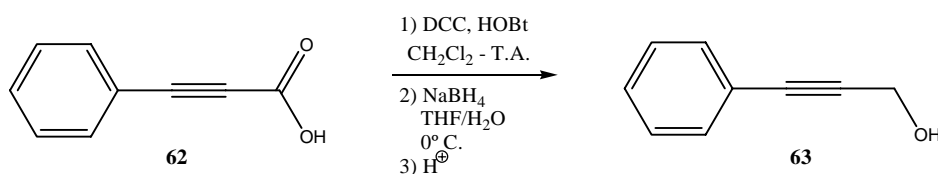
El siguiente paso fue utilizar ácidos insaturados con una estructura de mayor tamaño, debido a que sería mas fácil aislar los productos de reacción (Esquema 17). Primero se utilizó el ácido (S)-perílico (**56**), nuevamente se probó la reacción de reducción en presencia y ausencia de CeCl_3 , los mejores resultados se obtienen en ausencia de este mismo, obteniéndose así una relación de 96:4 para los alcoholes (4-isopropenil-1-ciclohexenil)-metanol (**57**) y (4-isopropenil-ciclohexil)-metanol respectivamente. La siguiente materia prima que se empleó fue el ácido 3-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexenil)-acrílico (**58**), el cual se obtuvo a partir de α -ionona, en este caso se observa que el alcohol 3-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexenil)-2-propen-1-ol (**61**) y el correspondiente alcohol saturado se forman en una proporción 96:4 respectivamente.



Esquema 17. Síntesis de los alcoholes alílicos con cadena alifática.

Con estos últimos resultados se puede proponer que cuando se realiza la reacción de reducción estudiada en el presente trabajo, utilizando como materia prima un ácido carboxílico α,β -insaturado con un sustituyente alifático, se obtiene el correspondiente alcohol alílico con buenos rendimientos, siempre y cuando éste tenga un volumen considerable y mientras mas pequeño sea dicho sustituyente, mayor será la proporción del correspondiente alcohol saturado.

Finalmente se estudió la reacción de reducción utilizando como materia prima ácido fenilpropínico (**60**), pretendiendo formar en esta ocasión un alcohol propargílico en lugar de un alcohol alílico (Esquema 18). De igual manera que en casos anteriores se probaron las reacciones en ausencia y presencia de CeCl_3 . Se obtiene en ambos casos una mezcla compleja de productos; se lleva a cabo la reducción de la triple ligadura formándose así la doble ligadura *cis* y la doble ligadura con configuración *trans*, es decir los alcoholes *cis*- y *trans*-cinamílicos.



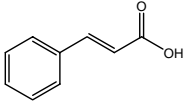
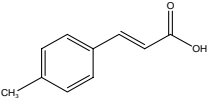
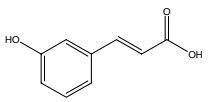
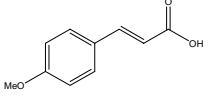
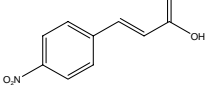
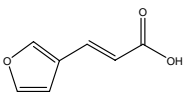
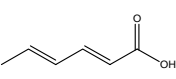
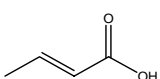
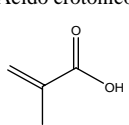
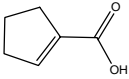
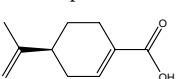
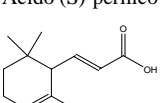
Esquema 18. Síntesis de 3-fenil-1-propinol.

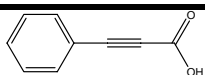
Los mejores se lograron, al igual que con la reducción del ácido cinámico, utilizando CeCl_3 , obteniendo 80% de rendimiento, aunque al igual que en la reducción de dicho compuesto no se observa una variación considerable en los mismos. Este resultado es interesante debido a que es posible formar alcoholes propargílicos con buenos rendimientos ya que el borohidruro de sodio no es capaz de reducir estos compuestos, contrario a lo que sucede con LiAlH_4 .

Por último, se muestran en la siguiente tabla los resultados obtenidos para los compuestos que se emplearon en el presente trabajo.

Tabla 2. Resultados obtenidos

Ácido (Materia prima)	Relación de productos (Alcohol insaturado:saturado)		Rendimiento Global (Alcohol insaturado:saturado)	
	Sin	Con	Sin CeCl_3	Con

	CeCl ₃	CeCl ₃	CeCl ₃	CeCl ₃
	91:9	95:5	90:9 %	94:5 %
Ácido cinámico				
	94:6	87:13	88.4:5.6 %	81.8: 12.2 %
Ácido metilcinámico				
	91:9	85:15	71:7 %	66.3:11.7 %
Ácido 3-hidroxicinámico				
	95:5	87:13	89.7:4.7 %	82.7:12.4 %
Ácido 4-metoxicinámico				
	76:24	83:17	55.1:17.4 %	60:12.3 %
Ácido 4-nitrocinámico				
	94:6	80:20	85:5.4 %	7.2:1.8 %
Ácido 3-furanacrílico				
	100:0	-	54:0 % ^b	-
Ácido sórbico				
	48:52	-	48:52 % ^b	-
Ácido crotónico				
	55:45	-	50:41 % ^b	-
Ácido metacrílico				
	86:14	-	86:14 % ^b	-
Ácido 1-ciclopentencarboxílico				
	96:4	90:10	87:3.6 %	81.9:9.1 %
Ácido (S)-perílico				
	96:4	-	86:3.6 %	-
Ácido 3-(2,6,6-trimetil-2-ciclohexenil)-acrílico				



Ácido fenilpropínico

82:18

86:14

76.3:16.7%

80:13 %^c

^a Las condiciones empleadas fueron CH₂Cl₂-THF-H₂O

^b Estos resultados se obtuvieron por HPLC

^c La relación alcohol propínico: alcohol alílico y alcohol saturado

CONCLUSIONES

- La reducción de ácidos carboxílicos α , β -insaturados utilizando DCC, HOBt y NaBH_4 para formar alcoholes alílicos se lleva a cabo con buenos rendimientos.
- El uso de HOBt ayuda a inhibir la formación de acilureas así como también es útil como precursor de los ésteres de benzotriazol, los cuales son intermediarios en la formación de alcoholes alílicos.
- Se obtuvieron mejores resultados a los que han sido informados en la literatura, además de que los productos de reacción se encuentran libres de compuestos carcinógenos.
- El empleo de CeCl_3 no ayuda a favorecer, en la mayoría de los casos la formación de alcoholes alílicos con respecto a la metodología propuesta originalmente, bajo las condiciones de reacción empleadas.
- La reacción puede llevarse a cabo con materias primas de diversa naturaleza, tal como ácidos insaturados con anillos aromáticos con diferentes sustituyentes o con grupos alifáticos, obteniendo en la mayoría de los casos buenos rendimientos.
- Si se hace reaccionar un ácido cinámico con algún sustituyente en el anillo se obtienen diferentes proporciones de los alcoholes alílico y saturado, dependiendo de la naturaleza del mismo.
- También es posible llevar a cabo la reducción de ácidos propiolicos utilizando DCC, HOBt y NaBH_4 obteniendo así alcoholes propargílicos con buenos rendimientos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- a) Corey, E.J.; Lee, D.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026. b) Donde, Y.; Overman, L.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2933.
- 2.- a) Williams, I. D.; Pedersen, S.F.; Sharpless, K.B.; Lippard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6430. b) Guo, H.-C.; Shi, X.-Y.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *69*, 2042.
- 3.- Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140.
- 4.- a) Trost, B.M.; VanVranken, D.L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.
- 5.- a) Takaya, H.; Otha, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
- 6.- a) Zamboni, R.; Milette, S.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4899. b) Trost, B.M.; Lee, D.C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2271. c) Wilson, S.R.; Zucker, P.A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4682.
- 7.- a) Borden, W.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *102*, 4898. b) Grant, B.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 968.
- 8.- Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5197.
- 9.- a) Brown, H.C.; Bowman, D.H.; Misumi, S.; Unni, M.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4531. b) Zweifel, G.; Whitney, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2753.
- 10.- Rabjohn, N. *Org. React.* **1976**, *24*, 261.
- 11.- a) Arigoni, D.; Vasella, A.; Sharpless, K.B.; Jensen, H.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7917. b) Woggon, W.; Ruther, F.; Egli, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 706.
- 12.- Umbreit, M.A.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.
- 13.- Warpehoski, M.A.; Chabaud, B.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2897.
- 14.- Doris, E.; Dechoux, L.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7943.
- 15.- Detty, M. R. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 924.
- 16.- a) Mordini, A.; Ben Rayana, E.; Margot, C. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2401.

- 17.- a) Smith, J. G. *Synthesis*, **1984**, 629. b) Appar, M. *Org. React.*, **1983**, 29, 345.
- 18.- a) Thummel, R.P.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2064. b) Morgan, K.M.; Gronert, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1461.
- 19.- Su, H., Walder, L.; Zhang, Z.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 1073.
- 20.- Södergren, M.J.; Bertilsson, K.; Andersson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6610.
- 21.- Södergren, M.J.; Bertilsson, K.; Andersson, G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1567.
- 226.- Brown, H.C.; Hess, H.M. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2206.
- 23.- a) Luche, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226. b) Gemal, A.L.; Luche, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.
- 24.- a) Matsuura, T.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4805. b) Paquette, L.A.; Meister, P.G.; Friedrich, D.; Sauer, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 49. c) White, D.J.; Shin, H.; Kim, T.-S.; Cutshall, N.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2404.
- 25.- McGear, R.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 3319.
- 26.- Wigfield, D.C.; Gowland, F.W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1108.
- 27.- 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.
- 28.- Smith, M.B. *Organic Syntheses*, segunda edición, **2002**, Mc Graw-Hill.