

# RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1 Introducción

Teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en el Capítulo 1, en cuanto a la importancia del desarrollo de nuevos sistemas reactivos basados en el empleo de metales de transición nanoparticulados, y en virtud de los objetivos propuestos para el presente trabajo, se consideró de interés llevar a cabo un estudio comparativo sobre la aplicación de nanopartículas de hierro y de cobre como catalizadores en diferentes transformaciones de gran importancia en síntesis orgánica, en particular en reacciones de reducción y de acoplamiento (formación de enlaces C-C y C-heteroátomo).

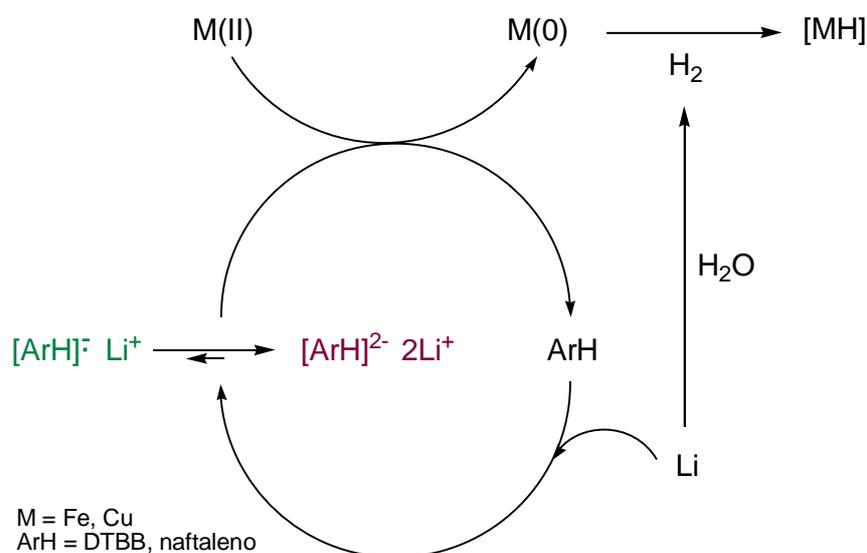
### 3.2 Preparación de nanopartículas de hierro y cobre

Las nanopartículas de hierro y de cobre utilizadas en el presente trabajo de Tesis fueron preparadas por reducción *in situ* de las correspondientes sales metálicas (cloruros) hidratadas o anhidras, con un exceso de litio en polvo y una cantidad catalítica de un areno (DTBB o naftaleno) como transportador de electrones.

Para los estudios sobre reacciones de reducción se utilizaron los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), mientras que para las reacciones de acoplamiento se emplearon sistemas análogos a los anteriores pero conformados por las sales metálicas anhidras correspondientes. En todos los casos se utilizó tetrahidrofurano (THF) como solvente.

La generación de las nanopartículas de hierro y de cobre a partir de los sistemas reactivos mencionados podría describirse tal como se muestra en el

**Esquema 3.1.** En primer lugar, a través de una transferencia electrónica del litio al areno (ArH), se produce la formación del anión radical ( $\text{ArH}^{\cdot-} \text{Li}^+$ ) o del dianión ( $\text{ArH}^{2-} 2\text{Li}^+$ ) correspondiente. La formación de una u otra especie iónica puede observarse claramente en forma visual debido a que el anión radical presenta una coloración verde intensa mientras que el dianión es de color rojo tinto. Tal como se mencionara en el Capítulo 1, la transferencia de electrones por parte de estas especies hacia un receptor presente en el medio es un proceso muy veloz ( $10^6 - 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). En nuestro caso, estos receptores son las sales metálicas correspondientes ( $\text{FeCl}_2$  o  $\text{CuCl}_2$ , hidratadas o anhidras) cuya rápida reducción lleva a la formación de nanopartículas de  $\text{Fe}(0)$  y de  $\text{Cu}(0)$  respectivamente, de simetría esférica y con una estrecha dispersión de tamaños (ver apartado 3.2.1). En los casos en los que se utilizaron las sales hidratadas de cobre o de hierro, las nanopartículas generadas podrían adsorber el hidrógeno formado por reacción del litio en exceso presente en el medio, con el agua de cristalización liberada de las sales metálicas, dando lugar a las reacciones de reducción de los grupos funcionales estudiados a través de procesos similares a una hidrogenación catalítica, o bien involucrando la participación de hidruros metálicos.



**Esquema 3.1**

### 3.2.1 Caracterización de las nanopartículas de hierro y de cobre

La caracterización de las nanopartículas de hierro y de cobre obtenidas a través del procedimiento mencionado en el punto anterior, se llevó a cabo mediante el empleo de diferentes técnicas analíticas (TEM, EDX, XRD, XPS). En este Capítulo se

han incluido algunos de los espectros y difractogramas obtenidos, con la finalidad de ilustrar la discusión de resultados y facilitar el análisis al lector; en el Capítulo 5 (Parte Experimental) se presentan estos resultados en forma completa.

### 3.2.2 Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) y Energía Dispersiva de Rayos X (EDX)

El análisis por Microscopía de Transmisión Electrónica (TEM) permitió observar la formación de nanopartículas de hierro y de cobre de simetría esférica con tamaños comprendidos entre 1.0 nm y 10.0 nm para el caso del hierro, presentando un 75% de las partículas un tamaño inferior a los 3.0 nm. Por su parte, las nanopartículas de cobre presentaron tamaños comprendidos entre 1.0 nm y 12.0 nm, resultando un 75% de las mismas, inferiores a los 3.5 nm. En ambos casos los tamaños fueron determinados midiendo los diámetros de 200 nanopartículas seleccionadas al azar sobre las micrografías TEM correspondientes a cada muestra (**Figuras 3.1 y 3.2**).

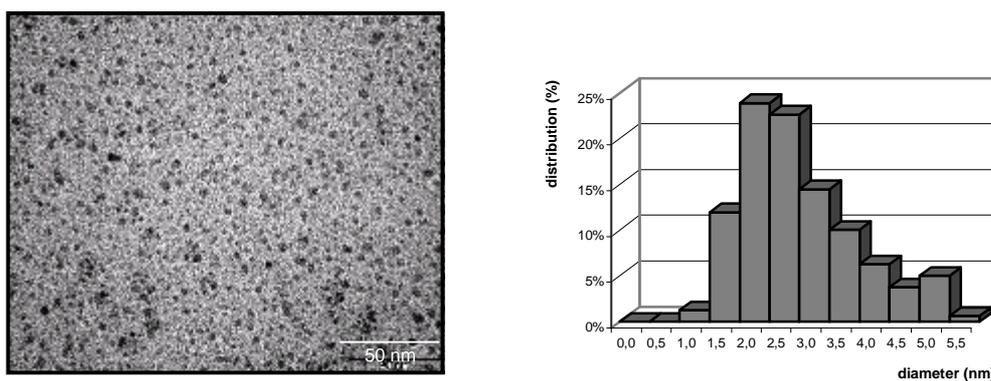


Figura 3.1. Nanopartículas de Fe. Micrografía TEM y distribución de tamaños.

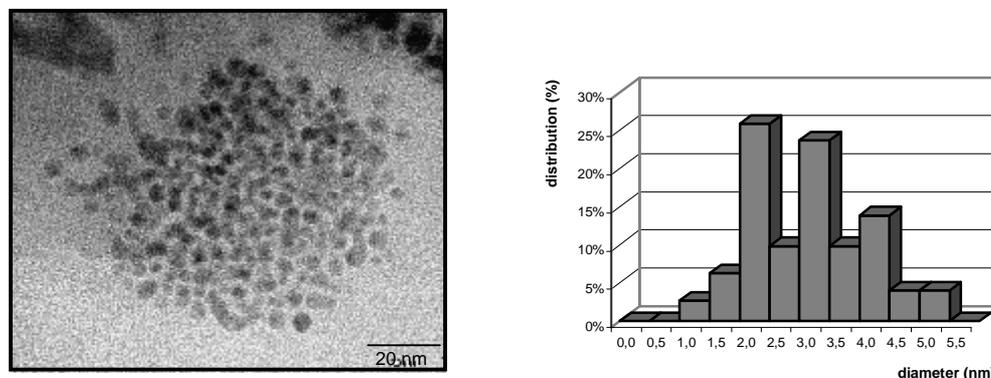


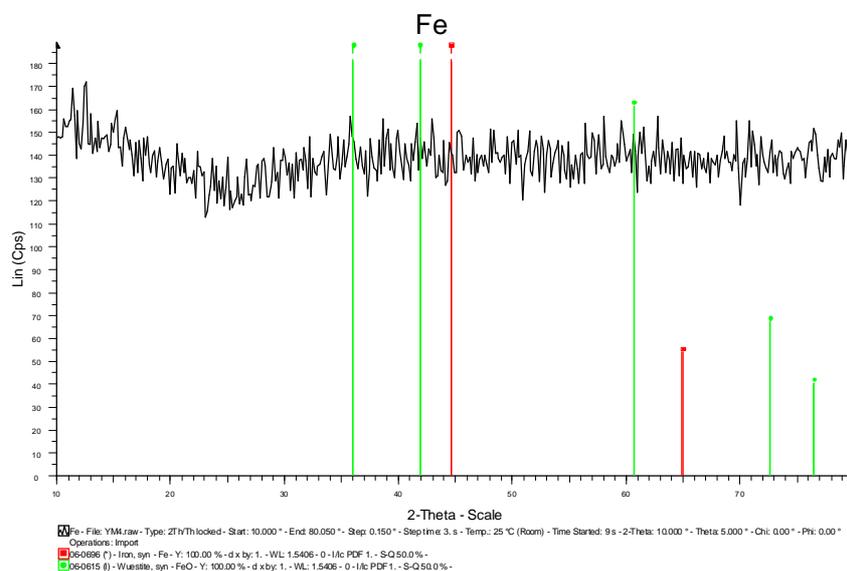
Figura 3.2. Nanopartículas de Cu. Micrografía TEM y distribución de tamaños.

El análisis de EDX sobre varias regiones de las mismas muestras permitió confirmar la composición de las nanopartículas de hierro y de cobre, observándose para el hierro bandas de energía a 6.40, 7.06 keV (líneas K), y 0.72 keV (línea L); y bandas a 8.05, 8.90 keV (líneas K), y 0.92 keV (línea L) para el cobre.

Es importante destacar que en todos los espectros de EDX para las nanopartículas de hierro y en algunos de los espectros realizados para las nanopartículas de cobre, se observó la presencia de oxígeno, indicando la existencia de un rápido proceso de oxidación parcial de las nanopartículas analizadas al ser expuestas al aire. Esta marcada tendencia a la oxidación, más importante en el caso del hierro, fue confirmada luego a través de los análisis de XRD y XPS (ver apartados 3.2.3 y 3.2.4).

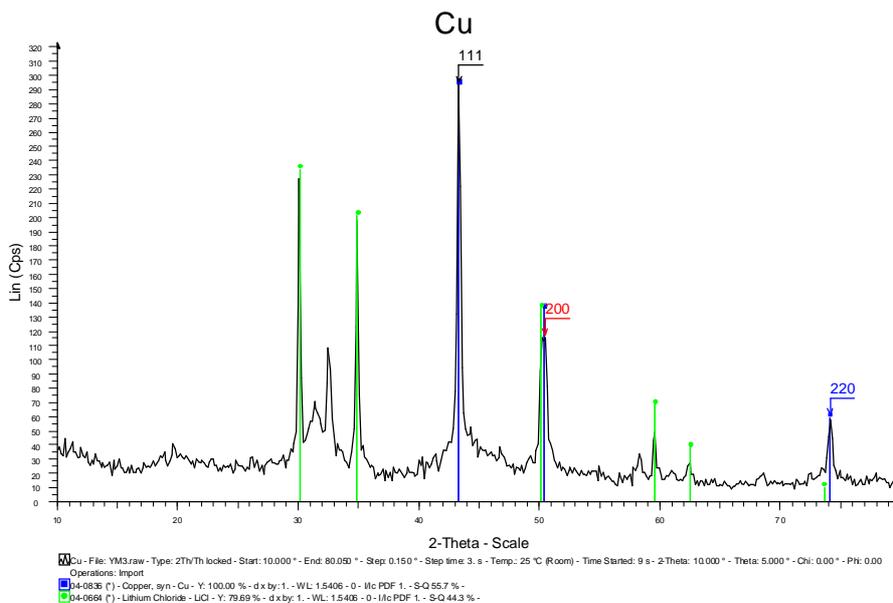
### 3.2.3 Difracción de Rayos X (XRD)

El análisis por Difracción de Rayos X para las nanopartículas de hierro dio como resultado un difractograma que no mostró ningún pico significativo (**Figura 3.3**), lo cual podría atribuirse al carácter amorfo de la muestra y/o al hecho de que el tamaño de los dominios cristalinos pudiera ser menor a los 10 nm.



**Figura 3.3.** Difractograma de las nanopartículas de Fe

Por el contrario, para las nanopartículas de cobre se obtuvo un difractograma que mostró picos característicos para el cobre metálico, observándose a la vez picos atribuibles a la presencia de LiCl (**Figura 3.4**).

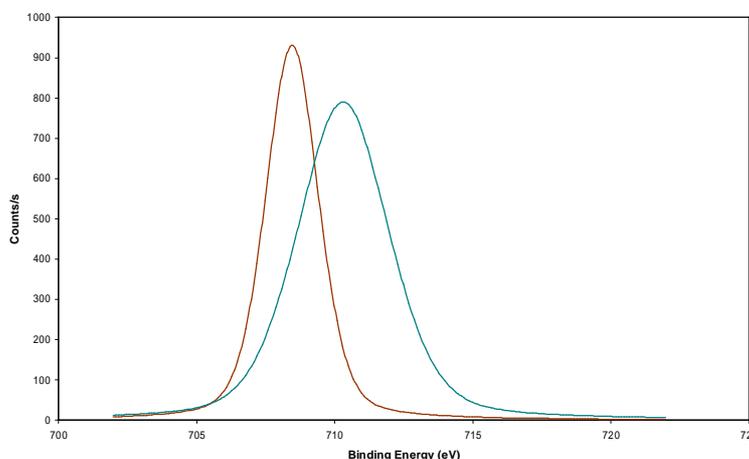


**Figura 3.4.** Difractograma de las nanopartículas de Cu

Es importante destacar que se llevaron a cabo experimentos de XRD sobre muestras de cobre previamente expuestas a la acción del aire (2-4 horas), cuyos difractogramas mostraron la aparición de picos correspondientes a la presencia de óxidos de cobre(I) y (II).

### 3.2.4 Espectroscopia Fotoelectrónica de Rayos X (XPS)

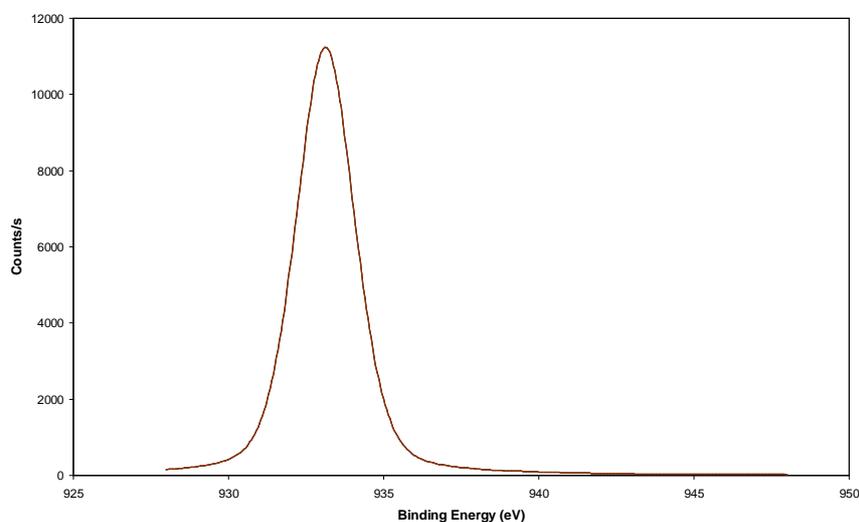
El análisis por XPS para las nanopartículas de hierro (**Figura 3.5**) mostró dos picos de Fe 2p<sub>3/2</sub>, uno de ellos en 707.4 eV correspondiente a Fe(0), y el otro en 710.9 eV que podría corresponder a distintos óxidos de Fe(II) o Fe(III), en una proporción aproximada de 41:59 de Fe(0)/Fe(II) o Fe(III).



**Figura 3.5.** Espectro de XPS de las nanopartículas de Fe

Aún cuando se analizaron distintas muestras de nanopartículas de hierro, en ningún caso fue posible obtener un espectro de XPS que mostrara sólo la señal correspondiente a Fe(0). Este hecho junto a los datos obtenidos a partir del análisis de TEM-EDX confirmarían la rápida oxidación de las nanopartículas de hierro al ser expuestas al aire.

En el caso de las nanopartículas de cobre el mismo análisis mostró un único pico (**Figura 3.6**) correspondiente a Cu  $2p_{3/2}$  (932.9 eV), para el cual resultó dificultosa su asignación debido a la proximidad de los valores de energías de enlace para los estados Cu(0) y Cu(I). Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los análisis por XRD se podría afirmar que se trata principalmente de cobre metálico en estado de oxidación cero.



**Figura 3.6.** Espectro de XPS de las nanopartículas de Cu

Por otra parte, se llevó a cabo el análisis por XPS sobre la misma muestra pero previamente expuesta a la acción del aire durante 2 horas. En este caso se observó, además del pico Cu  $2p_{3/2}$  (932.9 eV) antes mencionado, la aparición de un nuevo pico de Cu  $2p_{3/2}$  en 934.6 eV correspondiente a Cu(II), en una relación aproximada de 51:49 de Cu(0)/Cu(II). Este último pico pudo asignarse inequívocamente al Cu(II) debido a la aparición en el mismo espectro del pico satélite característico en 943.0 eV.

En cuanto a los análisis de XPS hasta aquí comentados, es importante destacar que los mismos debieron repetirse en varias oportunidades a fin de obtener la información necesaria para la caracterización de las nanopartículas metálicas, tanto de cobre como de hierro. No sólo resultó dificultoso obtener espectros con bandas de energía aceptables para su análisis, sino que, una vez obtenidos los espectros, la proximidad en los valores de energía de enlace para los distintos estados de oxidación

posibles para los metales analizados, dificultó la asignación inequívoca de los picos observados.

Por otra parte, algunos estudios recientes publicados en este campo<sup>121</sup> indicarían que existe una relación entre el tamaño de partícula y la forma, la intensidad, y/o el desplazamiento (pequeñas variaciones) de los picos de XPS. En general se ha observado que cuanto menor es el tamaño de las partículas, mayor es el ancho de pico y menor su intensidad.

### 3.2.5 Area Superficial por Adsorción de N<sub>2</sub> (BET)

Los resultados obtenidos en el análisis de área superficial por el método BET (Brunauer, Emmet, Teller) para las muestras de hierro y de cobre, indicaron valores de área superficial del mismo orden para ambos metales. Para las nanopartículas de hierro el área superficial encontrada fue de 23.8 m<sup>2</sup>/g, mientras que para las de cobre fue de 26.6 m<sup>2</sup>/g.

Estos análisis de área superficial fueron realizados al solo efecto de obtener valores comparativos de referencia para ambos metales, y no aportaron información relevante con respecto a la caracterización de las nanopartículas metálicas. Esto se debe a que el método de preparación de las muestras analizadas hace que en las mismas puedan existir cantidades variables de litio metálico y cloruro de litio, cuya presencia podría modificar los valores de área superficial atribuibles sólo a las nanopartículas de hierro o de cobre.

### 3.3 Reacciones de reducción promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre

El empleo de nanopartículas de cobre y de hierro, generadas *in situ* a través de los sistemas CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.) y FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.), permitió llevar a cabo un estudio comparativo sobre la reducción de diferentes grupos funcionales de gran importancia en síntesis orgánica. En particular, los estudios mencionados se orientaron hacia la reducción de derivados halogenados, sulfonatos [mesilatos (metilsulfonatos), tosilatos (toluensulfonatos), triflatos (trifluorometilsulfonatos) y bencilsulfonatos], y compuestos carbonílicos.

---

<sup>121</sup> Boyen, H. G.; Ethirajan, A.; Kastle, G.; Weigl, F.; Ziemann, P.; Schmid, G.; Garnier, M. G.; Büttner, M.; Oelhafen, P. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 016804.

### 3.3.1 Reducción de derivados halogenados a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Tal como se ha mencionado en el Capítulo 1, la reducción de derivados halogenados reviste una gran importancia, no sólo como una herramienta fundamental en síntesis orgánica sino como un método de remediación ambiental. También en el Capítulo 1 se destacó la eficiencia demostrada por el sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) en la hidrodeshalogenación de halogenuros de alquilo y arilo, aunque cabe destacar que su reactividad frente a toda clase fluoruros fue nula.<sup>122</sup>

La importancia intrínseca de un estudio metodológico comparativo sobre la capacidad reductora de sistemas análogos de otros metales de transición, nos llevó a explorar la reactividad de los nuevos sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) frente a diferentes derivados halogenados. Además, teniendo en cuenta que las sales de níquel son consideradas como probados agentes cancerígenos, la utilización de sistemas reductores análogos basados en la utilización de hierro o de cobre cumpliría la doble función mencionada en el párrafo anterior.

Por otra parte, si bien en la literatura científica se puede encontrar una gran variedad de resultados publicados con referencia a la reducción de derivados halogenados promovida por hierro (en diferentes estados de oxidación), hasta donde llega nuestro conocimiento son escasos los trabajos con respecto a la misma transformación promovida por cobre, habiéndose aplicado además a sustratos halogenados muy específicos tal como se comentó en el Capítulo 1.

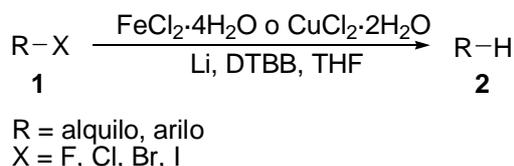
Empleando los sistemas reductores mencionados, compuestos por los respectivos cloruros de hierro(II) o cobre(II) hidratados (1.0 equivalente con respecto al sustrato halogenado), un exceso de litio en polvo (8 equivalentes) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (DTBB, 0.1 equivalente), se llevó a cabo entonces un estudio acerca de la hidrodeshalogenación de un gran número de halogenuros orgánicos (**Esquema 3.2**), bajo condiciones suaves de reacción, con tetrahidrofurano como solvente y a temperatura ambiente o inferior.

La importancia de la presencia de las nanopartículas de hierro o de cobre generadas a partir de las sales hidratadas, fue demostrada llevando a cabo una serie de experimentos testigo. Así, en ausencia de las sales mencionadas o utilizando las correspondientes sales anhidras ( $\text{FeCl}_2$  o  $\text{CuCl}_2$ ), los rendimientos en los productos de reducción fueron sensiblemente inferiores debido a la formación de subproductos de

---

<sup>122</sup> Ver Ref. 61, Capítulo 1.

reacción, derivados principalmente de reacciones de homoacoplamiento o eliminación de los sustratos halogenados de partida.



**Esquema 3.2**

### 3.3.1.1 Reducción de halogenuros de alquilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Estos nuevos sistemas reductores demostraron ser altamente eficientes en la reducción de una gran variedad de halogenuros de alquilo (**Tabla 1**). Así, varios cloruros primarios, secundarios y terciarios (**Tabla 1**, entradas 2, 3 y 4) fueron fácilmente transformados en los productos de reducción correspondientes. Lo mismo ocurrió con distintos bromuros y yoduros alquílicos primarios (**Tabla 1**, entradas 6, 8 y 9).

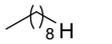
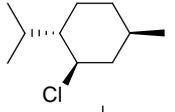
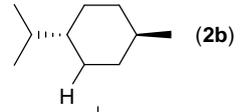
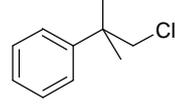
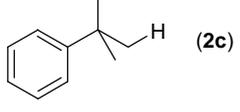
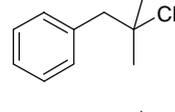
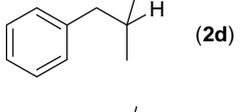
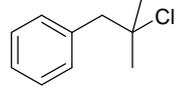
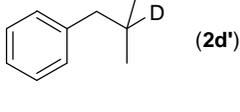
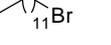
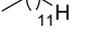
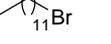
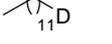
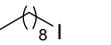
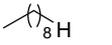
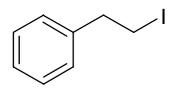
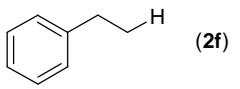
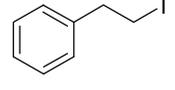
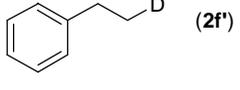
Con respecto a los fluoruros de alquilo, es conocido que debido a la fuerza del enlace C-F estos derivados halogenados son muy resistentes a la reducción.<sup>123</sup> Con estos sustratos ambos sistemas reductores mostraron una reactividad absolutamente diferente. Por ejemplo, frente a 1-fluornonano (**1a**) el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) demostró ser inerte, comportándose de manera similar a su análogo basado en níquel;<sup>2</sup> por su parte el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) por reducción de **1a** produjo nonano con un 80% de rendimiento (**Tabla 1**, entrada 1).

Con los yoduros de alquilo, la temperatura de reacción demostró tener una importancia fundamental en cuanto a la posibilidad de dirigir las reacciones hacia la formación de los productos de reducción o de homoacoplamiento de los sustratos de partida. Ambos sistemas reductores demostraron una reactividad dependiente de la temperatura pero en sentido totalmente opuesto. Luego de una serie de experimentos a diferentes temperaturas, desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo del solvente (THF), se observó que para las reducciones promovidas por hierro, al bajar la temperatura aumentaba el rendimiento en los productos de homoacoplamiento. Por ejemplo, las reacciones de reducción de 1-yodononano (**1f**) o yoduro de fenetilo (**1g**),

<sup>123</sup> a) Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 373. b) Burdeniuc, J.; Jedlicka, B.; Crabtree, R. H. *Chem. Ber./Recl.* **1997**, *130*, 145. c) Ogawa, A. *Organomet. News* **2001**, 17.

llevadas a cabo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (dejando luego llegar la temperatura ambiente durante 12 h) o realizadas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (6 h), dieron como productos la misma relación (1:3) de *n*-nonano/*n*-octadecano y etilbenceno/1,4-difenilbutano, respectivamente (**Tabla 1**, entradas 8 y 9).

**Tabla 1.** Reducción de halogenuros de alquilo

Entrada	Sustrato	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	
		Equiv.	t (h)	Equiv.	t (h)		Fe	Cu
1	 <b>(1a)</b>	1.0	12	1.0	4	 <b>(2a)</b>	0	80 <sup>b</sup>
2	 <b>(1b)</b>	1.0	4	1.0	4	 <b>(2b)</b>	90 <sup>c</sup>	70 <sup>c</sup>
3	 <b>(1c)</b>	1.0	4	1.0	4	 <b>(2c)</b>	80 <sup>c</sup>	71 <sup>c</sup>
4	 <b>(1d)</b>	1.0	5	1.0	4	 <b>(2d)</b>	91 <sup>b</sup>	83 <sup>c</sup>
5	 <b>(1d)</b>	1.0 <sup>d</sup>	5	1.0 <sup>d</sup>	4	 <b>(2d')</b>	74 <sup>c,e</sup>	70 <sup>c,f</sup>
6	 <b>(1e)</b>	1.0	3	1.0	4	 <b>(2e)</b>	72 <sup>c</sup>	76 <sup>c</sup>
7	 <b>(1e)</b>	1.0 <sup>d</sup>	3	1.0 <sup>d</sup>	4	 <b>(2e')</b>	70 <sup>c,g</sup>	73 <sup>c,f</sup>
8	 <b>(1f)</b>	1.0	3	1.0	12 <sup>h</sup>	 <b>(2a)</b>	66 <sup>b,i</sup>	79 <sup>b,j</sup>
9	 <b>(1g)</b>	1.0	3	1.0	12 <sup>h</sup>	 <b>(2f)</b>	62 <sup>b,k</sup>	81 <sup>b,l</sup>
10	 <b>(1g)</b>	1.0 <sup>d</sup>	3	1.0 <sup>d</sup>	12 <sup>h</sup>	 <b>(2f')</b>	60 <sup>b,e,k</sup>	75 <sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>c</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>d</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada FeCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O o CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> 70% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>f</sup> 65% incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>g</sup> 73% incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>h</sup> Realizada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . <sup>i</sup> Se obtuvo un 30% de *n*-octadecano como subproducto. <sup>j</sup> Se obtuvo un 21% de *n*-octadecano como subproducto. <sup>k</sup> Se obtuvo un 33% de 1,4-difenilbutano como subproducto. <sup>l</sup> Se obtuvo un 19% de 1,4-difenilbutano como subproducto.

Por el contrario, las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente o superior, condujeron a la obtención de los correspondientes productos de reducción en una relación aproximadamente 2:1 con respecto a los de homoacoplamiento, concluyendo entonces que la mejor opción para este sistema sería llevar a cabo las reducciones a temperatura ambiente (25 °C).

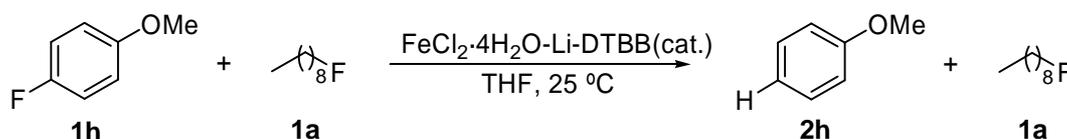
Por su parte, para las reducciones promovidas por cobre se observó una dependencia de la temperatura en el sentido contrario, a menor temperatura mayor rendimiento en los productos de reducción. Así, los experimentos realizados a temperatura ambiente o superior dieron una mezcla de los productos de reducción acompañados por subproductos de homoacoplamiento, pudiendo minimizar la formación de estos subproductos simplemente disminuyendo la temperatura de reacción hasta -78 °C. Por ejemplo, la reducción de **1f** a temperatura ambiente rindió una mezcla de nonano/octadecano en una relación 1.4:1, mientras que a -78° C se obtuvo una relación de 3.8:1 para los mismos productos; una distribución de productos similar se observó en la reducción de **1g** (**Tabla 1**, entradas 8 y 9). Como una ventaja adicional de esta metodología puede mencionarse que el uso de las correspondientes sales deuteradas,  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ , preparadas fácilmente a partir de los correspondientes cloruros anhidros y  $\text{D}_2\text{O}$  seguido de tratamiento térmico bajo vacío (ver Parte Experimental), permitió la obtención de los correspondientes productos marcados isotópicamente con deuterio de una manera simple y económica (**Tabla 1**, entradas 5 y 10).

### 3.3.1.2 Reducción de halogenuros de arilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Con respecto a la reducción de derivados halogenados aromáticos, cabe destacar que la misma representa una transformación de gran importancia desde el punto de vista de la remediación ambiental. Estos nuevos sistemas reductores demostraron ser altamente eficientes en su reducción completa, aún frente a sustratos aromáticos polihalogenados.

En primer lugar, cabe destacar que ambos sistemas permitieron la hidrodeshalogenación de fluoruros aromáticos en condiciones suaves de reacción. Por ejemplo, *p*-fluoranol (**1h**) y 1-fluornaftaleno (**1i**) fueron convertidos en los productos de reducción **2g** y **2h** con excelentes rendimientos (**Tabla 2**, entradas 1 y 2). Esta llamativa diferencia de reactividad, respecto del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), que había demostrado ser inerte frente a fluoruros alquílicos, permitió llevar a cabo

con este sistema la reducción completa en forma selectiva de un fluoruro aromático (**1h**) en presencia de un fluoruro alquílico primario (**1a**) (**Esquema 3.3**).



**Esquema 3.3**

Comparando esta reactividad frente a fluoruros, tanto alquílicos como aromáticos, con la demostrada por su sistema análogo basado en la utilización de nanopartículas de níquel, se podría decir que en este tipo de aplicaciones sintéticas los tres sistemas resultan ser complementarios, permitiendo: a) la reducción de cloruros, bromuros o yoduros en presencia de cualquier clase de fluoruros utilizando níquel; b) la reducción de cualquier clase de fluoruros utilizando cobre; o c) la reducción de fluoruros aromáticos en presencia de alquílicos utilizando hierro.

En cuanto a los derivados aromáticos monoclorados, tales como *p*-clorotolueno (**1j**) o 1-cloronaftaleno (**1k**) (**Tabla 2**, entradas 3 y 5), los mismos fueron reducidos eficientemente para dar con buenos rendimientos, tolueno (**2i**) y naftaleno (**2h**), respectivamente.

De manera análoga a lo ya comentado para los derivados halogenados alquílicos, la utilización de las correspondientes sales metálicas deuteradas,  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ , permitió la obtención de los correspondientes hidrocarburos aromáticos deuterados de una manera sencilla y económica, con buenos rendimientos aunque con una incorporación de deuterio que apenas superó el 65% (**Tabla 2**, entradas 4 y 6).

En cuanto a los derivados aromáticos polihalogenados, es conocido que los mismos constituyen un grave problema desde el punto de vista ambiental; de hecho han sido y son actualmente un tema de gran interés por parte de muchos grupos de investigación a nivel internacional,<sup>124</sup> debido a sus efectos tóxicos y a su persistencia en el ambiente. Por ejemplo, 1,2,4,5-tetraclorobenceno, con aplicaciones como

<sup>124</sup> a) J. B. Hoke, G. A. Gramiccioni, E. N. Balko, *Appl. Catal. B: Environ.* **1992**, *1*, 285. b) S. Kovenklioglu, E. N. Balko, J. B. Hoke, R. J. Farrauto, G. A. Gramiccioni, US Patent 5.196.617, 1993. c) E. N. Balko, J. B. Hoke, G. A. Gramiccioni, US Patent 5.177.268, 1993. d) C. A. Marques, M. Selva, P. Tundo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5256. e) J. P. Barren, S. S. Baghel, P. J. McCloskey, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1601. f) B. Wei, S. Li, H. K. Lee, T. S. A. Hor, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *127*, 183. g) L. Lassová, H. K. Lee, T. S. A. Hor, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3538. h) V. I. Simagina, A. J. Renouprez, G. Bergeret, M. T. Giménez, I. V. Stoyanova, M. B. Egorova, V. A. Likholobov, *Organohalogen Compd.* **1999**, *40*, 563. i) Y. Xu, W. Zhang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2238. j) V. I. Simagina, I. V. Stoyanova, *Mendeleev Commun.* **2001**, 38.

fungicida y también como aislante eléctrico, es considerado como un peligroso agente tumorigeno; hexaclorobenceno, un agroquímico y pesticida ampliamente utilizado, ha sido clasificado como agente cancerígeno de grado 2, además de tóxico, tumorigeno y mutagénico. La destoxificación de los compuestos mencionados resulta muy difícil, por ejemplo su incineración requiere de la utilización de elevadas temperaturas y/o presiones debido a su elevada estabilidad térmica, mientras que el uso de otros métodos como la deshalogenación reductiva han resultado poco eficientes.<sup>125</sup> En este sentido, el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  en sólo 3 horas a temperatura ambiente fue capaz de reducir completamente a 3,5-diclorofenol (**1l**) con excelente rendimiento, mientras que su sistema análogo basado en cobre requirió de 6 horas de reacción para conseguir una conversión total (**Tabla 2**, entrada 7). Además, merece ser destacado que utilizando cualquiera de los sistemas reductores en suficiente exceso con respecto al sustrato polihalogenado de partida, sustratos recalcitrantes como los antes mencionados 1,2,4,5-tetraclorobenceno (**1m**) y hexaclorobenceno (**1n**) fueron completamente reducidos a benceno (**2k**), demostrando mayor eficiencia el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  con un 100% de conversión para ambos sustratos y sin detectarse ningún subproducto organoclorado. Por su parte el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  requirió mayores tiempos de reacción, y presentó una mayor dificultad en la reducción de hexaclorobenceno (**1n**) rindiendo un 69% de benceno (**2k**) acompañado de una mezcla de diclorobenceno y clorobenceno en una relación 3:1 (**Tabla 2**, entradas 8 y 9).

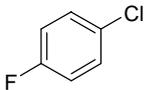
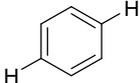
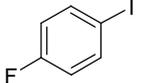
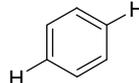
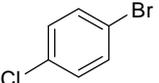
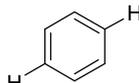
También los bromuros y yoduros de arilo fueron reducidos eficientemente por ambos sistemas reductores. Utilizando las mismas condiciones de reacción, los derivados *p*-bromotolueno (**1o**) y *p*-yodotolueno (**1q**) fueron convertidos en tolueno (**2i**) (**Tabla 2**, entradas 10 y 12). Por otra parte, 4,4'-dibromobifenilo (**1p**), perteneciente a la familia de los bifenilos polibromados (PBB's) fue transformado en bifenilo con buen rendimiento (**Tabla 2**, entrada 11). Es importante destacar que, para el caso del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  en contraste a lo observado para los yoduros de alquilo, no fueron detectados productos de homoacoplamiento en la hidrodeshalogenación de los yoduros de arilo, hecho que fue además comprobado para un amplio rango de temperaturas de reacción, desde -50 °C hasta la temperatura de reflujo del solvente (THF). Por el contrario, la reducción de los mismos sustratos con el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  debió realizarse a bajas temperaturas (-78 °C) para minimizar la formación de los productos biarílicos correspondientes.

<sup>125</sup> K. Verschueren, *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, vol. 2, Wiley: New York, 1937, págs. 1226, 1937.

**Tabla 2.** Reducción de halogenuros de arilo

Entrada	Sustrato	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	
		Equiv.	t (h)	Equiv.	t (h)		Fe	Cu
1	(1h)	1.0	3	1.0	4	(2g)	72 <sup>b</sup>	80 <sup>b</sup>
2	(1i)	1.0	2	1.0	4	(2h)	90 <sup>b</sup>	97 <sup>b</sup>
3	(1j)	1.0	2	1.0	4	(2i)	83 <sup>c</sup>	83 <sup>c</sup>
4	(1j)	1.0 <sup>d</sup>	2	1.0 <sup>d</sup>	4	(2i')	90 <sup>c,e</sup>	87 <sup>c,f</sup>
5	(1k)	1.0	2 <sup>g</sup>	1.0	4 <sup>g</sup>	(2h)	93 <sup>b</sup>	93 <sup>b</sup>
6	(1k)	1.0 <sup>d</sup>	2	1.0 <sup>d</sup>	4	(2h')	89 <sup>b,h</sup>	90 <sup>b,i</sup>
7	(1l)	2.5	3	2.5	6	(2j)	90 <sup>b</sup>	78 <sup>b</sup>
8	(1m)	5.0	5	6.0	12	(2k)	89 <sup>c</sup>	74 <sup>c</sup>
9	(1n)	7.0	5	10.0	14	(2k)	85 <sup>c</sup>	69 <sup>c</sup>
10	(1o)	1.0	2	1.0	4	(2i)	70 <sup>c</sup>	75 <sup>c</sup>
11	(1p)	2.5	3	2.5	6	(2l)	85 <sup>b</sup>	70 <sup>b</sup>
12	(1q)	1.0	2	1.0	4 <sup>j</sup>	(2i)	75 <sup>c</sup>	77 <sup>c</sup>

**Tabla 2.** Reducción de halogenuros de arilo (*cont.*)

Entrada	Sustrato	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O		CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>	
		Equiv.	t (h)	Equiv.	t (h)		Fe	Cu
13	 (1r)	2.0	4	2.5	6	 (2k)	84 <sup>c</sup>	75 <sup>c</sup>
14	 (1s)	2.0	4	2.5	6 <sup>i</sup>	 (2k)	80 <sup>c</sup>	78 <sup>c</sup>
15	 (1t)	2.0	4	2.5	6	 (2k)	81 <sup>c</sup>	81 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>d</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada FeCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O o CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> 60% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>f</sup> 65% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>g</sup> La reacción se llevó a cabo en ausencia de DTBB. <sup>h</sup> 63% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>i</sup> 66% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>j</sup> Reacción a -78 °C

Al mismo tiempo, se llevó a cabo una serie de reacciones orientadas a estudiar la posible quimioselectividad de los sistemas reductores frente a sustratos aromáticos portadores de dos halógenos diferentes. Como sustratos representativos se eligieron *p*-clorofluorobenceno (**1r**), *p*-fluoriodobenceno (**1s**) y *p*-bromoclorobenceno (**1t**). Desafortunadamente, utilizando 1.0 equivalente del sistema reductor (referido al sustrato halogenado de partida) no se observó selectividad alguna para ninguno de los derivados dihalogenados estudiados, aún a bajas temperaturas (-20 a -78 °C) y/o tiempos cortos de reacción. Por ejemplo, con el sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) la reducción de **1r** detenida a las 4 h de reacción dio como productos fluorobenceno (18%), clorobenceno (12%) y benceno (11%), acompañados del sustrato de partida sin reaccionar (59%); para el caso del sustrato **1s** se obtuvieron como productos fluorobenceno (29%), yodobenceno (13%) y benceno (21%) junto con el sustrato de partida sin reducir (37%); por último, en la reducción de **1t** se obtuvo el producto de partida sin reaccionar (40%) acompañado de todos los posibles productos de reducción, clorobenceno (22%), bromobenceno (15%), y benceno (23%). Resultados similares se obtuvieron para el sistema análogo basado en cobre. Finalmente, el uso de cualquiera de ambos sistemas reductores en exceso llevó a la obtención de benceno (**2k**) como único producto de reacción. (**Tabla 2**, entradas 13, 14 y 15).

### 3.3.1.3 Consideraciones mecanísticas en la reducción de derivados halogenados mediante los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-areno}(\text{cat.})$ y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-areno}(\text{cat.})$

Con el objeto de obtener información acerca del mecanismo actuante en las reacciones de reducción estudiadas, se diseñaron y llevaron a cabo varios experimentos utilizando 1-bromododecano como sustrato modelo. Ambos sistemas reductores dieron en la mayoría de los casos resultados similares.

*Experimento A:* la reacción con  $\text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ , condujo a la obtención de tetracosano (18%), dodecano (13%), y producto de partida sin reaccionar (68%); el agregado de  $\text{D}_2\text{O}$  al final de la reacción dio como resultado el producto de reducción (dodecano) sin incorporación alguna de deuterio en el mismo. *Experimento B:* la reacción se llevó a cabo con el sistema  $\text{MCl}_2 \cdot \text{Li-DTBB}$  ( $\text{M} = \text{Fe}$  o  $\text{Cu}$ ), obteniéndose tetracosano (10% con  $\text{Fe}$ , 15% con  $\text{Cu}$ ), dodecano (23% con  $\text{Fe}$ , 27% con  $\text{Cu}$ ), y 1-bromododecano sin reaccionar; la adición de  $\text{D}_2\text{O}$  al finalizar la reacción llevó a la incorporación de 15% de deuterio en el producto de reducción. *Experimento C:* la reacción con los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  y posterior adición de  $\text{D}_2\text{O}$ , rindió aproximadamente un 70% de dodecano en ambos casos sin incorporación de deuterio en el producto. *Experimento D:* el sustrato halogenado a reducir se agregó sobre la suspensión de las nanopartículas de hierro o cobre generadas a partir de las correspondientes sales hidratadas, DTBB y la cantidad de litio exacta para producir la reducción de la sal de hierro, llevando a la obtención de dodecano con bajos rendimientos (55% con  $\text{Fe}$ , 60% con  $\text{Cu}$ ); la adición de  $\text{D}_2\text{O}$  al final de la reacción no incorporó deuterio en el producto. *Experimento E:* la reacción se llevó a cabo con los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  pero, previamente al agregado del 1-bromododecano, la suspensión de las nanopartículas generadas se sometió cuidadosamente a vacío con la intención de eliminar el  $\text{H}_2$  supuestamente formado en el medio de reacción, obteniéndose mayoritariamente el sustrato halogenado de partida (95% con  $\text{Fe}$ , y 90% con  $\text{Cu}$ ). *Experimento F:* idem al experimento *E* pero utilizando los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ , obteniéndose en este caso el sustrato de partida sin reaccionar (85% con  $\text{Fe}$ , 80% con  $\text{Cu}$ ) y dodecano con 50% de incorporación de deuterio en ambos casos. *Experimento G:* la reacción se llevó a cabo con los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{CuCl}_2 \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ , en ambos casos bajo atmósfera de  $\text{H}_2$ , llevando a la obtención de dodecano (70% con  $\text{Fe}$ , 63% con  $\text{Cu}$ ).

De los resultados de esta serie de experimentos lograron inferirse las siguientes consideraciones con respecto al mecanismo actuante: a) tanto la sal

metálica (de hierro o de cobre) como el agua de hidratación son indispensables para obtener el producto de reducción pero el litio metálico podría ser el responsable de la formación de un 10-15% del mismo (experimentos A y B). La baja o nula incorporación de deuterio en estos experimentos sugiere que la protonación del intermediario correspondiente ocurre por abstracción de un hidrógeno del medio (por ejemplo del solvente); b) los experimentos C y D revelan que la incorporación de hidrógeno en el producto tiene lugar durante el transcurso de la reacción. El rendimiento inferior obtenido en el experimento D (15% menor) podría atribuirse a la pérdida parcial del hidrógeno molecular generado *in situ* en ausencia del sustrato halogenado; c) los experimentos E y F confirmarían esta última hipótesis; d) el experimento G permite afirmar que el hidrógeno molecular, generado *in situ* por reducción de la sal metálica hidratada o proveniente de la atmósfera de H<sub>2</sub> utilizada, es la principal fuente de hidrógeno para las reacciones de hidrodeshalogenación. En conclusión, el mecanismo de reacción más probable debería involucrar la reducción de Fe(II) a Fe(0) y Cu(II) a Cu(0) por parte del arenuro de litio, y la formación *in situ* de hidrógeno molecular por reacción del exceso de litio con el agua de hidratación de la sal de hierro. Por otra parte, en una reacción secundaria, el litio metálico podría generar el compuesto organolítico correspondiente, el cual comportándose como una base fuerte podría desprotonar al solvente. Este hecho podría explicar la incorporación incompleta de deuterio en todos los productos, cuando se utilizaron las sales metálicas deuteradas.

Como ya se comentó previamente, son escasos los estudios que pueden encontrarse en la literatura científica acerca de este tipo de reducciones promovidas por cobre, lo cual dificulta la comparación de nuestros resultados con otros obtenidos previamente por otros grupos de investigación. Por otra parte, y teniendo en cuenta estudios previos en cuanto a reducciones promovidas por Fe(0) en presencia de agua, cabe mencionar que los intermediarios y etapas de reacción no han sido completamente elucidados. Generalmente, se acepta que ocurre un proceso de transferencia de 2 electrones, el cual puede producirse directamente sobre la superficie del hierro (por absorción del halogenuro orgánico) o a través de algún intermediario reactivo. En un contexto mecanístico diferente, numerosos estudios han demostrado que sobre la superficie metálica del hierro tiene lugar la adsorción disociativa de agua dando lugar a la formación de un grupo hidroxilo (unido a la superficie metálica), oxígeno atómico e hidrógeno atómico (hidrógeno naciente). Esta última especie puede combinarse con otra igual para dar lugar a la formación de hidrógeno molecular, o reaccionar con otros compuestos presentes en el medio de reacción produciendo su hidrogenación. Una tercera posibilidad en estos casos podría ser la reducción promovida por Fe(II), resultante de la oxidación o corrosión del metal.

Durante muchos años se ha mantenido un debate acerca de la importancia relativa de los diversos mecanismos propuestos, pero el modelo de transferencia electrónica es el más aceptado.<sup>126</sup>

Comparando los tres sistemas análogos estudiados hasta el momento por nuestro grupo de investigación para la reducción de derivados halogenados (utilizando nanopartículas de níquel, hierro o cobre), se puede afirmar que todos ellos pueden ser aplicados en la reducción de una gran variedad de halogenuros alquílicos y arílicos. Sin embargo, para algunos sustratos halogenados la naturaleza del metal de transición utilizado es de fundamental importancia para dirigir las reacciones de reducción hacia los productos deseados. El sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) funciona bien a temperatura ambiente (o menor) con cloruros, bromuros y yoduros de alquilo y arilo, sin formación de subproductos de homoacoplamiento de los sustratos de partida; pero resulta inerte frente a derivados fluorados. El sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.), resulta eficiente en la reducción de toda clase de derivados halogenados alquílicos y arílicos, a excepción de los fluoruros alquílicos. Además, en el caso de los yoduros de alquilo es necesario llevar a cabo las reacciones a temperatura ambiente o superior para minimizar la formación de los subproductos derivados del homoacoplamiento de los sustratos de partida. El sistema análogo  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) es capaz de reducir cualquier derivado halogenado, incluyendo fluoruros alquílicos y arílicos, pero en la reducción de yoduros es necesario utilizar bajas temperaturas para prevenir la formación de subproductos de homoacoplamiento.

### 3.3.2 Reducción de sulfonatos de alquilo, arilo y enol triflatos a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Como ya se mencionó en el Capítulo 1, entre las aplicaciones más importantes de los sulfonatos como intermediarios sintéticos, además de su utilización como grupos protectores, merecen ser destacadas la reducción de alcoholes a los alcanos correspondientes (desoxigenación indirecta),<sup>127</sup> y la reducción de grupos carbonilo previa transformación en los enol triflatos (trifluormetanosulfonatos de vinilo) correspondientes, para obtener alcanos o alquenos.<sup>128</sup>

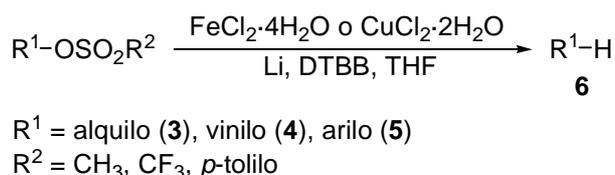
<sup>126</sup> Ver Ref. 65, Capítulo 1.

<sup>127</sup> M. Hudlický, *Reductions in Organic Chemistry*, 2da. Ed.; ACS: Washington, DC, **1996**; Cap. 9.

<sup>128</sup> Por Reviews sobre este tema ver: a) W. J. Scott, J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 47. b) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*; VCH: New York, **1989**; págs. 27-31. c) M. Hudlický en Ed. M. B. Trost, I. Fleming; *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 8, pág. 910. d) K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735.

Dada la gran importancia y el uso ampliamente difundido de los ésteres sulfónicos ( $\text{ROSO}_2\text{R}'$ ) como intermediarios en síntesis orgánica, se decidió llevar a cabo un estudio acerca de su reducción promovida por nanopartículas de hierro o cobre, generadas a través de los sistemas  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.). Además, teniendo en cuenta que esta misma transformación había sido previamente estudiada con el sistema  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.),<sup>129</sup> el empleo de los nuevos sistemas reductores basados en la utilización de hierro o cobre permitiría completar un estudio metodológico comparativo sobre el comportamiento de los tres metales (Ni, Fe y Cu) frente a este tipo de sustratos.

Empleando los sistemas reductores mencionados, compuestos por los respectivos cloruros de hierro(II) o cobre(II) hidratados (1.0 equivalente con respecto al sulfonato de partida), un exceso de litio en polvo (8 equivalentes) y una cantidad catalítica de 4,4'-di-*ter*-butilbifenilo (DTBB, 0.1 equivalentes), se llevó a cabo entonces un estudio acerca de la reducción de diferentes sulfonatos de alquilo, arilo y vinilo (**Esquema 3.4**).



**Esquema 3.4**

### 3.3.2.1 Reducción de sulfonatos de alquilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

En primer lugar se llevó a cabo un estudio sobre la reducción de sulfonatos alquílicos promovida por nanopartículas de hierro o cobre. A partir de diferentes alcoholes primarios, secundarios y terciarios se prepararon los correspondientes metanosulfonatos (mesilatos,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$ , MsOR), trifluormetanosulfonatos (triflatos,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OR}$ , TfOR), y *p*-toluensulfonatos (tosilatos,  $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{OR}$ , TsOR).

De las tres clases de sulfonatos de alquilo estudiadas, los mesilatos (**3a-d**) y los triflatos (**3e-i**) dieron los mejores resultados en cuanto a los productos de reducción buscados. Las mismas reacciones con los correspondientes tosilatos llevaron, en todos los casos, a la obtención de mezclas constituidas por los respectivos alcanos (productos de reducción), alcoholes (ruptura del enlace S-O, desprotección) y sulfonatos de partida sin reaccionar. Por ejemplo, la reacción de *p*-toluensulfonato de

<sup>129</sup> Ver Ref. 62, Capítulo 1.

dodecilo con ambos sistemas reductores condujo a la obtención de dodecanol (68%), dodecano (8%) y el sulfonato de partida intacto (24%). Todos los intentos por dirigir el curso de las reacciones hacia los productos de reducción correspondientes, variando la temperatura (-78 °C hasta reflujo de THF), orden de agregado, o tiempos de reacción, fueron infructuosos, obteniéndose en el mejor de los casos un 35-40% del producto de reducción.

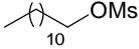
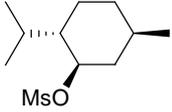
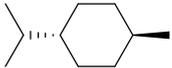
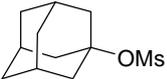
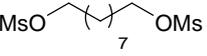
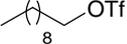
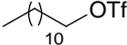
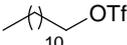
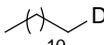
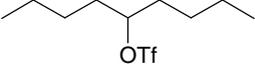
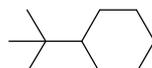
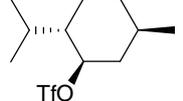
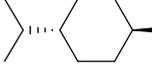
Ante las dificultades encontradas con los tosilatos, el trabajo se orientó a la reducción de mesilatos y triflatos, los cuales fueron reducidos con buenos rendimientos aunque sólo mediante el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.). El sistema análogo  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) demostró un comportamiento similar al observado con los tosilatos; en todos los casos y en diferentes condiciones de reacción, se obtuvieron mezclas de productos de reacción conformadas principalmente por los alcoholes correspondientes (80-90%) y un porcentaje mínimo de los productos de reducción (10-15%).

Trabajando entonces con el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), en tetrahidrofurano como solvente y a temperatura ambiente, la reducción de mesilatos primarios (**3a**), secundarios (**3b**) y terciarios (**3c**) llevó a la obtención de los hidrocarburos correspondientes a través del intercambio sulfoniloxi/hidrógeno (**Tabla 3**, entradas 1- 3). En todos los casos se observaron buenos rendimientos, incluyendo la reducción del sulfonato cíclico altamente impedido **3c**, derivado de 1-adamantol. Bajo las mismas condiciones de reacción, utilizando un exceso del sistema reductor, también fue posible la reducción del dimesilato **3d** derivado de 1,9-nonanodiol, obteniendo como producto nonano (**6d**) con buen rendimiento (**Tabla 3**, entrada 4).

El mismo procedimiento fue aplicado con éxito a la reducción de una gran variedad de triflatos (**3e-i**). Como se puede observar en la **Tabla 3**, distintos triflatos alquílicos primarios (**3e** y **3f**) y secundarios (**3g**) fueron reducidos eficientemente a los alcanos correspondientes (**Tabla 3**, entradas 5, 6 y 8). Al igual que en el caso de los mesilatos, la reducción de triflatos cíclicos (**3h** y **3i**) permitió la obtención de los cicloalcanos **6f** y **6b**, también con buenos rendimientos (**Tabla 3**, entradas 9 y 10).

Por otra parte, y como una ventaja adicional, la utilización del sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) con el triflato **3f** permitió la obtención de 1-deuteriododecano (**6a'**) de una manera sencilla y económica (**Tabla 3**, entrada 7).

**Tabla 3.** Reducción de sulfonatos de alquilo

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
		CuCl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (equiv.)	t (h)		
1	 <b>(3a)</b>	1.0	10	 <b>(6a)</b>	73
2	 <b>(3b)</b>	1.0	10	 <b>(6b)</b>	65
3	 <b>(3c)</b>	1.0	10	 <b>(6c)</b>	80
4	 <b>(3d)</b>	2.0	12	 <b>(6d)</b>	72 <sup>c</sup>
5	 <b>(3e)</b>	1.0	4	 <b>(6e)</b>	79 <sup>c</sup>
6	 <b>(3f)</b>	1.0	4	 <b>(6a)</b>	75
7	 <b>(3f)</b>	1.0 <sup>d</sup>	4	 <b>(6a')</b>	70 <sup>e</sup>
8	 <b>(3g)</b>	1.0	4	 <b>(6d)</b>	68 <sup>c</sup>
9 <sup>f</sup>	 <b>(3h)</b>	1.0	6	 <b>(6f)</b>	79
10	 <b>(3i)</b>	1.0	6	 <b>(6b)</b>	86

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>d</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> 70% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>f</sup> Sintetizado a partir del alcohol disponible comercialmente como una mezcla cis/trans.

Cabe destacar que, en todos los casos, los triflatos demostraron una reactividad superior a los mesilatos frente al sistema reductor empleado, requiriendo tiempos de reacción sensiblemente menores para su reducción completa (ver **Tabla 3**).

### 3.3.2.2 Reducción de enol triflatos a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -areno(cat.)

Con los enol triflatos **4**, nuevamente el sistema reductor  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.) demostró ser ineficiente, obteniéndose los sustratos de partida como productos mayoritarios en todas las reacciones ensayadas.

Por el contrario, aplicando el sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.) fue posible llevar a cabo la reducción de enol triflatos (**Tabla 4**), para obtener como productos mayoritarios los alquenos correspondientes. Así, los enol triflatos derivados de 5-nonanona (**4a**), 4-*ter*-butilciclohexanona (**4b**), y decalona (**4c**), fueron fácilmente transformados en las olefinas **6i**, **6j** y **6k** luego de 6 horas de reacción a temperatura ambiente (**Tabla 4**, entradas 1, 2 y 4).

A través del mismo procedimiento se logró la reducción de los enol triflatos conjugados derivados de 3,4-dihidrofenantren-1(2*H*)-ona (**4d**) y pulegona (**4e**) (**Tabla 4**, entradas 5 y 6). En el caso de **4d**, la reducción parcial del doble enlace C=C conjugado con el sistema aromático condujo a un menor rendimiento en el alqueno **6l** deseado.

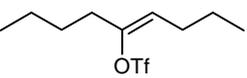
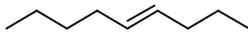
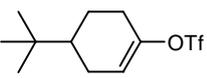
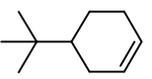
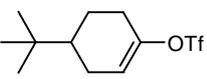
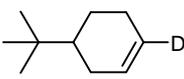
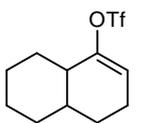
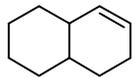
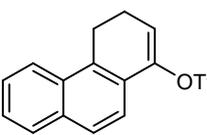
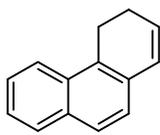
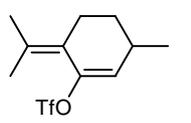
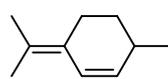
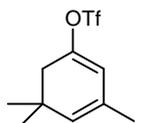
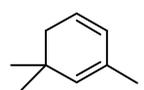
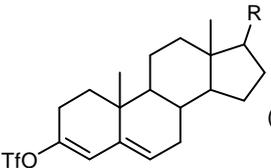
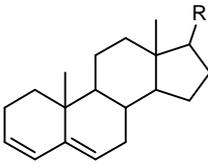
Por otra parte, a partir de los dienol triflatos derivados de isoforona (**4f**) y colest-5-en-3-ona (**4g**) fue posible la obtención de los dienos correspondientes con buen rendimiento (**Tabla 4**, entradas 7 y 8). En este caso es importante destacar que no se observó reducción posterior de los dienos obtenidos como producto de la reacción, aún utilizando un exceso del sistema reductor (2.0 equivalentes con respecto al sulfonato de partida) o a tiempos prolongados de reacción.

Por último, la aplicación del sistema  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{D}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.) a la reducción de **4b**, permitió la preparación del alqueno **6j'** marcado isotópicamente con deuterio (**Tabla 4**, entrada 3).

Los resultados obtenidos en la reducción de los sulfonatos **3** y **4**, promovida por nanopartículas de cobre, permiten afirmar que la metodología empleada puede constituir una importante herramienta de amplia aplicación en síntesis orgánica. En este sentido cabe destacar que el nuevo sistema reductor  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.), en contraste con su análogo  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li}$ -DTBB(cat.), permitió la reducción selectiva de enol y dienol triflatos a los correspondientes alquenos y dienos, aún utilizando un exceso del sistema reductor, convirtiéndose en una alternativa interesante a la reacción de Shapiro en la síntesis de olefinas a partir de compuestos carbonílicos. Estos resultados han sido recientemente destacados como uno de los mejores

métodos de reducción publicados durante el año 2005, en *Organic Synthesis: State of The Art 2005-2007 (Best Synthetic Methods: Reduction)*.<sup>130</sup>

**Tabla 4.** Reducción de enol triflatos

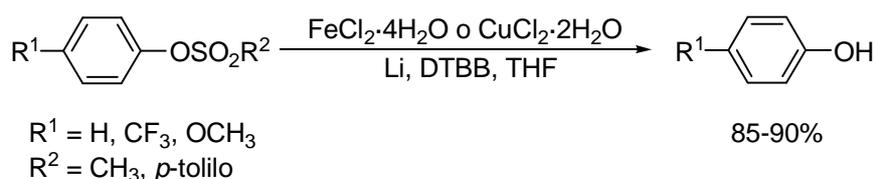
Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
		CuCl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (equiv.)	t (h)		
1	 (4a)	2.0	6	 (6i)	73
2	 (4b)	2.0	6	 (6j)	65
3	 (4b)	1.0 <sup>c</sup>	6	 (6j')	69 <sup>d</sup>
4	 (4c)	1.0	6	 (6k)	61
5	 (4d)	1.0	6	 (6l)	58
6	 (4e)	2.0	8	 (6m)	73
7	 (4f)	1.0	8	 (6n)	78 <sup>e</sup>
8 <sup>f</sup>	 (4g)	1.0	10	 (6o)	66

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Se utilizó la correspondiente sal deuterada CuCl<sub>2</sub>·2D<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> 73% de incorporación de deuterio (EM, <sup>1</sup>H NMR). <sup>e</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>f</sup> R = 1,5-dimetilhexilo.

<sup>130</sup> Taber, D. F., *Organic Synthesis: State of The Art 2005-2007*; Wiley: New York, **2008**, Cap. 8, págs. 15-16.

### 3.3.2.3 Reducción de sulfonatos de arilo a través de los sistemas $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.) y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

Con ambos sistemas reductores, los sulfonatos de arilo estudiados (mesilatos y tosilatos) dieron lugar a la obtención de mezclas compuestas en forma minoritaria por los productos de reducción acompañados de los fenoles resultantes de la desprotección de los sulfonatos de partida. Todos los intentos realizados en cuanto a la variación de las condiciones de reacción para conducir las mismas hacia los productos de reducción resultaron infructuosos. Por ejemplo, la reacción de metanosulfonato de fenilo con ambos sistemas reductores, a diferentes temperaturas (-78 °C hasta reflujo de THF), condujo a la obtención de fenol en un 85-90% acompañado de benceno como producto minoritario (10-15%). La incorporación en el fenol de partida de sustituyentes atractores ( $-\text{CF}_3$ ) o dadores ( $-\text{OCH}_3$ ) de electrones no modificó los resultados obtenidos, prevaleciendo la ruptura del enlace S-O frente a la ruptura del enlace C-O deseada (**Esquema 3.5**).



**Esquema 3.5**

### 3.3.2.4 Desprotección de O-bencilsulfonil fenoles y alcoholes mediante litiación catalizada por DTBB

La marcada tendencia hacia la desprotección observada para los distintos sulfonatos estudiados nos llevó a realizar un análisis más profundo acerca de la posibilidad de utilización de los sistemas reductores empleados en este tipo de transformaciones.

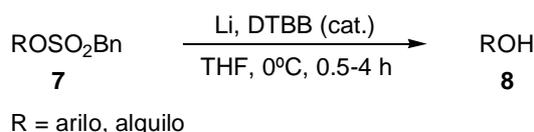
Es sabido que en síntesis orgánica, en muchas ocasiones, es de gran utilidad proteger adecuadamente el grupo hidroxilo, generalmente como alquil o bencil éter, para preservarlo del ataque de diferentes reactivos, sobre todo en aquellas síntesis que requieren varios pasos de reacción.<sup>131</sup> En particular, los fenoles pueden ser

<sup>131</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. ed.; Wiley: New York, 1999, 17.

fácilmente protegidos como mesilatos o tosilatos,<sup>132</sup> y su desprotección puede llevarse a cabo por diferentes métodos.<sup>132b,133,134</sup> Por el contrario, la utilización de sulfonatos como grupos protectores de alcoholes ha sido muy poco estudiada, y su empleo ha sido prácticamente restringido a la química de los carbohidratos.<sup>135</sup>

Por otra parte, la química del grupo bencilsulfonilo (PhCH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>-) como grupo protector ha sido muy poco estudiada, y hasta donde llega nuestro conocimiento, prácticamente no existen trabajos publicados en este campo. En el año 2003, Mioskowski y col. presentaron al grupo bencilsulfonilo como un grupo protector potencialmente valioso en la química de fenoles, siendo a la vez muy útil en la modificación de la reactividad de los sustratos fenólicos, mostrándose estable frente a una gran variedad de condiciones drásticas de reacción y a muchos reactivos de uso común en síntesis orgánica.<sup>136</sup> En el trabajo mencionado, este grupo protector fue introducido fácilmente a partir de reactivos económicos como cloruro de bencilsulfonilo y trietilamina o piridina como bases, y pudo ser removido utilizando una hidrogenación catalítica con Ni-Raney a temperatura ambiente. Lamentablemente el trabajo de Mioskowski y col. se limitó a un único sustrato, desconociéndose por lo tanto el alcance y las limitaciones de la metodología empleada.

El trabajo mencionado, y nuestros resultados previos, despertaron nuestro interés en la desprotección de bencilsulfonatos derivados de fenoles y alcoholes empleando los sistemas FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.). Al realizar experimentos blanco o testigo encontramos que las nanopartículas de hierro o cobre no tenían ningún efecto en la reacción de desprotección y que la misma era promovida solamente por el sistema Li-DTBB(cat.).



### Esquema 3.6

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio sobre la desprotección de un gran número de bencilsulfonatos de arilo no funcionalizados. Así, el tratamiento de

<sup>132</sup> a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. ed.; Wiley: New York, **1999**, 285. b) Benschel, N.; Pevere, V.; Desmurs, J. R.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4281.

<sup>133</sup> Sabitha, G.; Abraham, S.; Subba Reddy, B. V.; Yadav, J. S. *Syntlett* **1999**, 1745.

<sup>134</sup> Ritter, T.; Stanek, K.; Larrosa, I.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1513.

<sup>135</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra. ed.; Wiley: New York, **1999**, pág. 197.

<sup>136</sup> Briot, A.; Baehr, C.; Brouillard, R.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 965.

bencilsulfonatos derivados de fenoles mono-, di- y trisustituidos (**7a-d**) con un exceso de litio (8:1) y una cantidad catalítica de DTBB (5% molar) como transportador de electrones, rindió los fenoles **8a-d** con buenos rendimientos (**Tabla 5**, entradas 1, 3, 5 y 6). Las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C y en THF como solvente. La misma metodología fue aplicada con éxito al bencilsulfonato derivado de  $\alpha$ -naftol (**7e**) y a la doble desprotección del bis-bencilsulfonato derivado de 2,2'-bifenol (**7f**) (**Tabla 5**, entradas 7 y 8). El intento de desproteger completamente el tris-bencilsulfonato **7g** derivado del alcohol 3,5-dihidroxibencílico, rindió 5-metilresorcinol debido a la rápida ruptura del enlace C (bencílico)-O, aún a -50 °C (**Tabla 5**, entrada 9).

Con respecto a la temperatura de reacción, y tomando como sustrato modelo a **7a**, cabe destacar que trabajando a 25 °C se observó una sensible disminución del rendimiento en el producto de desprotección (comparar entradas 1 y 2 en la **Tabla 5**), debida a la competencia por la ruptura de los enlaces S-O y C-O. Por otra parte, la reacción de desprotección de **7b** llevada a cabo a -50 °C (**Tabla 5**, entrada 4), dio como producto el fenol **8b** con el mismo rendimiento y en un tiempo de reacción apenas superior al observado para el mismo sustrato a 0 °C (comparar entradas 3 y 4 en la **Tabla 5**). Este hecho puede ser considerado como una ventaja adicional de la metodología empleada, en aquellos casos en los que es necesaria la desprotección de sustratos con funcionalidades sensibles a la temperatura de reacción.

Con el objeto de estudiar la eficacia de esta nueva metodología en la desprotección de bencilsulfonatos derivados de alcoholes, se aplicó el mismo procedimiento a los alcoholes primarios y secundarios protegidos **7h** y **7i**, los cuales dieron lugar a la obtención con buen rendimiento de los alcoholes **8h** y **8i** aunque en un tiempo de reacción superior al observado para los fenoles (**Tabla 5**, entradas 10 y 11). En las mismas condiciones de reacción también fue posible la doble desprotección del diol **7j** en 2.5 horas de reacción (**Tabla 5**, entrada 12). Desafortunadamente, todos los intentos por proteger alcoholes terciarios con el grupo bencilsulfonilo fueron infructuosos.

La segunda parte de este estudio estuvo orientada a la desprotección quimioselectiva de una serie de bencilsulfonatos de fenoles portadores de un grupo funcional adicional en su estructura. En el caso del bencilsulfonato derivado de o-alilfenol (**9a**), aplicando el mismo procedimiento experimental, se obtuvo una mezcla 1:1 del bencilsulfonato desprotegido **10a** y o-propilfenol generado por la reducción parcial del doble enlace C=C alílico (**Tabla 6**, entrada 1). La metodología empleada demostró ser totalmente compatible con la presencia de grupos metoxilo o flúor en el anillo aromático (**Tabla 6**, entradas 2 y 3).

**Tabla 5.** Desprotección de fenoles y alcoholes no funcionalizados

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	Rend.(%) <sup>b</sup>		
		T (°C)	t (h)				
1		(7a)	0	0.5		(8a)	75
2		(7a)	25	0.5		(8a)	52 <sup>c</sup>
3		(7b)	0	0.5		(8b)	71
4		(7b)	-50	0.8		(8b)	73
5		(7c)	0	0.5		(8c)	82
6		(7d)	0	0.5		(8d)	68
7		(7e)	0	0.5		(8e)	70
8		(7f)	0	4		(8f)	70
9		(7g)	0	4		(8g)	73
10		(7h)	0	1		(8h)	69
11		(7i)	0	1		(8i)	65
12		(7j)	0	2.5		(8j)	67

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> La reacción procedió con una conversión del 100%, obteniéndose tolueno (48%) como subproducto (CGL).

Con otros halógenos como cloro o bromo se observó competencia entre la reacción de desprotección y el intercambio halógeno-litio, siendo mucho más rápida la primera. Este hecho permitió dirigir el curso de las reacciones hacia la desprotección selectiva simplemente controlando el tiempo de reacción (**Tabla 6**, entradas 4-7).

**Tabla 6.** Desprotección de fenoles funcionalizados

Entrada	Sustrato	Tiempo (h) <sup>a</sup>	Producto <sup>b</sup>	Rend.(%) <sup>c</sup>
1		1		50 <sup>d</sup>
2		0.5		78
3		0.5		60
4		0.5		79
5		0.5		68
6		1.5		85 <sup>e</sup>
7		1.5		81 <sup>e</sup>
8		0.5		88
9		0.5		74
10		0.5		80

<sup>a</sup> Todas las reacciones se llevaron a cabo a 0 °C. <sup>b</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>c</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>d</sup> La reacción procedió con una conversión del 100%, obteniéndose o-propilfenol (50%) como subproducto (CGL). <sup>e</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida.

Cabe destacar que esta nueva metodología de desprotección fue absolutamente compatible con la presencia de grupos funcionales reactivos como formilo (**9f**), nitro (**9g**) y metoxicarbonilo (**9h**) (Tabla 6, entradas 8-10).

Desde el punto de vista mecanístico, el hecho de haber observado la formación de tolueno como subproducto en todas las reacciones, permite sugerir que la ruptura del grupo bencilsulfonilo procede a través de un mecanismo similar a otros previamente informados en la literatura científica, utilizando distintos arenuros de sodio o sodio en amoníaco líquido, con *p*-toluensulfonatos y *p*-toluensulfonamidas como sustratos.<sup>137</sup>

Por último, cabe destacar que los resultados obtenidos seguramente permitirán ampliar las ventajas de la utilización de los bencilsulfonatos como grupos protectores en síntesis orgánica, cuyas propiedades desactivantes pueden ser además de gran utilidad en la modificación de la reactividad de sustratos fenólicos.

### 3.3.3 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas a través del sistema $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

La reducción de aldehídos, cetonas e iminas para obtener los alcoholes o aminas correspondientes, representa una transformación de gran importancia en síntesis orgánica. Tal como se mencionó en el Capítulo 1, existen diferentes métodos para llevar a cabo estas reacciones,<sup>138</sup> entre ellos las reducciones promovidas por metales son consideradas como alternativas interesantes frente a la hidrogenación catalítica, fundamentalmente por su mayor practicidad y por su aplicabilidad tanto a gran escala como a escala de laboratorio.

Por otra parte, poco tiempo antes del desarrollo de esta Tesis, se estudió la reducción de compuestos carbonílicos e iminas utilizando los sistemas  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) y  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), demostrando en ambos casos una gran eficiencia en la obtención de los alcoholes y aminas correspondientes.<sup>139</sup>

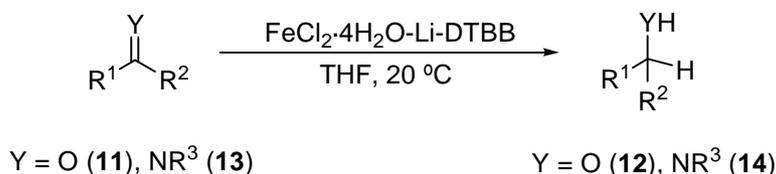
Teniendo en cuenta que uno de los aspectos más relevantes en la transformación de compuestos carbonílicos lo constituye la reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas, y dado que en nuestros estudios previos no se investigó el comportamiento de los sistemas mencionados sobre tales cetonas, consideramos de

<sup>137</sup> a) Kovacs, J.; Ghatak, U. R. *J. Org. Chem.* **1996**, *31*, 119. b) Closson, W. D.; Wriede, P.; Bank, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1581. c) Closson, W. D.; Ji, S.; Schulenberg, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 650.

<sup>138</sup> a) Ver Ref. 57, Capítulo 1.

<sup>139</sup> a) Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1921. b) Alonso, F.; Vitale, C.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synthesis* **2003**, 443.

interés llevar a cabo un estudio comparativo sobre la reducción de compuestos carbonílicos e iminas promovida por nanopartículas de hierro, generadas a través del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.) (**Esquema 3.7**). Más allá de las posibles diferencias en cuanto a reactividad, la utilización de hierro en lugar níquel o cobre, presentaría ciertas ventajas tales como su menor costo, y su impacto ambiental virtualmente nulo.



**Esquema 3.7**

Por otra parte, hasta donde llega nuestro conocimiento, no existen resultados publicados en la literatura con respecto a la reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas promovida por hierro, una transformación de gran importancia en la síntesis de biomoléculas orgánicas.

### 3.3.3.1 Reducción de compuestos carbonílicos a través del sistema $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-areno(cat.)

En cuanto a la reducción de compuestos carbonílicos promovida por hierro, la gran mayoría de los trabajos publicados en este campo han sido orientados hacia sustratos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Por ejemplo, utilizando distintos hidruros complejos de hierro se ha llevado a cabo la reducción conjugada de los mismos en condiciones suaves de reacción,<sup>140</sup> o la reducción selectiva del enlace  $\text{C}=\text{C}$  o  $\text{C}=\text{O}$ , aunque con rendimientos bastante pobres.<sup>141</sup> En otro ejemplo, la reducción de aldehídos y cetonas a los alcoholes correspondientes ha sido realizada utilizando cloruro  $\text{Fe(II)}$  o  $\text{Fe(III)}$  en combinación con hidruro de sodio, aunque en tiempos de reacción muy prolongados.<sup>142</sup>

Empleando nuestro sistema reductor  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -Li-DTBB(cat.), compuesto por una mezcla de cloruro de hierro (II) tetrahidratado (1.0-2.5 equivalentes con respecto al sustrato de partida), un exceso de litio en polvo (8/1 con respecto a la sal de hierro),

<sup>140</sup> a) Noyori, R.; Umeda, I.; Ishigami, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1542. b) Collman, J. P.; Finke, R. G.; Matlock, P. L.; Wahren, R.; Komoto, R. G.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1119.

<sup>141</sup> Bianchini, C.; Farnetti, E.; Graziani, M.; Peruzzini, M.; Polo, A. *Organometallics* **1993**, *12*, 3753.

<sup>142</sup> Fujisawa, T.; Sugimoto, K.; Ohta, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1667.

y una cantidad catalítica de DTBB (5% con respecto a la sal de hierro), fue posible la reducción de diferentes aldehídos y cetonas a los respectivos alcoholes primarios o secundarios con buenos rendimientos (**Tabla 7**).

Diferentes experimentos testigo sobre 5-nonanona como sustrato modelo, demostraron la necesidad del empleo de  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ; en ausencia de esta sal o utilizando  $\text{FeCl}_2$  anhidro, luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo el sustrato de partida intacto, acompañado por trazas de los productos de acoplamiento pinacólico.

Con la metodología empleada, la reducción promovida por nanopartículas de hierro pudo ser aplicada con éxito a cetonas alquílicas acíclicas, cíclicas, y policíclicas (**Tabla 7**, entradas 1-5). Por ejemplo, la reducción de 2-adamantanona (**11c**) utilizando 2 equivalentes del sistema reductor rindió 2-adamantanol (**12c**) con excelente rendimiento (**Tabla 7**, entrada 3). En el caso de la dicitohexilcetona (**11b**) altamente impedida, se obtuvo un rendimiento sensiblemente menor, el cual resultó imposible de mejorar aún con un exceso del sistema reductor, en tiempos prolongados de reacción y/o temperaturas de reacción más elevadas (**Tabla 7**, entrada 2). Cuando se utilizó acetofenona (**11d**) como sustrato se observó una conversión extremadamente baja (55%), un resultado de difícil explicación teniendo en cuenta que la reducción de benzofenona (**11e**) rindió el alcohol correspondiente con buen rendimiento y en un tiempo de reacción razonable (**Tabla 7**, entradas 4 y 5).

Por otra parte, el sistema reductor basado en la utilización de nanopartículas de hierro demostró un comportamiento destacable en la reducción de cetonas cíclicas con posibilidad de rendir alcoholes diastereoisoméricos (**Tabla 7**, entradas 6-10). La selectividad observada fue notable en todos los casos, con relaciones diastereoisoméricas que variaron, según el sustrato estudiado, desde 90:10 a 99:1. Este hecho resultó difícil de racionalizar en términos de un mecanismo general, debido a los distintos factores que pueden afectar a la estereoquímica de la reducción de cetonas cíclicas, tales como: la naturaleza del metal empleado, la estructura de la cetona, el tamaño del agente reductor, el solvente, y la posibilidad de existencia de equilibrios conformacionales y asistencia electrofílica en la reducción. Aún así, puede establecerse cierta comparación teniendo en cuenta diferentes ejemplos disponibles en la literatura científica, y sobre la base de los conceptos de *control estérico de aproximación* (*steric approach control*) y *control por desarrollo del producto* (*product development control*) introducidos por Dauben y col.,<sup>143</sup> redefinidos más tarde por

<sup>143</sup> Dauben, W. G.; Fonken, G.J.; Noyce, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2579.

Brown y Deck<sup>144</sup> como *control por tensión estérica (steric strain control)* y *control por estabilidad del producto (product stability control)*, para la reducción de cetonas cíclicas relativamente impedidas o no impedidas, respectivamente. Por ejemplo, en el caso de 4-*ter*-butilciclohexanona (**11f**) en la cual el grupo voluminoso *ter*-butilo se encuentra alejado del grupo carbonilo, el producto resultante fue el alcohol ecuatorial termodinámicamente más estable (*ec.:ax.* = 99:1) *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol (**12f**), siendo la estereoquímica de la reducción aparentemente controlada por la estabilidad del producto (*product stability control*). Teniendo en cuenta que la relación diastereoisomérica de los alcoholes formados en la reacción permaneció constante luego de la conversión completa del sustrato de partida, y considerando que en una mezcla de ambos alcoholes en equilibrio el alcohol ecuatorial predomina sobre el axial en una relación de sólo 2.4:1, se descartó la existencia de cualquier proceso de isomerización del producto en el medio de reacción.<sup>145</sup> Por una parte, este resultado se asemeja a aquellos obtenidos con hidruros metálicos (LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, o LiBH<sub>4</sub>, *ec.:ax.* ≤ 94:6)<sup>146</sup> o con los agentes reductores complejos empleados por Caubère y col. (*ec.:ax.* ≤ 90:10).<sup>147</sup> En ambos casos fue demostrado que el agregado de sales alcalinas, como por ejemplo el LiCl generado *in situ* en nuestras reacciones, llevó a una máxima selectividad para el ataque por la posición axial del sustrato carbonílico a reducir. En otro trabajo con el mismo sustrato, la reducción con litio en amoníaco líquido rindió sólo el alcohol *trans*, con un rendimiento moderado (57%), acompañado de la cetona de partida (25%) y el pinacol correspondiente (18%).<sup>148</sup>

En la reducción de cetonas con mayor impedimento estérico (**Tabla 7**, entradas 7-9), los productos obtenidos sugieren que las reacciones proceden a través de una aproximación del agente reductor por el lado menos impedido del grupo carbonilo, obteniéndose el alcohol axial termodinámicamente menos estable, siendo la estereoquímica en estos casos controlada por la tensión estérica (*steric strain control*).

<sup>144</sup> Brown, H. C.; Deck, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5620.

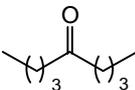
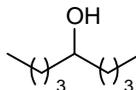
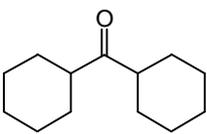
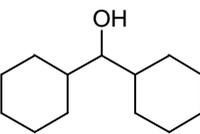
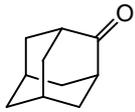
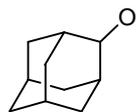
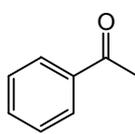
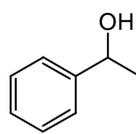
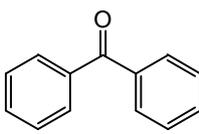
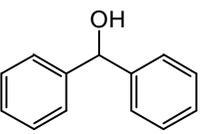
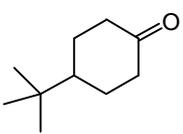
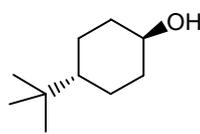
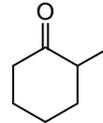
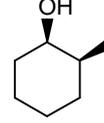
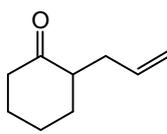
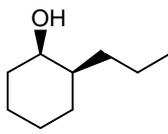
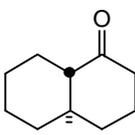
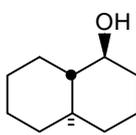
<sup>145</sup> Krisnamurthy, S.; Vogel, F.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2534.

<sup>146</sup> Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*; VCH: New York, **1991**, pág. 56.

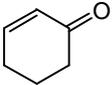
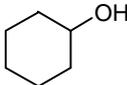
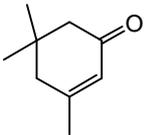
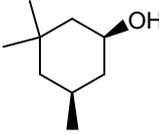
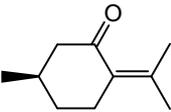
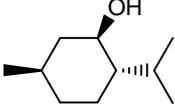
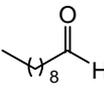
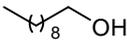
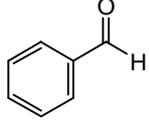
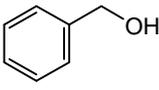
<sup>147</sup> Fort, Y.; Feghouli, A.; Vanderesse, R.; Cauberé, P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5911.

<sup>148</sup> Huffman, J. W.; McWhorter, W. W. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 594.

**Tabla 7.** Reducción de compuestos carbonílicos

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>		
		FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (eq.)	t (h)	Estructura	Rend. (%) <sup>b</sup>	
1		(11a)	1.0	4	 (12a)	85
2		(11b)	2.0	24	 (12b)	53 <sup>c</sup>
3		(11c)	2.0	3	 (12c)	90
4		(11d)	2.0	24	 (12d)	50 <sup>d</sup>
5		(11e)	2.0	5	 (12e)	77
6		(11f)	1.0	4	 (12f)	70 <sup>e</sup>
7		(11g)	1.5	3	 (12g)	82 <sup>f</sup>
8		(11h)	2.0	12	 (12h)	74 <sup>g</sup>
9		(11i)	1.5	3	 (12i)	91 <sup>h</sup>
10		(11j)	2.0	24	 (12j)	62 <sup>i</sup>

**Tabla 7.** Reducción de compuestos carbonílicos (*cont.*)

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>		
		FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (eq.)	t (h)	Estructura	Rend. (%) <sup>b</sup>	
11		(11k)	2.5	4	 (12k)	82 <sup>j</sup>
12		(11l)	2.5	5	 (12l)	78 <sup>k</sup>
13		(11m)	2.5	5	 (12m)	75 <sup>l</sup>
14		(11n)	1.0	6	 (12n)	82
15		(11o)	1.0	8	 (12o)	60 <sup>m</sup>

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> 60% de conversión del sustrato de partida. <sup>d</sup> 55% de conversión del sustrato de partida. <sup>e</sup> Relación diastereoisómeros *trans:cis* = 99:1. <sup>f</sup> Relación diastereoisómeros *cis:trans* = 95:5. <sup>g</sup> Relación diastereoisómeros *cis:trans* = 95:5. <sup>h</sup> Relación diastereoisómeros *cis:trans* = 99:1. <sup>i</sup> Relación diastereoisómeros *endo:exo* = 90:10. <sup>j</sup> Determinado por CGL basado en el sustrato de partida. <sup>k</sup> 86% de conversión del sustrato de partida; relación diastereoisómeros *cis:trans* = 99:1. <sup>l</sup> Relación diastereoisómeros *mentol : neoisomentol : neomentol* = 75:6:19. <sup>m</sup> 70% de conversión del sustrato de partida.

En particular, la diastereoselectividad observada en la reducción de 2-metilciclohexanona (**11g**, *ax.:ec.* = 95:5) fue comparable a la informada en la literatura utilizando L-Selectride y K-Selectride (*ax.:ec.* = 99:1), o dicalohexilborano (*ax.:ec.* = 94:6),<sup>149</sup> y en absoluto contraste con la importante selectividad dirigida hacia el producto ecuatorial obtenida con otros agentes reductores comunes tales como LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, 9-BBN, BH<sub>3</sub>-THF<sup>150</sup> o con Li/NH<sub>3</sub>.<sup>151</sup>

La reducción de *trans*-decalona (**11i**, **Tabla 7**, entrada 9) fue mucho más efectiva, obteniéndose un mayor rendimiento (91%) y una diastereoselectividad

<sup>149</sup> Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Reductions in Organic Synthesis. Recent Advances and Practical Applications*; ACS: Washington, DC, **1996**, pág. 21.

<sup>150</sup> Cha, J. S.; Moon, S. J.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7514.

<sup>151</sup> Huffman, J. W.; Charles, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6486.

excelente (*ax.:ec.* = 99:1), observándose una selectividad opuesta y superior a la informada con NaBH<sub>4</sub>/MeOH (*ax.:ec.* = 35:65).<sup>152</sup>

La reducción de (±)-alcanfor (**11j**, **Tabla 7**, entrada 10) llevó a la obtención del isómero más estable *endo*-borneol (*endo:exo* = 90:10), requiriendo un tiempo de reacción prolongado (24 horas) y un exceso del sistema reductor para lograr un 70% de conversión del producto de partida. En este caso, la estereoquímica del alcohol obtenido fue más consistente con un mecanismo del tipo de la reducción por metales en disolución.<sup>153</sup> Así, por ejemplo, en la reducción de (±)-alcanfor con metales alcalinos en amoníaco líquido el producto mayoritario fue *endo*-borneol (*endo:exo* = 82:18).<sup>154</sup> De acuerdo con Huffman y Charles,<sup>152</sup> para cetonas impedidas o cetonas cuyo grupo carbonilo reaccione muy lentamente, la reducción con metales disueltos procede a través del dianión correspondiente, llevando a una distribución de productos cercana a la existente en el equilibrio entre ambos alcoholes, lo cual es absolutamente consistente con nuestras observaciones experimentales.

Cuando la metodología descrita se aplicó a la reducción de cetonas α,β-insaturadas (**Tabla 7**, entradas 11-13), el empleo del sistema reductor en cantidades equimoleculares con respecto al sustrato de partida, dio como resultado la obtención de diferentes mezclas de los dos productos posibles de la reducción parcial (cetonas saturadas y alcoholes α,β-insaturados), acompañadas de la cetona de partida sin reaccionar. Desafortunadamente, todos los esfuerzos por dirigir el curso de las reacciones hacia uno de los productos de reducción parcial fueron infructuosos, aún a bajas temperaturas (-10 °C a -78 °C) o a tiempos cortos de reacción. Utilizando un exceso del sistema reductor (2.5:1 con respecto a la cetona) se obtuvieron los alcoholes saturados correspondientes con buen rendimiento. Con respecto a la estereoquímica de los productos, la reducción de isoforona (**11i**) condujo al alcohol 1,5-diecuatorial **12i** (**Tabla 7**, entrada 12) con una excelente diastereoselectividad (*cis:trans* = 99:1). También la reducción de (+)-pulegona (**11m**) llevó a la obtención del alcohol más estable de los cuatro isómeros posibles, (-)-mentol (**12m**), acompañado de neomentol y neoisomentol como productos minoritarios (mentol:neomentol:neoisomentol = 75:19:6). Selectividades similares hacia el ataque axial sobre el grupo carbonilo de (+)-pulegona fueron observadas previamente en la reducción con NaBH<sub>4</sub>-MeOH<sup>155</sup> o con aminoborohidruros de litio.<sup>156</sup>

<sup>152</sup> a) Monson, R. S.; Przybycien, D.; Baraze, A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1700. b) Wu, Y.-D.; Tucker, J. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018.

<sup>153</sup> a) Huffman, J. W. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 399. b) Pradhan, S. K. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6351.

<sup>154</sup> Rautenstrauch, V. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 402.

<sup>155</sup> Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4187.

Finalmente, la aplicación del sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  a la reducción de aldehídos permitió la obtención de los alcoholes primarios correspondientes (**Tabla 7**, entradas 14 y 15). Decanal (**11n**) fue transformado en 1-decanol (**12n**) con buen rendimiento, mientras que benzaldehído (**11o**), demostrando un comportamiento similar al observado para acetofenona (**11d**), no pudo ser reducido en forma completa.

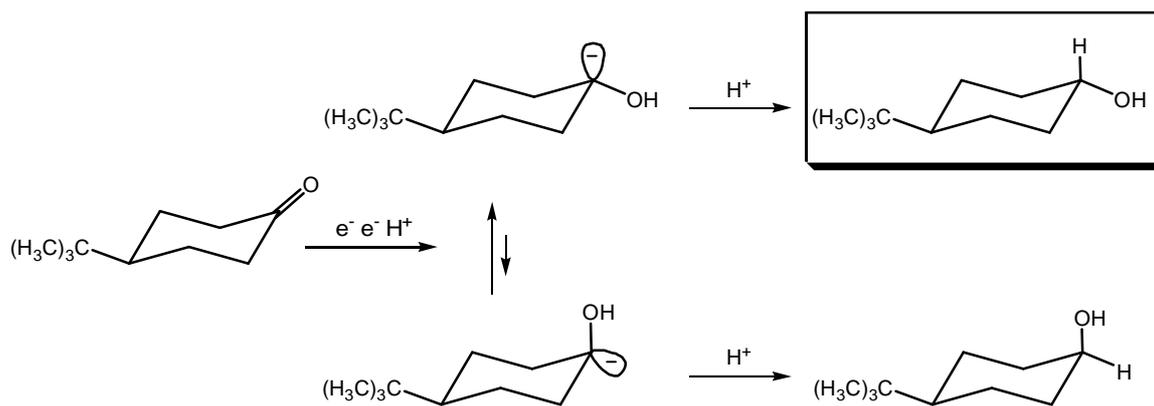
### 3.3.3.2 Consideraciones mecanísticas en la reducción de cetonas cíclicas mediante el sistema $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{areno}(\text{cat.})$

Con el objeto de obtener mayor información acerca del posible mecanismo de reacción actuante en las reducciones estudiadas, se llevó a cabo la reducción de 2-metilciclohexanona (**11g**) utilizando el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  gaseoso (1 atm.), la cual luego de 24 horas de reacción, dio como resultado la obtención de 2-metilciclohexanol con bajo rendimiento (23%) y con una diastereoselectividad opuesta (*trans:cis* = 75:25) a la obtenida con el sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li} \cdot \text{DTBB}(\text{cat.})$  (**Tabla 7**, entrada 7). Este hecho llevaría a descartar la existencia de un proceso del tipo de la hidrogenación catalítica, en la cual el hierro podría catalizar la adición al grupo carbonilo del hidrógeno molecular generado por reacción del litio en exceso presente en el medio con el agua de hidratación de la sal empleada. Más allá de que la hidrogenación catalizada por paladio del mismo sustrato **11g** en solventes próticos ha dado mayoritariamente el producto *cis*, es sabido que existen numerosos factores que pueden variar la estereoquímica de la hidrogenación catalítica de cetonas cíclicas, tales como la estructura del sustrato, el catalizador, el solvente, la temperatura, la presión de hidrógeno y otras condiciones de reacción.<sup>157</sup>

Los resultados obtenidos sugerirían que las reducciones podrían transcurrir a través de un mecanismo similar al de la reducción por metales en disolución, el cual explicaría la formación de los productos termodinámicamente más estables como *trans*-4-*ter*-butilciclohexanol (**12f**) y *endo*-borneol (**12j**) a través de la protonación del carbanión intermediario de mayor estabilidad,<sup>153b</sup> tal como se grafica en los **Esquemas 3.8a** y **3.8b**.

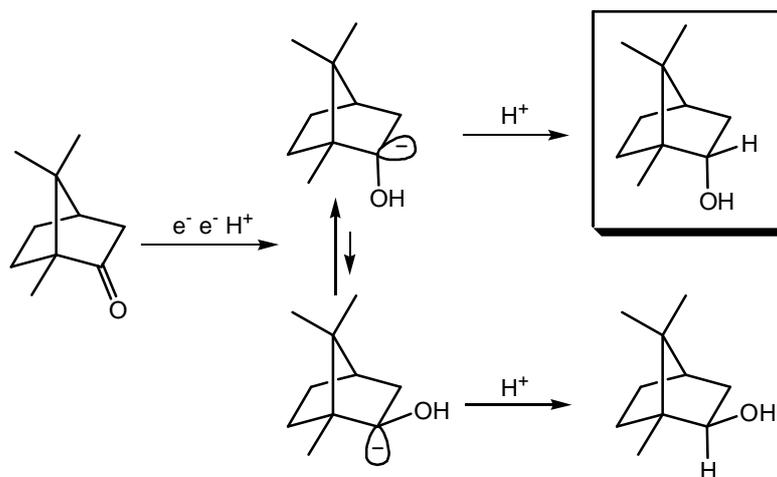
<sup>156</sup> Fisher G. B.; Fullerm, J. C.; Harrison, J.; Alvarez, S. G.; Burkhardt, E. R.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6378.

<sup>157</sup> Ver Ref.128c, págs. 141-142.



Esquema 3.8a

En los dos casos mencionados, un rápido equilibrio entre los dos carbaniones epímeros, seguido de un paso lento de protonación en posición axial y exo respectivamente, a través del estado de transición de menor energía para cada caso, justificaría la formación de los productos de control termodinámico obtenidos (**Esquemas 3.8a y b**).



Esquema 3.8b

Por el contrario en la reducción de 2-metilciclohexanona (**11g**), 2-alcilciclohexanona (**11h**) y *trans*-decalona (**11i**), debido a la presencia de protones ácidos en el medio de reacción, previamente al proceso de equilibración podría tener lugar una protonación cinéticamente controlada del carbanión intermedio,<sup>153a</sup> para dar los alcoholes axiales termodinámicamente menos estables como productos de reacción.

La reducción de cetonas cíclicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**Tabla 7**, entradas 11-13), podría también explicarse a través de un mecanismo similar al de los metales en disolución. Por ejemplo, en el caso de (+)-pulegona (**11m**) asumiendo que existen dos pasos de reacción involucrados en este proceso, esto es la reducción del doble enlace C=C y la reducción del grupo carbonilo, la formación del enolato en el primer paso podría llevar a la equilibración del intermediario antes de que ocurra la reducción del grupo carbonilo, quedando en este caso el grupo isopropilo en posición preferentemente *trans* con respecto al grupo metilo (94:6). Por otra parte, y de acuerdo con otros trabajos publicados en la literatura,<sup>151,158</sup> la mayor tendencia observada hacia la formación de los alcoholes ecuatoriales correspondientes, podría ser explicada mediante la participación de un proceso de equilibración en el segundo paso de reacción (reducción del grupo carbonilo).

De todas maneras, aún asumiendo que en la reducción de cetonas cíclicas interviene principalmente un mecanismo del tipo de la reducción por metales en disolución, cabe destacar que existe una controversia de difícil resolución en cuanto a establecer cuándo estas reducciones proceden a través de un control cinético o de un control termodinámico. Tal como lo ha establecido Huffman, las diferentes explicaciones propuestas para justificar la estereoselectividad de este tipo de reducciones resultan, hasta el momento, de dudoso valor predictivo.<sup>159</sup>

### 3.3.3.3 Reducción de iminas a través del sistema $\text{FeCl}_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}\text{-Li-areno(cat.)}$

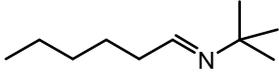
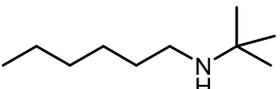
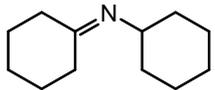
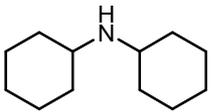
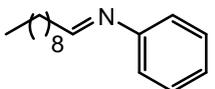
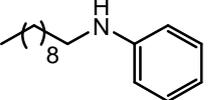
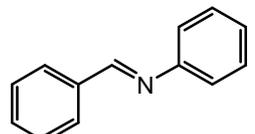
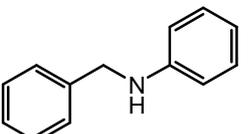
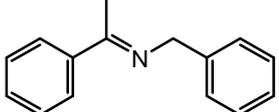
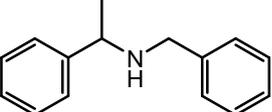
En la **Tabla 8** se pueden observar los resultados obtenidos en la reducción de una serie de iminas (**13a-e**) derivadas de diferentes aldehídos y cetonas, aplicando el mismo procedimiento empleado para la reducción de los compuestos carbonílicos.

En todos los casos, utilizando una relación molar de 2.0-2.5:1 del sistema reductor con respecto a la imina de partida, se obtuvieron las aminas secundarias correspondientes con buenos rendimientos. El rendimiento algo menor observado para la imina derivada de benzaldehído y anilina (**13d**, **Tabla 8**, entrada 4) puede ser atribuido a la ruptura reductora en la posición bencílica. Por el contrario, en el caso de la imina derivada de acetofenona y anilina (**13e**, **Tabla 8**, entrada 5) no se observó la ruptura mencionada, probablemente debido al menor tiempo de reacción requerido.

<sup>158</sup> Solodar, J. J. *Org. Chem.* **1976**, *41*, 3461.

<sup>159</sup> Huffman, J. W. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 8, pág. 116.

**Tabla 8.** Reducción de iminas

Entrada	Sustrato	Condiciones de Reacción		Producto <sup>a</sup>	
		FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O (eq.)	t (h)	Estructura	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	 (13a)	2.0	8	 (14a)	78
2	 (13b)	2.0	12	 (14b)	74
3	 (13c)	2.5	14	 (14c)	82
4	 (13d)	2.5	14	 (14d)	65
5	 (13e)	2.5	8	 (14e)	77

<sup>a</sup> Todos los productos aislados tuvieron una pureza >95% (CGL). <sup>b</sup> Purificado por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo).

### 3.3.3.4 Reducción de compuestos carbonílicos e iminas a través del sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.). Estudio comparativo sobre reactividad y selectividad con los sistemas análogos NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-areno(cat.)

Se llevó a cabo un estudio con el objeto de establecer una comparación en cuanto a la reactividad y la selectividad observada para el sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.), con respecto a los sistemas análogos previamente estudiados NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.)<sup>160</sup> y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.)<sup>161</sup>

Con respecto a la reactividad, en general se obtuvieron resultados similares tanto en la reducción de compuestos carbonílicos como en la reducción de iminas independientemente del sistema reductor empleado. En cuanto a la selectividad, el sistema basado en la utilización de níquel demostró ser más selectivo en la reducción de cetonas α,β-insaturadas, las cuales pudieron ser transformadas en las cetonas

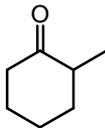
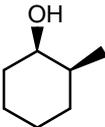
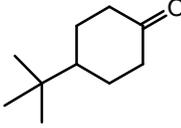
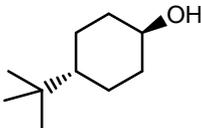
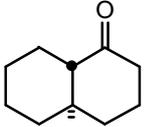
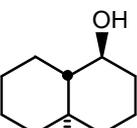
<sup>160</sup> Ver Ref. 60, Capítulo 1.

<sup>161</sup> Ver Ref. 79, Capítulo 1.

saturadas o los alcoholes saturados correspondientes controlando la cantidad de sal de níquel empleada.

Con el objeto de comparar la estereoselectividad en la reducción de cetonas cíclicas con posibilidad de dar alcoholes diastereoisoméricos, se llevó a cabo una serie de reacciones utilizando 2-metilciclohexanona (**11c**), 4-*ter*-butilciclohexanona (**11d**), ( $\pm$ )-alcanfor (**11e**) y *trans*-decalona (**11f**) como sustratos modelo, sometiénolos a reducción con los sistemas NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) y CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) bajo las mismas condiciones de reacción (**Tabla 9**). Los rendimientos observados para los tres sistemas reductores fueron similares en todos los casos, sin embargo, el nuevo sistema basado en el empleo de nanopartículas de hierro demostró una diastereoselectividad superior.

**Tabla 9.** Reducción estereoselectiva de cetonas cíclicas. Estudio comparativo.

Entrada	Sustrato	Producto <sup>b</sup>	Diastereoselectividad (Rend.%) <sup>c</sup>		
			NiCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	FeCl <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O
1	 ( <b>11c</b> )	 ( <b>12c</b> )	90:10 (85)	85:15 (73)	95:5 (82)
2	 ( <b>11d</b> )	 ( <b>12d</b> )	95:5 (73)	95:5 (70)	99:1 (70)
3	 ( <b>11e</b> )	 ( <b>12e</b> )	80:20 (65)	85:15 (55)	90:10 (62)
4	 ( <b>11f</b> )	 ( <b>12f</b> )	99:1 (88)	99:1 (84)	99:1 (91)

<sup>a</sup> Sistemas reductores compuestos por la sal hidratada de cada metal (1-2 eq.), un exceso de litio en polvo (8:1 con respecto a la sal metálica), y una cantidad catalítica de DTBB (0.1 eq./eq. de sal metálica), en THF, a temperatura ambiente. <sup>b</sup> Estructura del diastereoisómero mayoritario. <sup>c</sup> Relación diastereoisomérica determinada por CGL/EM; productos purificados por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo).

Además de que en casi todos los casos los excesos diastereoisoméricos fueron elevados y no muy diferentes, resulta destacable que la eficiencia en la diastereoselectividad siguió el orden: Fe > Ni  $\approx$  Cu, el mismo orden que siguen los radios atómicos de los metales estudiados. La influencia de las características

estructurales de la cetona de partida en el resultado final de las reacciones quedó claramente demostrado con la reducción de *trans*-decalona, sustrato que fue reducido con idéntica diastereoselectividad por cualquiera de los sistemas reductores empleados (**Tabla 9**, entrada 4). Por último, el hecho de que las selectividades observadas para los tres metales se hayan dirigido hacia los mismos diastereoisómeros como productos, podría indicar que en los tres casos opera un mecanismo de reacción similar.

### 3.3.4 Síntesis de azo compuestos por acoplamiento reductor de derivados nitro aromáticos, promovido por nanopartículas de hierro

Los azo compuestos, como se comentó en Capítulo 1, han sido ampliamente utilizados como colorantes y reactivos analíticos. Más recientemente se han encontrado nuevas aplicaciones en varios campos tales como biomedicina,<sup>162</sup> síntesis orgánica,<sup>163</sup> y como materiales con excelentes propiedades ópticas y fotoeléctricas.<sup>164</sup>

Muchos de los métodos de preparación de azo compuestos descritos en la literatura proceden con bajos rendimientos, conducen a la obtención de subproductos no deseados, necesitan condiciones drásticas de reacción y/o generan peligrosos contaminantes para el ambiente.<sup>165</sup> En consecuencia, consideramos de interés realizar un estudio acerca de la posibilidad de sintetizar azo derivados por acoplamiento reductor de compuestos nitro aromáticos promovido por los sistemas FeCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.) o FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.).

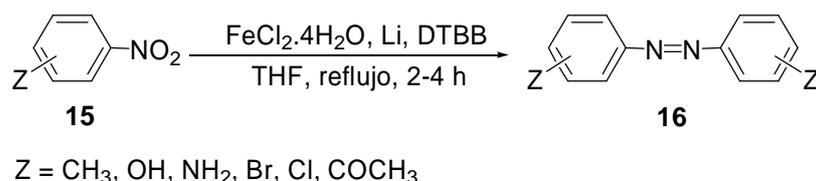
Empleando la metodología descrita previamente, ambos sistemas demostraron ser eficientes en la transformación estudiada, obteniéndose los azo compuestos deseados con mayores rendimientos y en menor tiempo de reacción al utilizar la sal de hierro tetrahidratada. Así, la reacción de diferentes derivados nitro aromáticos con FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1 equiv.), un exceso de litio en polvo (8 equiv.) y una cantidad catalítica de DTBB (0.1 equiv.) en THF a reflujo, llevó a la obtención de los correspondientes azo compuestos simétricos con buenos rendimientos. Los sistemas reactivos empleados demostraron además ser compatibles con la presencia de una gran variedad de grupos funcionales, de esta manera, en un solo paso de reacción pudieron ser sintetizados varios azo derivados conteniendo grupos funcionales tales como carbonilo, halógeno (Br, Cl), amino o hidroxilo (**Esquema 3.9**).

<sup>162</sup> a) Ver Ref. 86a, Capítulo 1. b) Fadda, A. A.; Etmen, H. A.; Amer, F. A.; Barghout, M.; Mohamed, Kh. S. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1994**, 61, 343.

<sup>163</sup> Ver Ref. 87, Capítulo 1.

<sup>164</sup> Ver Ref. 88, Capítulo 1.

<sup>165</sup> Kabalka, G.W.; Varma, R. S. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 8, págs. 363-379. b) Ver Ref. 92a, Capítulo 1.



Esquema 3.9

En la **Tabla 10** se pueden observar los resultados obtenidos. El sustrato más simple, nitrobenzeno (**15a**) fue transformado a azobenceno (**16a**) con excelente rendimiento (**Tabla 10**, entrada 1). Los compuestos nitro aromáticos sustituidos también fueron acoplados eficientemente. Tal es el caso de los derivados *o*-, *m*-, y *p*-nitrotolueno (**Tabla 10**, entradas 3-5), *o*-, *m*-, y *p*-nitroanilina (**Tabla 10**, entradas 6-8), y *o*-, y *p*-nitrofenol (**Tabla 10**, entradas 9 y 10). Con los derivados nitro aromáticos sustituidos con otros grupos funcionales susceptibles de reducción, este sistema reactivo basado en la utilización de nanopartículas de hierro demostró una elevada selectividad hacia el grupo nitro. Por ejemplo, la reacción con nitro compuestos halogenados rindió los correspondientes azobencenos halogenados con buenos rendimientos (**Tabla 10**, entradas 12-13) acompañados de cantidades mínimas de azobenceno (*ca.* 7%). Estos resultados indican que la reducción del grupo nitro es significativamente más rápida que el proceso de hidrodeshalogenación, coincidiendo con los resultados publicados por otros autores en la reducción de nitro compuestos promovida por Fe(0) en medio acuoso.<sup>166</sup> Teniendo en cuenta la eficiencia demostrada previamente por este sistema reductor frente a compuestos carbonílicos, cabe destacar el resultado obtenido con *p*-nitroacetofenona (**15m**) en el cual se obtuvo el azo compuesto **16m** con buen rendimiento acompañado de sólo un 10% de 1-(4-nitrofenil)etanol, producto de reducción del grupo carbonilo en el sustrato de partida, demostrando una elevada selectividad hacia la reducción del grupo nitro.

Con respecto a la reactividad del sistema FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O-Li-DTBB(cat.) frente a los distintos sustratos estudiados, cabe destacar que las propiedades electrónicas de los sustituyentes unidos al anillo aromático no tuvieron ninguna influencia sobre el acoplamiento reductor del grupo nitro. Incluso aquellos sustratos portadores de grupos fuertemente dadores de electrones (**Tabla 10**, entradas 6-10), los cuales han resultado claramente menos reactivos frente a otros agentes reductores informados en la literatura,<sup>167</sup> rindieron los azo derivados correspondientes con rendimientos y tiempos de reacción similares a los compuestos nitro aromáticos sustituidos con grupos

<sup>166</sup> Agrawal, A.; Tratnyek, P. G.; *Environ. Sci. Technol.* **1996**, *30*, 153.

<sup>167</sup> a) Hutchins, R. O.; Lamson, D. W.; Rua, L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 803. b) Chung, T. F.; Wu, Y. M.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1215. c) Ohe, K.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4169.

atractores de electrones (**Tabla 10**, entradas 12-14). En cuanto al efecto estérico provocado por sustituyentes ubicados en posición *orto* con respecto al grupo nitro, sólo se observó un efecto contraproducente al proceso de acoplamiento reductor en el caso de 1-nitronaftaleno (**15j**). Otros sustituyentes como metilo, amino o hidroxilo demostraron no afectar significativamente el curso de las reacciones estudiadas.

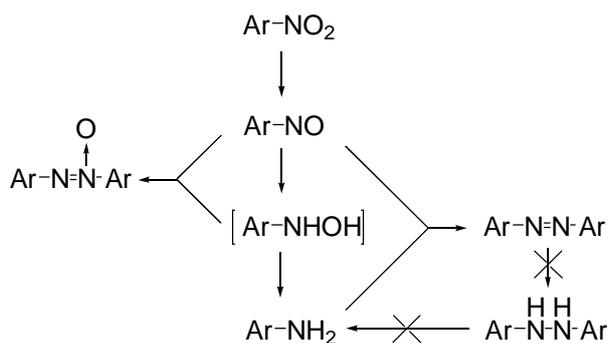
**Tabla 10.** Acoplamiento reductor de derivados nitroaromáticos.<sup>a</sup>

Ent.	Sustrato		t(h)	Producto <sup>b</sup>		Rend. <sup>c</sup>
1	Nitrobenceno	( <b>15a</b> )	2.5	Azobenceno	( <b>16a</b> )	97
2	Nitrobenceno	( <b>15a</b> )	0.5	Azobenceno Anilina Nitrosobenceno	( <b>16a</b> )	11 <sup>d</sup> 35 <sup>d</sup> 23 <sup>d</sup>
3	<i>p</i> -Nitrotolueno	( <b>15b</b> )	4.0	4,4'-Dimetilazobenceno	( <b>16b</b> )	85
4	<i>m</i> -Nitrotolueno	( <b>15c</b> )	4.0	3,3'-Dimetilazobenceno	( <b>16c</b> )	73
5	<i>o</i> -Nitrotolueno	( <b>15d</b> )	4.5	2,2'-Dimetilazobenceno	( <b>16d</b> )	79
6	<i>p</i> -Nitroanilina	( <b>15e</b> )	3.0	4,4'-Diaminoazobenceno	( <b>16e</b> )	83
7	<i>m</i> -Nitroanilina	( <b>15f</b> )	5.0	3,3'-Diaminoazobenceno	( <b>16f</b> )	69
8	<i>o</i> -Nitroanilina	( <b>15g</b> )	3.0	2,2'-Diaminoazobenceno	( <b>16g</b> )	78
9	<i>p</i> -Nitrofenol	( <b>15h</b> )	3.5	4,4'-Dihidroxi azobenceno	( <b>16h</b> )	81
10	<i>o</i> -Nitrofenol	( <b>15i</b> )	3.5	2,2'-Dihidroxi azobenceno	( <b>16i</b> )	75
11	1-Nitronaftaleno	( <b>15j</b> )	7.0	1,1'-Azonaftaleno	( <b>16j</b> )	51 <sup>e</sup>
12	<i>p</i> -Bromonitrobenceno	( <b>15k</b> )	2.5	4,4'-Dibromoazobenceno	( <b>16k</b> )	77 <sup>f</sup>
13	<i>p</i> -Cloronitrobenceno	( <b>15l</b> )	2.5	4,4'-Dicloroazobenceno	( <b>16l</b> )	80 <sup>g</sup>
14	<i>p</i> -Nitroacetofenona	( <b>15m</b> )	3.0	4,4'-Diacetilazobenceno	( <b>16m</b> )	71 <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Sustrato (1.0 mmol), FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (1.0 mmol), Li (8.0 mmol), DTBB (0.1 mmol). Todas las reacciones a la temperatura de reflujo de THF. <sup>b</sup> Todos los productos aislados de pureza > 95% (CGL). <sup>c</sup> Rendimiento (%) de producto aislado por TLC preparativa (silica gel, hexano/AcOEt). <sup>d</sup> Determinado por CGL. <sup>e</sup> 40% de 1-nitronaftaleno recuperado. <sup>f</sup> 14% de azobenceno como subproducto (CGL). <sup>g</sup> 8% de azobenceno como subproducto (CGL). <sup>h</sup> 18% de 1-(4-nitrofenil)etanol como subproducto (CGL).

Finalmente, con el objeto de obtener información acerca del posible mecanismo de reacción, se llevaron a cabo distintos ensayos con nitrobenceno como sustrato deteniendo las reacciones a tiempos cortos con la intención de estudiar las especies intermediarias involucradas en el proceso de acoplamiento-reducción. En todos los casos se observó la conversión parcial del sustrato de partida a una mezcla de nitrosobenceno, anilina y azobenceno (**Tabla 10**, entrada 2). Es sabido que la reducción completa del grupo nitro al grupo amino transcurre a través del camino

ilustrado en el **Esquema 3.10**.<sup>168</sup> En nuestro caso, cabe destacar que no se detectó la formación de arilhidroxilaminas como intermediarios con ninguno de los sustratos estudiados, lo cual probablemente puede deberse a su rápida conversión a las anilinas correspondientes. Por otra parte, en todos los casos se observó la presencia de azoxiarenos como subproductos minoritarios de reacción (3-7%), con lo cual, se decidió estudiar la posible participación de azobenceno e hidrazobenceno como intermediarios en la formación de anilina, y de azobenceno en la formación de azobenceno en el medio de reacción. Para ello, se utilizaron como sustratos de partida muestras comerciales puras de azobenceno, 1,2-difenilhidracina y azoxibenceno, las cuales fueron sometidas a las mismas condiciones de reacción, resultando los enlaces N=N, N-N y N-O inertes frente al sistema  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$ . En conclusión, es muy probable que los azo compuestos obtenidos como productos provengan de la condensación entre los intermediarios nitrosobenceno y anilina (**Esquema 3.10**) detectados en el medio de reacción.



**Esquema 3.10**

Teniendo en cuenta que los sistemas análogos  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  y  $\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot \text{Li-DTBB}(\text{cat.})$  no reducen a los derivados nitro aromáticos, y que este último ha demostrado ser muy eficiente en la reducción de azo, hidrazo y azoxi compuestos,<sup>169</sup> se puede concluir que la naturaleza del metal de transición empleado en la reducción de los diferentes grupos funcionales nitrogenados, es crucial para dirigir el curso de las reacciones hacia los productos de reducción deseados.

<sup>168</sup> a) Yu, C.; Liu, B.; Hu, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 919. b) Gorda, S.; Abiraj, K.; Gorda, D. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1329. c) Brady, E. D.; Clark, D.L.; Keogh, D. W.; Scott, B. L.; Watkin, J. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7007.

<sup>169</sup> Ver Ref. 64, Capítulo 1.

### 3.4 Reacciones de acoplamiento promovidas por nanopartículas de hierro y de cobre

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición para formar enlaces C-C o C-heteroátomo, constituyen una de las herramientas más potentes en síntesis orgánica. En las últimas décadas las metodologías empleadas en este tipo de reacciones han evolucionado hasta transformarse en una forma generalizada, ampliamente difundida y de gran versatilidad para conseguir la síntesis de una gran variedad de compuestos orgánicos, incluyendo el campo de los materiales y las biomoléculas.

Entre los metales de transición más utilizados en las reacciones de acoplamiento, los complejos de paladio y níquel son sin lugar a dudas, los más ampliamente difundidos, principalmente debido a su selectividad, su amplio espectro de aplicación y su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales. Sin embargo, la mayoría de los complejos mencionados son costosos y/o requieren el uso de ligandos costosos o tóxicos tales como las fosfinas.

Dada la gran importancia de este tipo de reacciones en síntesis orgánica se decidió llevar a cabo un estudio acerca de la capacidad de las nanopartículas de hierro o de cobre, generadas a partir de las sales anhidras de estos metales, litio y una cantidad catalítica de un areno, en diferentes reacciones tendientes a la obtención de productos de acoplamiento de interés en química orgánica sintética.

#### 3.4.1 Homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por nanopartículas de hierro y de cobre

El acoplamiento de derivados halogenados promovido por metales de transición constituye una herramienta de fundamental importancia en síntesis orgánica. La transformación previa de estos derivados en los respectivos reactivos de Grignard ha surgido como una alternativa muy interesante, fundamentalmente a partir de los numerosos trabajos de Kochi y col. en este campo,<sup>170</sup> debido a que permiten la utilización de una gran variedad de metales como catalizadores. En este sentido las sales de hierro y cobre han tomado un gran protagonismo en el homo-acoplamiento y acoplamiento cruzado entre reactivos organomagnesianos y derivados halogenados. Por otra parte, como ya se comentó en el Capítulo 1, aún cuando el homoacoplamiento de reactivos de Grignard ha sido informado por algunos autores

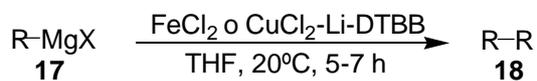
---

<sup>170</sup> Ver Ref. 104, Capítulo 1.

como una reacción secundaria en diversos estudios acerca de reacciones de acoplamiento cruzado, en la literatura científica aparecen muy pocos resultados con respecto al homoacoplamiento selectivo de reactivos de Grignard catalizado por hierro, y menos aún por cobre.<sup>171</sup>

Por los motivos expuestos, consideramos de gran interés llevar a cabo un estudio acerca del homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por nanopartículas de hierro o cobre.

Bajo condiciones muy suaves, la reacción de una gran variedad de reactivos organomagnesianos, incluyendo cloruros y bromuros, con nanopartículas de cobre o hierro generadas a través los sistemas  $\text{CuCl}_2\text{-Li-DTBB}(\text{cat.})$  o  $\text{FeCl}_2\text{-Li-DTBB}(\text{cat.})$ , respectivamente, dio lugar a la obtención de los productos de homoacoplamiento a través de una metodología sencilla y económica (**Esquema 3.11**).



R = arilo, heteroarilo, vinilo,  
bencilo, alquilo

### Esquema 3.11

En la **Tabla 11** se resumen los resultados obtenidos en el homoacoplamiento de una gran variedad de reactivos de Grignard aromáticos, heteroaromáticos, vinílicos y bencílicos, promovido por los sistemas mencionados en el párrafo anterior. Tanto cloruro como bromuro de fenilmagnesio dieron como producto bifenilo con excelente rendimiento (**Tabla 11**, entradas 1 y 2) con ambos sistemas de acoplamiento. Es importante destacar que el homoacoplamiento promovido por nanopartículas de hierro no se vio afectado por las propiedades electrónicas de los sustituyentes presentes en el anillo aromático. Sustratos portadores de grupos dadores (**17c**) o atractores de electrones (**17d**) fueron transformados en los correspondientes biarilos con buen rendimiento. Sin embargo, el sistema basado en la utilización de nanopartículas de cobre demostró una eficiencia mucho menor en el acoplamiento de reactivos de Grignard aromáticos sustituidos con grupos atractores de electrones (**Tabla 11**, entrada 5). Este hecho concuerda con los resultados obtenidos previamente por Lee

<sup>171</sup> a) Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3615. b) Kaufmann, T.; Sahn, W. *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 101. c) Lee, J. I. *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 117.

para el homoacoplamiento de reactivos de Grignard promovido por triflatos de Cu(II).<sup>172</sup>

**Tabla 11.** Homoacoplamiento de reactivos de Grignard<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	t (h)	Producto <sup>b</sup>	Rend. (%)	
				Fe <sup>c</sup>	Cu <sup>d</sup>
1	(17a)	4	(18a)	85	82
2	(17a)	4	(18a)	88	80
3	(17b)	3	(18b)	77	73
4	(17c)	3	(18c)	84	79
5	(17d)	5	(18d)	80	66
6	(17e)	8	(18e)	65 <sup>e</sup>	63 <sup>e</sup>
7	(17f)	10	(18f)	54 <sup>f</sup>	51 <sup>f</sup>
8	(17g)	4	(18g)	75	72
9	(17h)	4	(18h)	78	70
10	(17i)	3	(18i)	85	81

<sup>172</sup> Lee, J. I. *J. Korean Chem. Soc.* **2005**, *49*, 117.

**Tabla 11.** Homoacoplamiento de reactivos de Grignard (*cont.*)

Entrada	Sustrato	t (h)	Producto <sup>b</sup>	Rend. (%)	
				Fe <sup>c</sup>	Cu <sup>d</sup>
11		2		75 <sup>g</sup>	75 <sup>g</sup>
12		2		81 <sup>g</sup>	80 <sup>g</sup>
13		8		20 <sup>g</sup>	16 <sup>g</sup>
14 <sup>h</sup>		8		50 <sup>i</sup>	41 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: RMgX (1.0 mmol), FeCl<sub>2</sub> or CuCl<sub>2</sub> (0.5 mmol), Li (8.0 mmol), DTBB (0.1 mmol), THF, 20 °C. <sup>b</sup> Todos los productos de pureza > 95% (GLC); productos purificados por cromatografía en columna (silica gel, hexano/acetato de etilo). <sup>c</sup> Se utilizó el sistema FeCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.). <sup>d</sup> Se utilizó el sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.). <sup>e</sup> Se obtuvo una mezcla ca. 1:1 de tolueno y *o*-cresol como subproductos. <sup>f</sup> Se obtuvo una mezcla ca. 1:1 de naftaleno y 1-naftol como subproductos. <sup>g</sup> Rendimiento determinado por CGL. <sup>h</sup> Se utilizó una mezcla 1:1 de los isómeros *Z* y *E*. <sup>i</sup> Relación diastereoisomérica: *E/E*:*E/Z* = 99:1, determinada por CGL-EM.

Con respecto a la influencia de factores estéricos en las reacciones estudiadas, la sustitución en posición *orto* en el anillo aromático del organomagnesiano de partida llevó a una disminución significativa en el rendimiento de los productos de homoacoplamiento con ambos sistemas reactivos (**Tabla 11**, entradas 6 y 7).

La metodología descrita pudo ser aplicada con éxito al homoacoplamiento de reactivos de Grignard heteroaromáticos tales como bromuro de 2-piridilmagnesio (**17g**), bromuro de 3-piridilmagnesio (**17h**) y bromuro de 2-tienilmagnesio (**17i**). Bajo las mismas condiciones de reacción, tanto cloruros como bromuros de bencilmagnesio fueron transformados de manera eficiente por ambos sistemas de acoplamiento en los correspondientes 1,2-diariletanos (**Tabla 11**, entradas 11 y 12); sin embargo otros reactivos de Grignard alquílicos primarios dieron como resultado una baja conversión hacia los alcanos deseados.

Finalmente cabe destacar que tanto las nanopartículas de cobre como las de hierro promovieron el homoacoplamiento de reactivos de Grignard vinílicos, obteniéndose los dienos conjugados correspondientes con una estereoselectividad

destacable. Por ejemplo, aplicando la misma metodología al acoplamiento de una mezcla 1:1 de los isómeros (*E*) y (*Z*) de bromuro de  $\beta$ -estirilmagnesio (**17m**), se obtuvo (*E,E*)-1,4-difenilbutadieno (**18m**) como producto principal (ca. 99%) aunque con un rendimiento moderado (**Tabla 11**, entrada 14).

Distintos experimentos blancos o testigos demostraron la necesidad de la presencia de las nanopartículas de cobre o hierro en el medio de reacción para la obtención de los productos de homoacoplamiento. En ausencia de las mismas, utilizando bromuro de *p*-metilfenilmagnesio como sustrato modelo, se obtuvo tolueno como producto principal acompañado de un 10-15% de 4,4'-dimetilbifenilo, luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente.

### 3.4.2 Homoacoplamiento de halogenuros de arilo promovido por nanopartículas de cobre

Como ya se mencionó en el Capítulo 1, la construcción de sistemas biarílicos es una herramienta de gran importancia en química orgánica sintética. Estos sistemas se encuentran muy a menudo formando parte de la estructura de productos naturales y de gran variedad de moléculas orgánicas bioactivas.

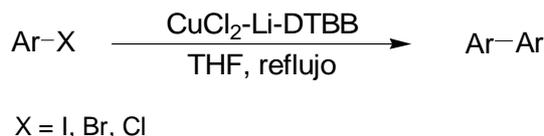
Una de las reacciones clásicas, y más antiguas, para llevar a cabo la síntesis de biarilos es la reacción de Ullmann, a través del homoacoplamiento reductor de halogenuros de arilo. Durante la última década el metal más utilizado para promover estas reacciones ha sido el cobre; en los últimos años se han introducido diferentes modificaciones para mejorar los procedimientos empleados que aún hoy justifican el uso de derivados de cobre para llevar a cabo estas transformaciones sintéticas.<sup>173</sup>

Cabe destacar que los acoplamientos promovidos por cobre de distintos sistemas aromáticos, pueden involucrar diferentes mecanismos de reacción. Debido a los numerosos posibles intermediarios y a los diferentes estados de oxidación y coordinación del cobre, resulta muchas veces dificultoso determinar con precisión el mecanismo de reacción actuante.

Con el objeto de evaluar el comportamiento químico de las nanopartículas de cobre en los acoplamientos tipo Ullmann, se decidió llevar a cabo un estudio acerca de la reacción de halogenuros de arilo en presencia del sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.) .

---

<sup>173</sup> Hassan, J.; Sevignon, L.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

**Esquema 3.12**

Como sustratos modelos se escogieron *p*-yodotolueno (**1q**), *p*-bromotolueno (**1o**) y *p*-clorotolueno (**1j**). Se comenzó el estudio utilizando el sustrato yodado, teniendo en cuenta su conocida mayor tendencia al homoacoplamiento comparada con los bromuros o cloruros de arilo. En la **Tabla 12**, se resumen los resultados obtenidos bajo una gran variedad de condiciones de reacción, los cuales en ningún caso fueron satisfactorios. La reacción de *p*-yodotolueno (**1q**) con CuCl<sub>2</sub> anhidro (1 equiv.), un exceso de Li en polvo (8:1 con respecto al sustrato de partida) y una cantidad catalítica de DTBB (0.1 equiv.), en ausencia de otros aditivos, y utilizando THF como solvente, dieron como resultado la obtención de apenas un 18% de 4,4'-dimetilbifenilo (**18b**), luego de 6 horas de calentamiento a la temperatura de reflujo del solvente (**Tabla 12**, entrada 1). Teniendo en cuenta que estas reacciones a menudo requieren de temperaturas más elevadas y tiempos de reacción más prolongados, se decidió utilizar tolueno como solvente principal de la reacción. En estas condiciones, luego de 17 horas de calentamiento a reflujo, se obtuvo apenas un 20% de 4,4'-dimetilbifenilo. Un resultado similar se obtuvo utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente de reacción (**Tabla 12**, entradas 2 y 3, respectivamente). Cabe destacar que en todos los casos, acompañando al producto de acoplamiento se obtuvieron cantidades variables de tolueno (**2i**), producto de la reducción del sustrato de partida, probablemente como resultado del intercambio halógeno/litio. Para evitar el intercambio halógeno/litio mencionado, y mejorar la conversión hacia el producto de acoplamiento, una vez generadas las nanopartículas de cobre se agregó la cantidad necesaria de etanol para eliminar el litio en exceso presente en el medio de reacción. En estas condiciones se logró evitar la formación del producto de reducción pero no fue posible mejorar el rendimiento del producto de homoacoplamiento deseado (**Tabla 12**, entrada 4).

Por otra parte, diferentes cambios en la relación estequiométrica entre el sistema de acoplamiento y el halogenuro de arilo de partida, no provocaron ningún efecto favorable en el curso de las reacciones estudiadas (**Tabla 12**, entradas 5 a 7). La presencia de una base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en el medio de reacción, tampoco resultó efectiva, obteniéndose mayoritariamente el sustrato de partida sin reaccionar (**Tabla 12**, entrada 8). Del mismo modo resultaron infructuosos numerosos intentos por estabilizar a las nanopartículas de cobre con polivinilpirrolidona (PVP), con el agregado distintas

fosfinas o con sales de amonio cuaternarias (**Tabla 12**, entradas 9, 10 y 11, respectivamente). Por último, la reacción llevada a cabo en presencia de O<sub>2</sub> como agente oxidante (**Tabla 12**, entrada 12) rindió mayoritariamente el sustrato de partida, luego de varios días de calentamiento a reflujo del solvente (THF o DMF).

Cuando se utilizaron como sustratos de partida *p*-clorotolueno o *p*-bromotolueno, no se detectó formación alguna del producto de homoacoplamiento (**Tabla 12**, entradas 13 y 14).

**Tabla 12.** Homoacoplamiento de halogenuros de arilo.<sup>a</sup>

Entrada	Sustrato	Relación Cu / ArX	Solvente	t (h)	Aditivos <sup>b</sup>	Productos <sup>c</sup>
1	<b>1q</b>	1 / 1	THF	6	-	<b>18b</b> (18%) <b>1q</b> (75%)
2	<b>1q</b>	1 / 1	Tolueno	17	-	<b>18b</b> (20%) <b>1q</b> (60%)
3	<b>1q</b>	1 / 1	DMF	20	-	<b>18b</b> (15%) <b>1q</b> (70%)
4	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	EtOH	<b>18b</b> (5%) <b>1q</b> (95%)
5	<b>1q</b>	2 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (22%) <b>1q</b> (75%)
6	<b>1q</b>	3 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (18%) <b>1q</b> (73%)
7	<b>1q</b>	0.5 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (13%) <b>1q</b> (77%)
8	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>18b</b> (12%) <b>1q</b> (88%)
9	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	PVP	<b>18b</b> (5%) <b>1q</b> (95%)
10	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	Ph <sub>3</sub> P	<b>18b</b> (2%) <b>1q</b> (92%)
11	<b>1q</b>	1 / 1	THF	20	I <sup>-</sup> N(Bu) <sub>4</sub> <sup>+</sup>	<b>18b</b> (9%) <b>1q</b> (85%)
12	<b>1q</b>	1 / 1	THF	72	O <sub>2</sub>	<b>18b</b> (5%) <b>1q</b> (75%)
13	<b>1o</b>	1 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (0%) <b>1o</b> (90%)
14	<b>1j</b>	1 / 1	THF	20	-	<b>18b</b> (0%) <b>1j</b> (93%)

<sup>a</sup> Todas las reacciones a la temperatura de reflujo del solvente. <sup>b</sup> Todos los aditivos fueron agregados una vez generadas las Nps de Cu. <sup>c</sup> Determinado por CGL, utilizando estándar externo. En todos los casos se obtuvo tolueno como subproducto de reacción.

Luego de casi un medio centenar de pruebas bajo diferentes condiciones de reacción, sin resultados alentadores, se decidió hacer un estudio por microscopía de transmisión electrónica (TEM) con el objeto de obtener información acerca de los posibles cambios morfológicos que pudieran sufrir las nanopartículas de cobre provocados por las condiciones de reacción, principalmente en cuanto a los tiempos prolongados de calentamiento. El análisis por TEM de las nanopartículas sometidas a 2 horas de calentamiento a la temperatura de reflujo de THF, no mostró cambios significativos en cuanto al tamaño, la forma o la homogeneidad de las partículas, comparado con el análisis de las mismas muestras, pero realizado en forma previa a la etapa de calentamiento. Así, se observaron nanopartículas de simetría esférica, con una estrecha dispersión de tamaños, mayoritariamente comprendidos en el rango de  $2.5 \pm 1.0$  nm. Sin embargo, luego de 6 horas de calentamiento se observaron cambios drásticos en el tamaño y la homogeneidad de las partículas de cobre. En este caso, el análisis por TEM mostró nanopartículas con una amplia dispersión de tamaños, la mayoría de ellas en un rango de 10-50nm (ver Capítulo 4, Parte Experimental). Este hecho permitiría explicar, al menos en parte, la baja reactividad demostrada por este sistema de acoplamiento al ser sometido a altas temperaturas durante prolongados tiempos de reacción.

### 3.4.3 Cicloadición 1,3-dipolar de alquinos terminales y azidas promovida por nanopartículas de cobre. Síntesis regioespecífica de 1,2,3-triazoles

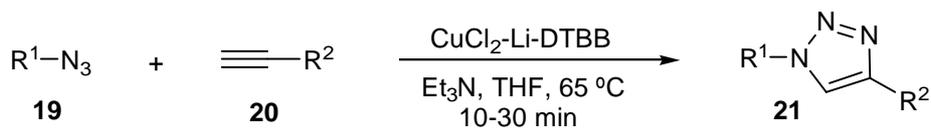
Los compuestos heterocíclicos nitrogenados se encuentran presentes en una gran variedad de biomoléculas orgánicas. En particular los 1,2,3-triazoles, han demostrado una interesante actividad anti-HIV y antimicrobiana.<sup>174</sup> Además estos derivados nitrogenados han sido utilizados en diferentes aplicaciones industriales tales como colorantes, inhibidores de corrosión, materiales fotográficos y agroquímicos.<sup>175</sup> Según se describió en el Capítulo 1, pese a que la síntesis de 1,2,3-triazoles promovida por nanopartículas de cobre ha demostrado ser superior en muchos aspectos a la síntesis clásica catalizada por Cu(I) en presencia de distintos aditivos, ligandos y/o soportes, las distintas metodologías descriptas en la literatura presentan

<sup>174</sup> a) Alvarez, R.; Velazquez, S.; San, F.; Aquaro, S.; De, C.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Bazarini, J.; Camarasa, M. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4185. b) Genin, M. J.; Llwine, D. A.; Anderson, D. J.; Barbachyn, M. R.; Emmert, D.E.; Garmon, S. A.; Graber, D. R.; Grega, K. C.; Hester, J. B.; Hutchinson, D. K.; Morris, J.; Reischer, R. J.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E.; Hamel, J. C.; Schaadt, R. D.; Stapert, D.; Yagi, B. H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 953.

<sup>175</sup> Fan, W. -Q.; Katritzky, A. R., en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Elsevier Science: Oxford, **1996**; Vol 4 págs. 1-126.

aún algunas desventajas que impiden en muchos casos su aplicación de una manera sencilla y eficiente.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y la gran importancia que reviste la síntesis de 1,2,3-triazoles, se decidió llevar a cabo un estudio acerca de la cicloadición 1,3-dipolar de distintas azidas y alquinos terminales promovida por nanopartículas de cobre generadas *in situ* a través del sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.).



**Esquema 3.13**

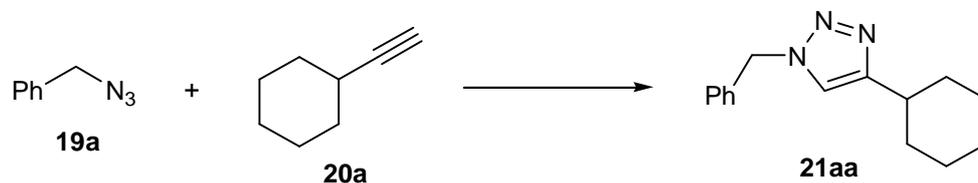
Para determinar las condiciones óptimas de reacción se llevó a cabo una serie de experimentos utilizando bencilazida (**19a**) y ciclohexilacetileno (**20a**) como sustratos modelo (**Tabla 13**). La presencia de trietilamina como base demostró ser indispensable para que tenga lugar la cicloadición deseada (**Tabla 13**, entrada 1).

La utilización de una cantidad estequiométrica de las nanopartículas de cobre generadas *in situ* a través del sistema CuCl<sub>2</sub>-Li-DTBB(cat.), demostró ser superior como reactivo de acoplamiento a otras fuentes de cobre alternativas, llevando a la obtención de **21aa** con rendimientos notablemente mayores y en un tiempo de reacción menor (**Tabla 13**, entradas 2-8). Por otra parte, la utilización de una cantidad subestequiométrica de las nanopartículas de cobre resultó igualmente eficiente, incluso empleando sólo 1 mol% de las mismas con respecto a los sustratos de partida, aunque fueron necesarios tiempos de reacción más prolongados para lograr rendimientos similares (**Tabla 13**, entradas 9-13).

Cabe destacar que la reacción a 25 °C con el agregado de cantidades superiores a 1 equivalente de Et<sub>3</sub>N dieron como resultado la obtención de **21aa** en tiempos de reacción sensiblemente menores (30 min.) y con rendimientos excelentes (**Tabla 13**, entradas 14 y 15). Sin embargo, cuando se aplicaron estas mismas condiciones a otros sustratos, esta disminución en el tiempo de reacción no fue observada. Por otra parte, elevando la temperatura de reacción hasta 65 °C y utilizando 1 equivalente de Et<sub>3</sub>N, se consiguieron tiempos de reacción de 30 minutos y rendimientos excelentes (**Tabla 13**, entrada 16). La utilización de CuCl en las mismas condiciones de reacción dio como resultado la obtención de **21aa** con rendimientos menores y tiempos de reacción más prolongados; lo mismo ocurrió al someter a las nanopartículas de cobre a otras condiciones tales como la reacción en una mezcla 1:2

de *ter*-butanol/agua o al llevar a cabo la reacción en presencia de aire (**Tabla 13**, entradas 17-20).

**Tabla 13.** Optimización de condiciones de reacción.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador [mol%]	Aditivo [mmol]	T [°C]	t [h]	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	Nps Cu [100]	-	25	12	0
2	Nps Cu [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	1	98
3	Cu [100] <sup>c</sup>	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
4	CuO [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
5	Cu <sub>2</sub> O [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
6	CuCl <sub>2</sub> [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	2	0
7	CuCl [100]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	3	85 <sup>d</sup>
8	Nps Cu [100]	PVP/Et <sub>3</sub> N [1] <sup>e</sup>	25	3	58
9	Nps Cu [20]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	6	98
10	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	6	98
11	Nps Cu [5]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	98
12	Nps Cu [2]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	100
13	Nps Cu [1]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	100
14	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [3]	25	0.5	99
15	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [2]	25	0.5	99
<b>16</b>	<b>Nps Cu [10]</b>	<b>Et<sub>3</sub>N [1]</b>	<b>65</b>	<b>0.5</b>	<b>100</b>
17	CuCl [10]	Et <sub>3</sub> N [1]	25	24	70
18	CuCl [10]	Et <sub>3</sub> N [1]	65	24	80
19	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [1] <sup>f</sup>	65	24	75
20	Nps Cu [10]	Et <sub>3</sub> N [1] <sup>g</sup>	65	24	71

<sup>a</sup> **19a** (1 mmol) y **20a** (1mmol) en THF. <sup>b</sup> Determinado por CGL. <sup>c</sup> Cu en polvo (1–5 μm).

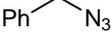
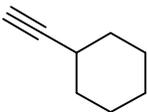
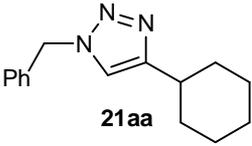
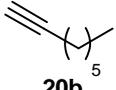
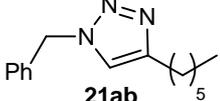
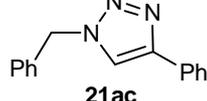
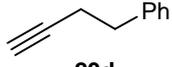
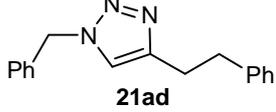
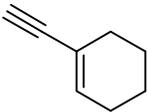
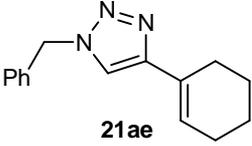
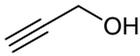
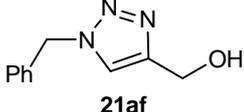
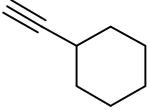
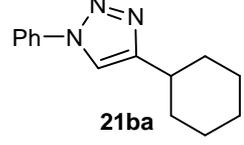
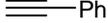
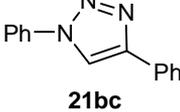
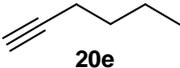
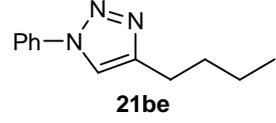
<sup>d</sup> Múltiples subproductos de reacción. <sup>e</sup> 1 g de PVP (MW ~ 29000). <sup>f</sup> Reacción en *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 1:2. <sup>g</sup> Reacción en presencia de aire.

En consecuencia, las condiciones de reacción correspondientes a la entrada 16 de la **Tabla 13**, fueron consideradas las más apropiadas, teniendo en cuenta una mayor aplicabilidad de la metodología, manteniendo a la vez los menores tiempos de reacción.

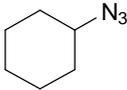
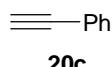
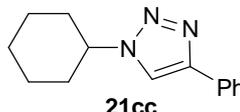
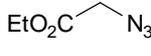
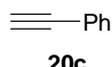
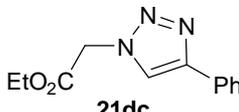
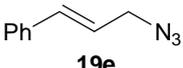
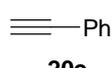
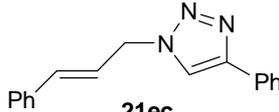
Las condiciones de reacción optimizadas fueron aplicadas con éxito a la cicloadición de diferentes azidas y alquinos terminales (**Tabla 14**). Todas las reacciones demostraron una excelente regioselectividad hacia los triazoles 1,4

disustituidos, y fueron completadas en tiempos comprendidos entre 10 y 30 minutos con excelentes rendimientos, en la mayoría de los casos -luego de una elaboración sencilla y rápida de los crudos de reacción, consistente en la filtración y cristalización o la simple evaporación del solvente.

**Tabla 14.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales.<sup>a</sup>

Entrada	Azida	Alquino	<i>t</i> (min)	Triazol	Rend. [%] <sup>b</sup>
1	 <b>19a</b>	 <b>20a</b>	30	 <b>21aa</b>	95 <sup>c</sup>
2	<b>19a</b>	 <b>20b</b>	10	 <b>21ab</b>	98
3	<b>19a</b>	 <b>20c</b>	10	 <b>21ac</b>	98 <sup>c</sup>
4	<b>19a</b>	 <b>20d</b>	10	 <b>21ad</b>	90 <sup>d</sup>
5	<b>19a</b>	 <b>20e</b>	30	 <b>21ae</b>	97 <sup>c</sup>
6	<b>19a</b>	 <b>20f</b>	30	 <b>21af</b>	97 <sup>c</sup>
7	 <b>19b</b>	 <b>20a</b>	30	 <b>21ba</b>	94
8	<b>19b</b>	 <b>20c</b>	10	 <b>21bc</b>	98
9	<b>19b</b>	 <b>20e</b>	10	 <b>21be</b>	98

**Tabla 14.** Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales (*cont.*).<sup>a</sup>

Entrada	Azida	Alquino	<i>t</i> (min)	Triazol	Rend. [%] <sup>b</sup>
10	 <b>19c</b>	 <b>20c</b>	30	 <b>21cc</b>	87
11	 <b>19d</b>	 <b>20c</b>	30	 <b>21dc</b>	88 <sup>d</sup>
12	 <b>19e</b>	 <b>20c</b>	10	 <b>21ec</b>	97

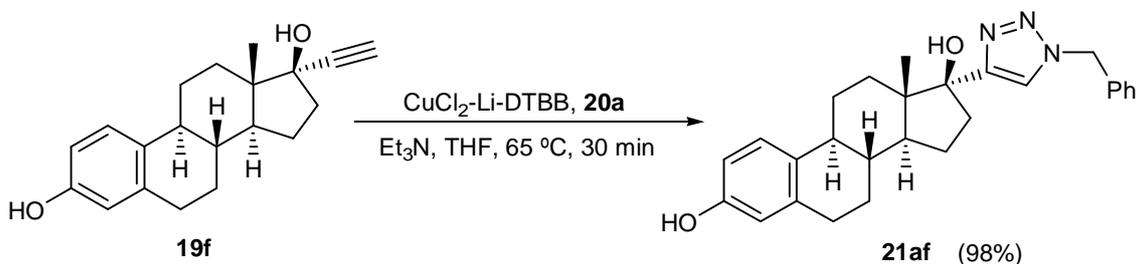
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **19** (1 mmol), **20** (1 mmol), Nps de Cu (0.1 mmol), en THF a 65 °C.

<sup>b</sup> Rendimiento de producto purificado por cristalización (Et<sub>2</sub>O). <sup>c</sup> Rendimiento de producto purificado por filtración y evaporación del solvente. <sup>d</sup> Rendimiento de producto purificado por cromatografía flash en columna (sílica gel, hexano/AcOEt).

Las reacciones que procedieron en sólo 10 minutos demostraron ser prácticamente instantáneas; muestras tomadas a los 60 segundos de reacción dieron como resultado una conversión superior al 90% de los sustratos de partida. Hasta donde llega nuestro conocimiento, esta elevada velocidad de reacción sólo ha sido observada previamente con algunas metodologías en las que se utilizan las microondas.

Por otra parte, es importante destacar que la azida alílica **19e** en las condiciones de reacción no sufrió reordenamiento [3,3]-sigmatrópico, llevando a la obtención del triazol **21ec** como único producto de reacción (**Tabla 14**, entrada 12).

Finalmente, la metodología empleada demostró ser igualmente eficiente con moléculas de mayor complejidad como 17-etinilestradiol (**19f**), con el cual se obtuvo el triazol **21af** con excelente rendimiento (**Esquema 3.14**).



En función de los resultados obtenidos es posible afirmar que la metodología descrita para la cicloadición de azidas y alquinos terminales, puede representar una

herramienta sumamente útil y de amplia aplicación en síntesis orgánica, la cual además cubre todos los requerimientos de la denominada *click chemistry*, tales como: a) amplio espectro de aplicación, b) condiciones de reacción sencillas, c) reactivos y sustratos de partida asequibles, d) solventes de fácil eliminación, y e) separación y purificación de los productos de reacción a través de metodologías simples y rápidas.