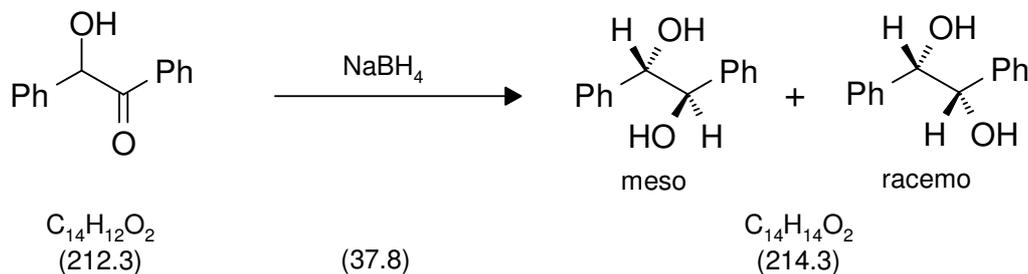


## 2004 Riduzione diastereoselettiva del benzoino con sodio boroidruro a 1,2-difenil-1,2-etandiolo



### Riferimento in letteratura:

✓ M. Yamada, T. Horie, M. Kawai, H. Yamamura, S. Araki, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15685;

### • Classificazione

#### Tipo di reazione e classi di sostanze

Reazione del gruppo carbonile dei chetoni, riduzione, addizione stereoselettiva;  
Chetone, alcol, complesso metallo-idruro;

#### Tecniche usate

Agitazione con ancoretta magnetica, aggiunta di reagenti con imbuto gocciolatore, concentrazione con evaporatore rotante, filtrazione, ricristallizzazione, bagno riscaldante ad olio;

### • Istruzioni (scala dell'esperimento: 10 mmol)

#### Attrezzatura

Pallone a tre colli da 500 mL, condensatore a riflusso, imbuto gocciolatore con compensatore di pressione, termometro interno, contabelle, agitatore magnetico con ancoretta magnetica, beuta da 500 mL, imbuto separatore, pallone da 500 mL, agitatore magnetico riscaldante con ancoretta magnetica, evaporatore rotante, beuta da vuoto, imbuto da vuoto Büchner, essiccatore con essiccante, bagno ad olio

#### Sostanze

|   |                     |
|---|---------------------|
| benzoino (pf 132-134 °C)                  | 2,13 g (10,0 mmol)  |
| sodio boroidruro                          | 0,756 g (20,0 mmol) |
| <i>tert</i> -butil metil etere (pe 55 °C) | 300 mL              |
| acido cloridrico (concentrato, 25%)       | 4 mL                |
| ghiaccio                                  | 30 g                |
| solfo di sodio per seccare                | circa 5 g           |
| etanolo (pe 78 °C) per ricristallizzare   | circa 3 mL          |

## Reazione

Predisporre un pallone a tre colli da 500 mL asciutto e dotarlo di ancoretta magnetica, termometro interno, imbuto gocciolatore e condensatore a riflusso con contabelle (riempito con olio di paraffina). Mettere nel recipiente di reazione 0,756 g (20,0 mmol) di sodio boroidruro, 40 mL di *tert*-butil metil etere e agitare per 10 minuti circa, fino alla formazione di una fine sospensione. Sciogliere in una beuta a parte, 2,13 g (10,0 mmol) di benzoino in 260 mL di *tert*-butil metil etere, riscaldando leggermente il tutto (a circa 30 °C). Raffreddare la soluzione risultante fino a temperatura ambiente e gocciolarla nel pallone di reazione tramite l'imbuto gocciolatore: la velocità delle aggiunte deve essere tale da non far salire la temperatura oltre 30 °C (dovrebbero essere necessari 20 minuti circa). Una volta terminato, lasciare la miscela sotto agitazione a temperatura ambiente per almeno 4 ore (se possibile, per una notte intera).

## Work up

Aggiungere alla miscela di reazione 30 g di ghiaccio finemente tritato. Mantenendo il tutto sotto costante agitazione, gocciolare quindi tramite l'imbuto gocciolatore una soluzione preparata da 4 mL di acido cloridrico concentrato (al 25%) e 20 mL d'acqua (globalmente si ottiene una soluzione circa 1 M in HCl). Durante le aggiunte, che devono essere completate in 30 minuti circa, sarà possibile osservare un notevole sviluppo di gas; continuare ad agitare la miscela finché non si ha più alcuna formazione di sostanze gassose (dovrebbero essere necessari altri 10 minuti circa). Per avere la certezza di aver agitato a sufficienza, effettuare un test di controllo, aggiungendo poche gocce della soluzione di HCl precedentemente impiegata: nemmeno in questo caso si dovrebbe notare alcuno sviluppo di gas.

Trasferire la miscela in un imbuto separatore, eliminare la fase acquosa e seccare quella organica su solfato di sodio; dopo aver eliminato l'agente essiccante mediante filtrazione, allontanare il solvente tramite evaporatore rotante: come prodotto grezzo si ottiene un residuo solido cristallino.

Resa di prodotto grezzo: 2,14 g; punto di fusione: 125-129 °C (cfr. sezione sulla Caratterizzazione);

Ricristallizzare il prodotto grezzo da una miscela (circa 6 mL) etanolo : acqua = 1 : 1.

Resa: 1,86 g (8,69 mmol, 87%); punto di fusione: 132-134 °C; aspetto: cristalli incolori; purezza secondo analisi HPLC: > 99%;

## Commenti

La stereochimica del prodotto viene analizzata nell'esperimento NOP-Nr. 2005.

## Gestione dei rifiuti

### Riciclo

Il *tert*-butil metil etere evaporato viene raccolto e distillato.

**Suggerimenti per lo smaltimento dei rifiuti**

| <b>Rifiuto/i</b>                    | <b>Smaltimento</b>                                  |
|-------------------------------------|---|
| Fase acquosa dall'imbuto separatore | Miscela acquose di solventi, contenenti alogeni     |
| Acque madri di ricristallizzazione  | Miscela acquose di solventi, non contenenti alogeni |
| Solfato di sodio                    | Rifiuti solidi, non contenenti mercurio             |

**Durata dell'esperimento**

Circa 7 ore.

**Quando posso interrompere l'esperimento?**

Durante il work up, dopo aver separato le due fasi.

**Grado di difficoltà**

Medio

- **Caratterizzazione**

**Monitoraggio della reazione**

La reazione può essere monitorata tramite TLC e HPLC.

Preparazione del campione:

Per ogni campione, prelevare tramite una pipetta Pasteur un volume pari a 5 mL di miscela di reazione e trasferirlo in una piccola beuta contenente 1 g di ghiaccio tritato. Aggiungere quindi molto lentamente 5 mL di una soluzione 0,1 M di HCl e agitare finché non si nota più alcuno sviluppo di gas. Il pH della fase acquosa risultante dovrebbe essere leggermente acido (controllare tramite cartina al tornasole); se così non fosse, aggiungere poche gocce della soluzione acida precedentemente usata. Separare le fasi in un piccolo imbuto separatore. I campioni da sottoporre ad analisi TLC possono essere prelevati direttamente dalla fase organica risultante. Per la prova HPLC, invece, è necessario seccare la frazione organica su solfato di sodio, eliminare l'agente essiccante (tramite filtrazione) ed allontanare il solvente all'evaporatore rotante. 0,5 mg di residuo vengono quindi sciolti in 2 mL di acetonitrile prima di essere iniettati in colonna.

**Analisi TLC**

Condizioni TLC:

Adsorbente: Lastrina Merck TLC Alu plates silica gel 60 F<sub>254</sub>; dimensioni: 5 x 10 cm;  
 Eluente: etere di petrolio : acetato di etile = 7 : 3

R<sub>f</sub> (benzoino) 0,4

R<sub>f</sub> (prodotto) 0,2

**Analisi HPLC**

## Condizioni HPLC:

Colonna: Phenomenex Luna C18; diametro particelle: 3  $\mu$ m; lunghezza: 150 mm; diametro interno: 4,6 mm;

Temperatura della colonna: 25  $^{\circ}$ C;

Volume iniettato: 10  $\mu$ L;

Eluizione in gradiente: 0 min 5% acetonitrile + 95% acqua;

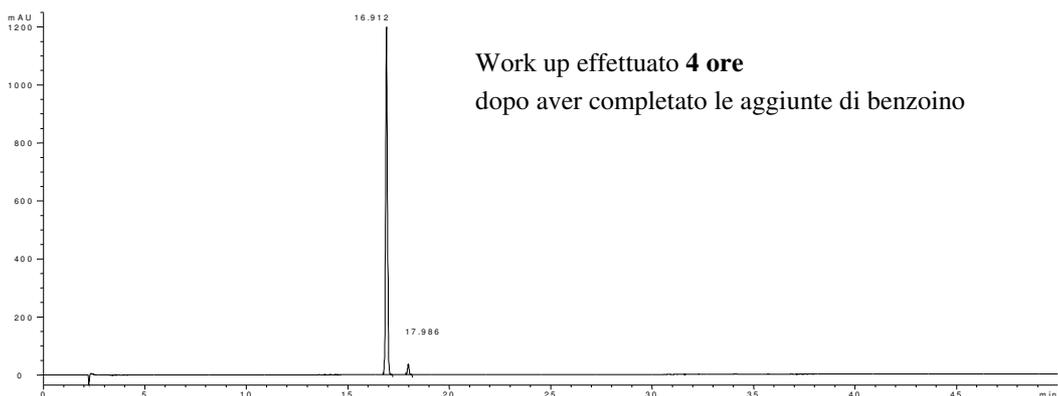
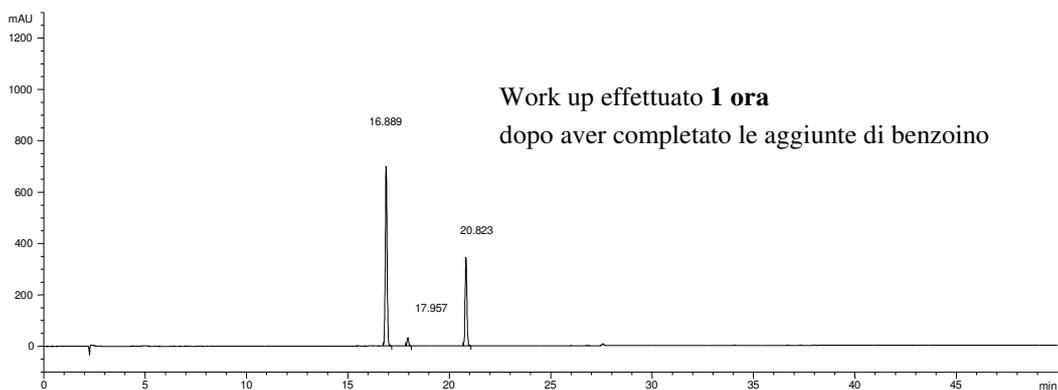
40 min 95% acetonitrile + 5% acqua;

50 min 95% acetonitrile + 5% acqua;

Flusso: 1,0 mL/min;

Lunghezza d'onda del rivelatore:

La concentrazione percentuale è stata calcolata tramite i valori delle aree dei picchi.

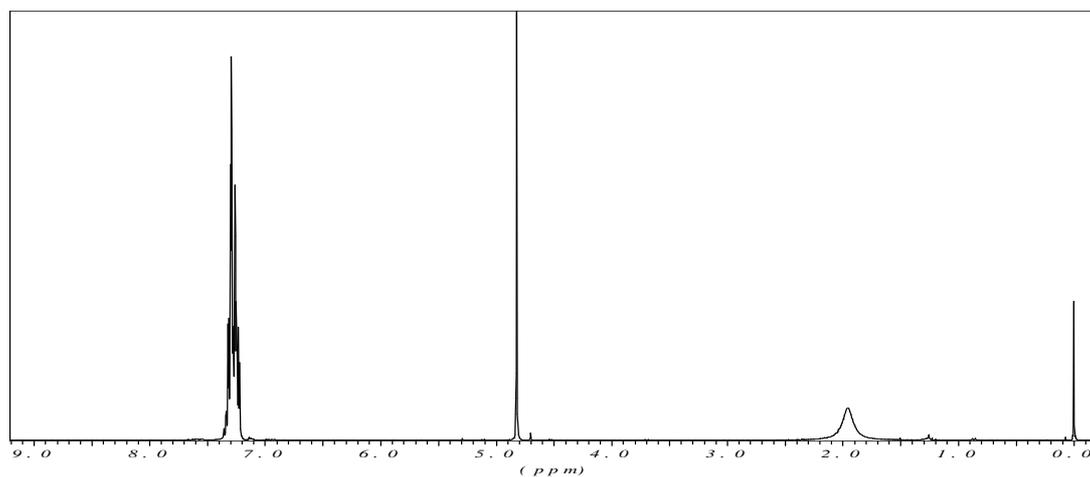
**HPLC del prodotto grezzo**

| Tempo di ritenzione [min] | Sostanza               | Area [%] del picco |            |
|---------------------------|------------------------|--------------------|------------|
|                           |                        | Dopo 1 ora         | Dopo 4 ore |
| 16.9                      | prodotto <i>meso</i>   | 64.6               | 97.3       |
| 18.0                      | prodotto <i>racemo</i> | 2.7                | 2.7        |
| 20.8                      | benzoino               | 31.9               | –          |
| altri                     | non identificata       | 0.7                | –          |

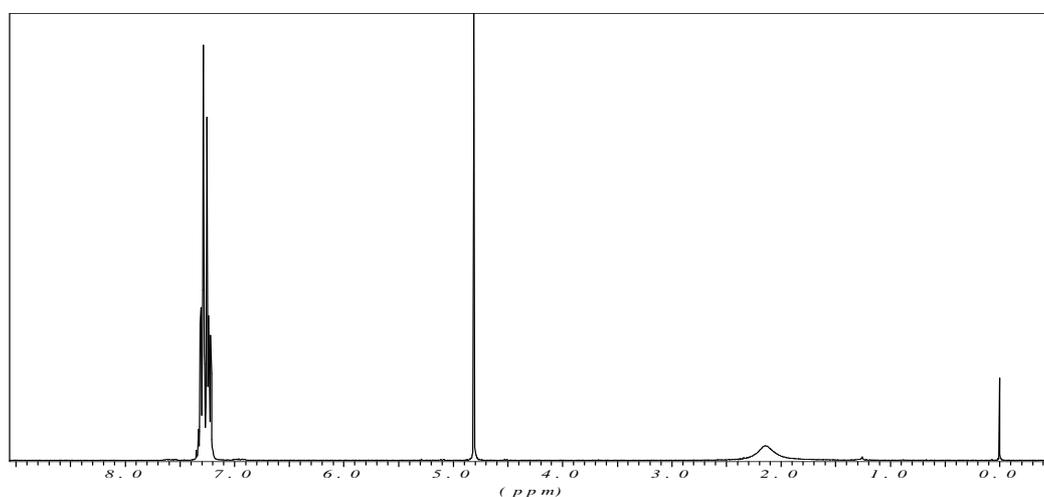
L'analisi quantitativa del diolo nel prodotto grezzo, condotta tramite HPLC e ricorrendo ad uno standard interno, ha evidenziato una purezza superiore al 99% (miscela di diastereoisomeri).

Nel prodotto ricristallizzato non è stata riscontrata alcuna traccia di composto racemo tramite analisi HPLC.

### Spettro $^1\text{H}$ NMR del prodotto grezzo (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ )

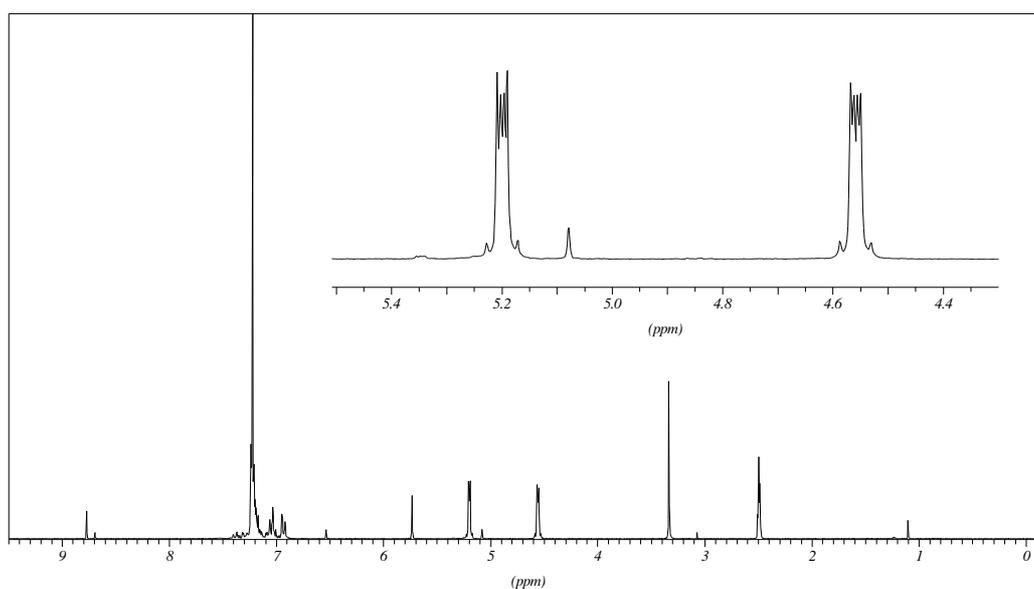


### Spettro $^1\text{H}$ NMR del prodotto puro (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ )

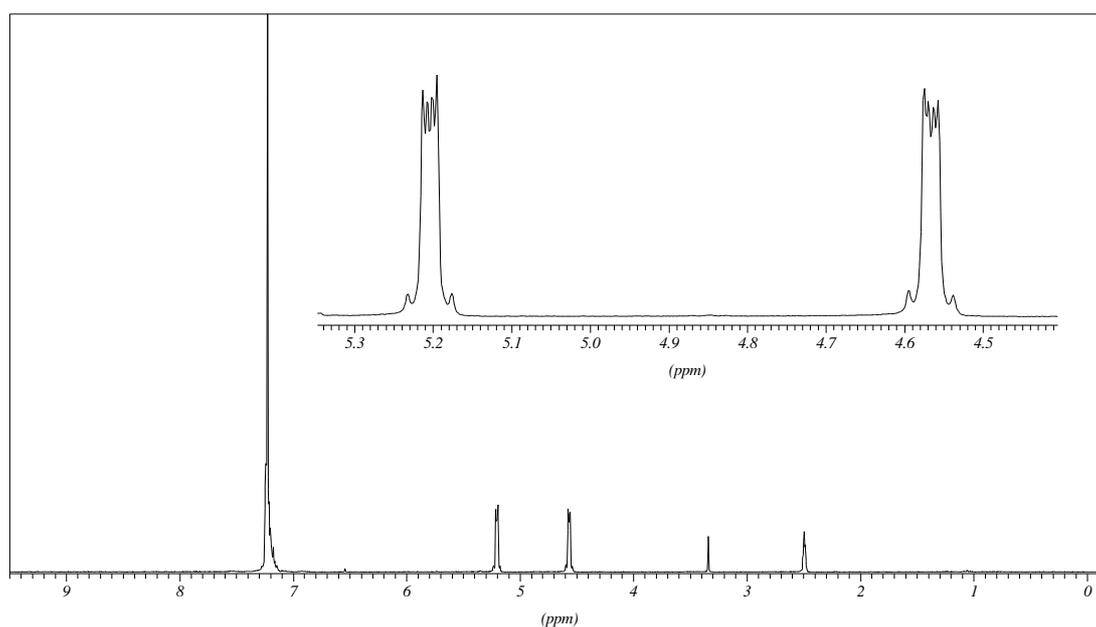


| $\delta$ [ppm] | Molteplicità  | Numero di H | Assegnazione                   |
|----------------|---------------|-------------|--------------------------------|
| 2.14           | s (allargato) | 2           | CH – OH                        |
| 4.81           | s             | 2           | CH – OH (isomero <i>meso</i> ) |
| 7.21 - 7.31    | m             | 10          | CH aromatico                   |

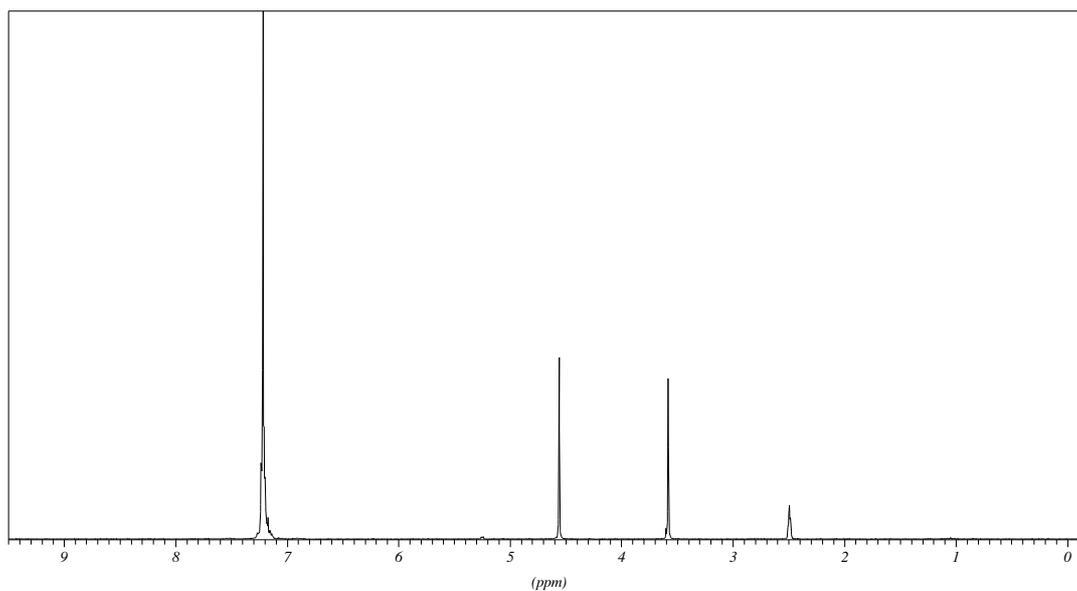
Il debole segnale nello spettro del prodotto grezzo a  $\delta = 4,72$  ppm corrisponde al protone  $\text{R}_1\text{R}_2\text{CH} - \text{OH}$  del racemo; facendo riferimento agli integrali dei segnali, è possibile determinare un rapporto tra il prodotto *meso* e il racemo pari a **98 : 2**.

**Spettro  $^1\text{H}$  NMR del prodotto grezzo (250 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )**

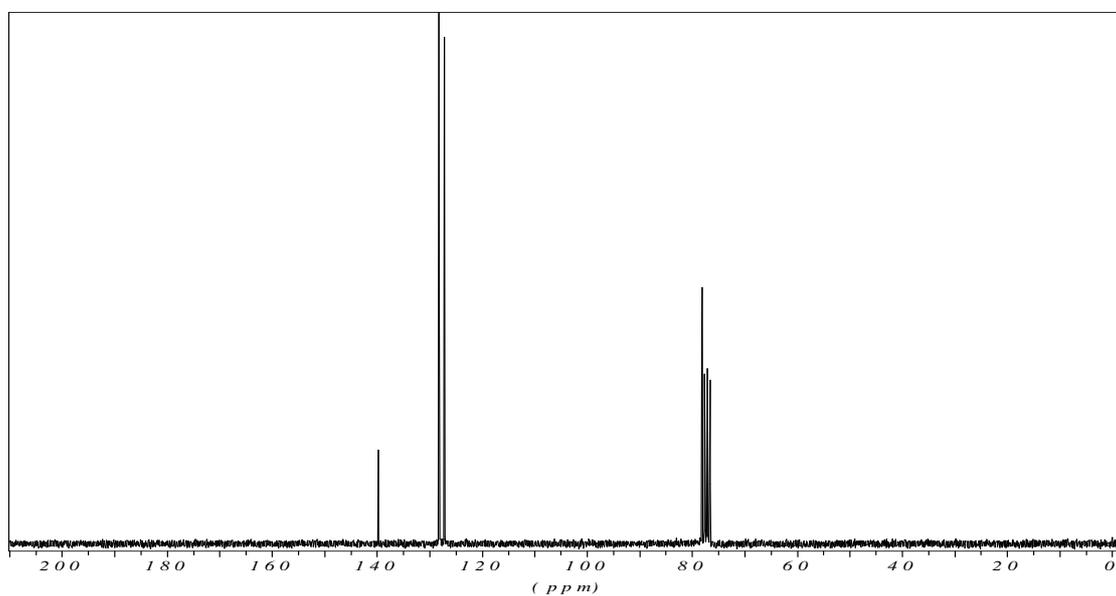
A differenza dello spettro del prodotto grezzo registrato in  $\text{CDCl}_3$ , quello sopra riportato ( $\text{DMSO-D}_6$ ) mostra diversi segnali estranei; non è, tuttavia, possibile individuare alcun segnale distinto attribuibile al racemo.

**Spettro  $^1\text{H}$  NMR del prodotto puro (250 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )**

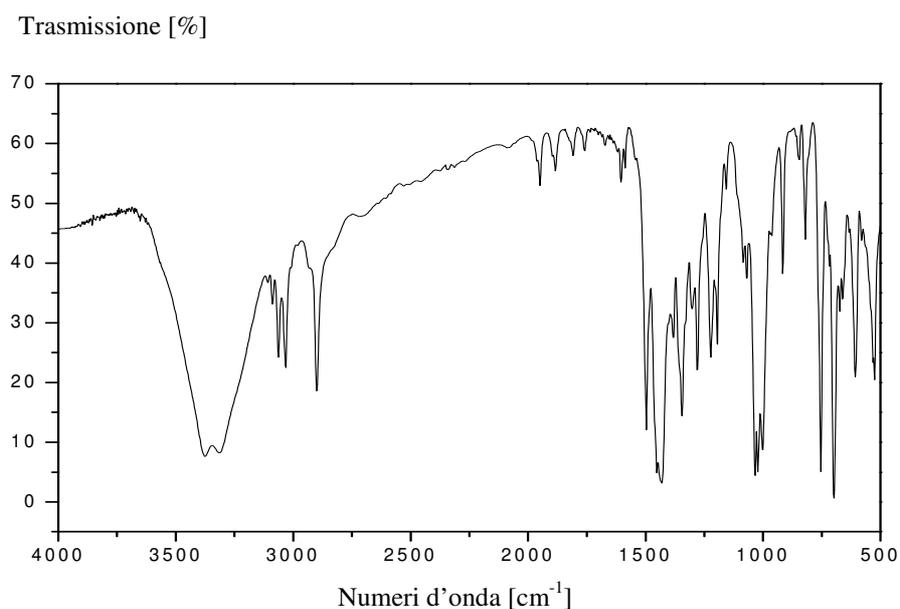
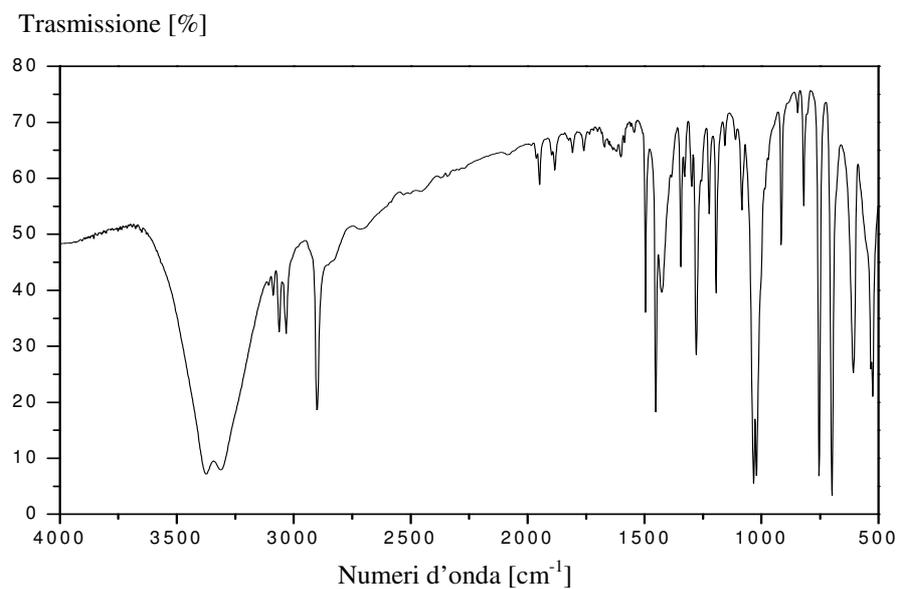
| $\delta$ [ppm] | Molteplicità | Numero di H | Assegnazione         |
|----------------|--------------|-------------|----------------------|
| 2.49           | m            |             | DMSO                 |
| 3.33           | s            |             | $\text{H}_2\text{O}$ |
| 4.53 – 4.59    | m            | 2           | CH – OH              |
| 5.17 – 5.23    | m            | 2           | CH – OH              |
| 7.22           | m            | 10          | CH aromatico         |

**Spettro  $^1\text{H}$  NMR del prodotto puro (250 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ , scambio con  $\text{D}_2\text{O}$ )**

| $\delta$ [ppm] | Molteplicità | Numero di H | Assegnazione         |
|----------------|--------------|-------------|----------------------|
| 2.49           | m            |             | DMSO                 |
| 3.58           | s            |             | $\text{H}_2\text{O}$ |
| 4.56           | m            | 2           | CH – OH              |
| 7.22           | m            | 10          | CH aromatico         |

**Spettro  $^{13}\text{C}$  NMR del prodotto puro (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

| $\delta$ [ppm] | Assegnazione             |
|----------------|--------------------------|
| 78.1           | CH – OH                  |
| 127.1          | CH aromatico             |
| 128.1          | CH aromatico             |
| 128.2          | CH aromatico             |
| 139.8          | C(quaternario) aromatico |
| 76.5 - 77.5    | solvente                 |

**Spettro IR del prodotto grezzo (KBr)****Spettro IR del prodotto puro (KBr)**

| [ $\text{cm}^{-1}$ ] | Assegnazione              |
|----------------------|---------------------------|
| 3380                 | O-H stretching            |
| 3300                 | O-H stretching            |
| 3080                 | C-H stretching, aromatico |
| 3050                 | C-H stretching, aromatico |
| 2896                 | C-H stretching, alcano    |
| 1500                 | C=C stretching, aromatico |