



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIA BÁSICA E INGENIERÍA

DESARROLLO DE NUEVOS  
CATALIZADORES QUIRALES DE  
BISFOSFINA/DIAMINA-Ru PARA LA  
HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA DE LA  
ACETOFENONA

Tesis que presenta

**José Pablo Ruelas Leyva**

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias (Ingeniería Química)

ASESOR: Dr. GUSTAVO ARIEL FUENTES ZURITA

Jurado Calificador:

Presidente: Dr. GUSTAVO ARIEL FUENTES ZURITA

Secretario: Dr. SERGIO ANTONIO GÓMEZ TORRES

Vocal: Dr. JUAN CARLOS FIERRO GONZÁLEZ

Vocal: Dr. JOSÉ LUIS GARCÍA GUTIÉRREZ

Vocal: Dr. CARLOS OMAR CASTILLO ARAIZA

México, D.F. a 09 de Diciembre de 2013



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00047

Matricula: 208180238

DESARROLLO DE NUEVOS CATALIZADORES QUIRALES DE BISFOSFINA/DIAMINA-Ru PARA LA HIDROGENACION ASIMETRICA DE LA ACETOFENONA

En México, D.F., se presentaron a las 11:00 horas del día 9 del mes de diciembre del año 2013 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

- DR. GUSTAVO ARIEL FUENTES ZURITA
- DR. CARLOS OMAR CASTILLO ARAIZA
- DR. JUAN CARLOS FIERRO GONZALEZ
- DR. JOSE LUIS GARCIA GUTIERREZ
- DR. SERGIO ANTONIO GOMEZ TORRES

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

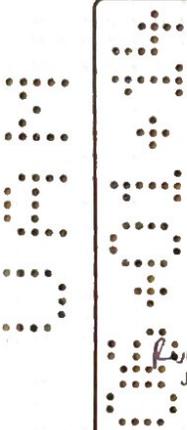
DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERIA QUIMICA)

DE: JOSE PABLO RUELAS LEYVA

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

## Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.




*Ruelas Leyva José Pablo*  
JOSE PABLO RUELAS LEYVA  
ALUMNO

REVISÓ



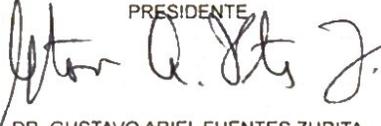
LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI  
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



DR. JOSE ANTONIO DE LOS REYES  
HEREDIA

PRESIDENTE



DR. GUSTAVO ARIEL FUENTES ZURITA

VOCAL



DR. CARLOS OMAR CASTILLO ARAIZA

VOCAL



DR. JUAN CARLOS FIERRO GONZALEZ

VOCAL



DR. JOSE LUIS GARCIA GUTIERREZ

SECRETARIO



DR. SERGIO ANTONIO GOMEZ TORRES



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIA BÁSICA E INGENIERÍA

DESARROLLO DE NUEVOS  
CATALIZADORES QUIRALES DE  
BISFOSFINA/DIAMINA-Ru PARA LA  
HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA DE LA  
ACETOFENONA

Tesis que presenta:

**José Pablo Ruelas Leyva**

Para obtener el grado de:

Doctor en Ciencias (Ingeniería Química)

ASESOR: Dr. GUSTAVO ARIEL FUENTES ZURITA

Jurado Calificador:

Presidente: Dr. GUSTAVO ARIEL FUENTES ZURITA

UAM-I

Secretario: Dr. SERGIO ANTONIO GÓMEZ TORRES

UAM-I

Vocal: Dr. JUAN CARLOS FIERRO GONZÁLEZ

ITC

Vocal: Dr. JOSÉ LUIS GARCÍA GUTIÉRREZ

IMP

Vocal: Dr. CARLOS OMAR CASTILLO ARAIZA

UAM-I

México, D.F. a 09 de Diciembre de 2013

## INDICE

	Página
<b>Lista de Figuras y Esquemas.</b>	v
<b>Lista de Tablas.</b>	xi
Resumen.	xii
<b>Capítulo 1. Introducción.</b>	1
1.1. Generalidades.	1
1.2. Bibliografía.	6
<b>Capítulo 2. Antecedentes.</b>	8
2.1. Historia de las hidrogenaciones asimétricas.	8
2.2. Hipótesis.	13
2.3. Objetivos.	13
2.3.1. Objetivo General.	13
2.3.2. Objetivos Particulares.	13
2.4. Bibliografía.	15
<b>Capítulo 3. Metodología Experimental.</b>	16
3.1. Síntesis del ligante ( <i>R</i> )-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil ó ( <i>R</i> )-MAB.	16
3.1.1. Acetilación de <i>o</i> -toluidina.	16
3.1.2. Nitración de la 2-metilacetanilida.	17
3.1.3. Separación del 2-acetilamino-3-nitrotolueno.	17
3.1.4. Hidrólisis del 2-acetilamino-3-nitrotolueno.	18
3.1.5. Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno.	18

3.1.6. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrobifenil.	19
3.1.7. Elaboración del 6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil.	20
3.1.8. Separación de los enantiómeros.	20
3.2. Formación de los compuestos de coordinación de bisfosfina/diamina-Ru.	21
3.2.1. Síntesis de ( <i>R</i> )-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -(( <i>R</i> )-DABN ó RR-BD).	21
3.2.2. Obtención de ( <i>R</i> )-Tol-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-DABN ó RR-TD.	22
3.2.3. Preparación de ( <i>R</i> )-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MAB ó RR-BM.	22
3.2.4. Elaboración de ( <i>R</i> )-Tol-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MAB ó RR-TM.	22
3.3. Elucidación de la estructura de los compuestos de bisfosfina/diamina-Ru mediante técnicas espectroscópicas.	23
3.3.1. Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H y <sup>31</sup> P (RMN <sup>1</sup> H y <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}).	23
3.3.2. Infrarrojo (IR).	23
3.4. Pruebas catalíticas.	23
3.4.1. Carga del reactor.	23
3.4.2. Determinación de la conversión y exceso enantiomérico	23
3.5. Bibliografía.	25
<b>Capítulo 4. Resultados y Discusión.</b>	26
4.1. Determinación estructural del ligante ( <i>R</i> )-MAB.	26
4.2. Evidencia espectroscópica de la estructura de los compuestos de coordinación de Ru.	27

4.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo (IR).	27
4.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}$ (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ).	32
4.3. Pruebas de reacción con los compuestos de Ru como catalizadores.	35
4.3.1. Evaluación catalítica de ( <i>R</i> )-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-DABN ó RR-BD.	36
4.3.2. Desempeño en reacción de ( <i>R</i> )-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MAB ó RR-BM.	41
4.3.3. Efecto de la cantidad de disolvente con el catalizador ( <i>R</i> )-Tol-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-DABN ó RR-TD.	46
4.3.4. Análisis de la concentración de la base para ( <i>R</i> )-Tol-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MAB ó RR-TM.	50
4.3.5. Comparación de los catalizadores en condiciones experimentales similares.	55
4.4. Bibliografía.	57
<b>Capítulo 5. Ajuste Cinético.</b>	59
5.1. Introducción.	59
5.2. Ajuste de los datos experimentales a un modelo cinético.	60
5.2.1. Primer orden.	60
5.2.2. Segundo orden.	61
5.2.3. Tercer orden.	61
5.3. Desactivación en catalizadores.	63
5.3.1. Reacción incluyendo desactivación catalítica.	64

5.3.2. Desactivación por inhibición del producto.	66
5.4. Comparación de actividad catalítica.	69
5.5. Ajustes de otros trabajos al modelo de desactivación.	75
5.6. Mecanismo de reacción propuesto.	76
5.7. Bibliografía.	79
<b>Capítulo 6. Conclusiones.</b>	<b>81</b>
<b>Apéndices.</b>	<b>83</b>
Apéndice I. Reactivos y sus purezas.	83
Apéndice II. Obtención de las ecuaciones para efectuar los ajustes.	84

<b>Lista de Figuras y Esquemas.</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1.1.</b> Ejemplos de las diferentes actividades biológicas que pueden presentar los enantiómeros.	1
<b>Figura 2.1.</b> Representación del compuesto BINAP-Ru.	8
<b>Figura 2.2.</b> Mecanismo propuesto para el sistema catalizado por BINAP-Ru en la hidrogenación asimétrica de $\beta$ -ceto ésteres.	9
<b>Figura 2.3</b> Representación del catalizador de bisfosfina/diamina-Ru y algunos ligantes de bisfosfinas y diaminas.	10
<b>Figura 2.4.</b> Catalizadores de bisfosfina/1,4 diamina-Ru utilizados para hidrogenar asimétricamente una serie de 1-tetralonas.	11
<b>Figura 2.5.</b> Catalizadores de bisfosfina/1,4 diamina-Ru sintetizados para hidrogenar asimétricamente acetofenona.	11
<b>Figura 2.6.</b> Compuestos de bisfosfina/1,3 diamina-Ru útiles para la hidrogenación de la pinacolona.	12
<b>Figura 3.1.</b> Ligante de diamina ( <i>R</i> )-6,6'-dimetilbifenilo-2,2'-diamino ó ( <i>R</i> )-MAB.	16
<b>Figura 3.2.</b> Esquema de la acetilación de la <i>o</i> -toluidina.	16
<b>Figura 3.3.</b> Esquema de la nitración de la 2-metilacetalinida.	17
<b>Figura 3.4.</b> Separación del 2-acetilamino-3-nitrotolueno de la mezcla de isómeros.	18
<b>Figura 3.5.</b> Hidrólisis del 2-acetilamino-3-nitrotolueno.	18
<b>Figura 3.6.</b> Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno.	19

<b>Figura 3.7.</b> Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrobifenil.	19
<b>Figura 3.8.</b> Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil.	20
<b>Figura 3.9.</b> Separación del enantiómero ( <i>R</i> )-2,2'-diamino-6,6'-dimetilbifenil ó ( <i>R</i> )-MAB de la mezcla racémica.	21
<b>Figura 3.10.</b> Sistema Schlenk utilizado para la síntesis de los compuestos de Ru.	22
<b>Figura 3.11.</b> Reactor por lotes utilizado en las hidrogenaciones.	24
<b>Figura 4.1.</b> Resonancia Magnética Nuclear $^1\text{H}$ del ligante ( <i>R</i> )-MAB.	26
<b>Figura 4.2.</b> Esquemas de los compuestos de Ru sintetizados. RR-BD = ( <i>R</i> )-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -(( <i>R</i> )-DABN, RR-TD = ( <i>R</i> )-Tol-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-DABN, RR-BM = ( <i>R</i> )-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MAB, RR-TM = ( <i>R</i> )-Tol-BINAP-RuCl <sub>2</sub> -( <i>R</i> )-MAB.	27
<b>Figura 4.3.</b> Espectros de infrarrojo en la región de 3600-3000 cm <sup>-1</sup> para el ligante ( <i>R</i> )-DABN y los compuestos en los que se incorporó, RR-BD y RR-TD.	28
<b>Figura 4.4.</b> Espectros de infrarrojo en la región de 3600-3000 cm <sup>-1</sup> para el ligante MAB y los compuestos RR-BM y RR-TM.	29
<b>Figura 4.5.</b> Espectros de infrarrojo en la región de 490-410 cm <sup>-1</sup> para los compuestos de Ru.	30
<b>Figura 4.6.</b> Espectros de infrarrojo en la región de 560-500 cm <sup>-1</sup> para los compuestos de Ru.	31
<b>Figura 4.7.</b> RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del ligante BINAP y los compuestos conteniéndolo, RR-BM y RR-BD.	32

**Esquema 4.1.** Los posibles isómeros de: (i) cuando se utiliza un ligante de bisfosfina en conjunto con ligantes monodentados de aminas, (ii) utilizar ligantes monodentados tanto de fosfinas como de aminas. 33

**Figura 4.8.** RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del ligante Tol-BINAP y los compuestos a los que se adicionó, RR-TD y RR-TM. 34

**Figura 4.9.** Representación de la hidrogenación de la acetofenona. 35

**Figura 4.10.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas relaciones de B/C con RR-BD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades requeridas. 38

**Figura 4.11.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas cantidades de IPA con RR-BD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en diferentes cantidades, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK. 39

**Figura 4.12.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo con diferentes bases y RR-BD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 50 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH). 40

**Figura 4.13.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas relaciones de B/C con RR-BM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades requeridas. 43

**Figura 4.14.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas cantidades de IPA con RR-BM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en diferentes cantidades, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK. 44

**Figura 4.15.** Gráfica de conversión y ee contra tiempo con diferentes bases y RR-BM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH). 45

**Figura 4.16.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo manteniendo la relación B/C de 2.5 y variando la cantidad de IPA con RR-TD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en las cantidades necesarias, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK. 47

**Figura 4.17.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo manteniendo la relación B/C de 10 y variando la cantidad de IPA con RR-TD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en las cantidades necesarias, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.1 mmol de *t*-BuOK. 48

**Figura 4.18.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo con diferentes bases y RR-TD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH). 49

**Figura 4.19.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo fijando 20 mL de IPA y variando la relación B/C con RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades necesarias. 51

**Figura 4.20.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo fijando 40 mL de IPA y variando la relación B/C con RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 40 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades necesarias. 52

**Figura 4.21.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo con diferentes bases y RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de

IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base ( <i>t</i> -BuOK ó KOH).	53
<b>Figura 4.22.</b> Comparación entre la conversión y ee que se obtuvieron con los catalizadores. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H <sub>2</sub> , 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de <i>t</i> -BuOK.	56
<b>Figura 5.1.</b> Comparación entre los datos experimentales y los ajustes de primer, segundo y tercer orden con el catalizador RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H <sub>2</sub> , 40 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.2 mmoles <i>t</i> -BuOK.	62
<b>Figura 5.2.</b> Comparación entre los datos experimentales y los modelos con desactivación residual y por inhibición para el catalizador RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H <sub>2</sub> , 40 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.2 mmoles <i>t</i> -BuOK.	67
<b>Figura 5.3.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	71
<b>Figura 5.4.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	71
<b>Figura 5.5.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	72
<b>Figura 5.6.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	72

<b>Figura 5.7.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	73
<b>Figura 5.8.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	73
<b>Figura 5.9.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	74
<b>Figura 5.10.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.	74
<b>Figura 5.11.</b> Ajustes del modelo cinético con desactivación en datos reportados en la literatura para un catalizador de Pd [15] y otro de Pt [16].	75
<b>Figura 5.12.</b> Mecanismo de reacción propuesto en la que se considera la posibilidad de desactivación y disminución del ee.	78

<b>Lista de Tablas</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1.1.</b> Ejemplos de Fármacos que requieren de un alcohol secundario en alguna etapa de su síntesis y sus aplicaciones en el ser humano.	3
<b>Tabla 4.1.</b> Resumen de las bandas de absorción resultantes en el IR de los compuestos de Ru.	31
<b>Tabla 4.2.</b> Resumen de las señales de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los compuestos de Ru.	35
<b>Tabla 5.1.</b> Ajustes para los modelos de primer, segundo y tercer orden.	62
<b>Tabla 5.2.</b> Ajustes para los modelos considerando desactivación.	66
<b>Tabla 5.3.</b> Resumen de los ajustes cinéticos del modelo con desactivación.	70
<b>Tabla I.1.</b> Lista de reactivos con sus purezas correspondientes que fueron utilizados en el trabajo que aquí se presenta.	83

## Resumen

El trabajo que aquí se presenta se enfocó al desarrollo de catalizadores quirales del tipo bisfosfina/diamina-Ru útiles en la hidrogenación asimétrica de la acetofenona. Los alcoholes secundarios quirales productos de la hidrogenación asimétrica son de gran interés en la elaboración de agroquímicos, perfumería y fármacos. En los compuestos de coordinación sintetizados, se incorporó una diamina que formaba un anillo quelato de 7 miembros con Ru en lugar del comúnmente utilizado anillo quelato de 5 miembros, un área de gran interés recientemente. Adicionalmente, en las diaminas empleadas, la naturaleza de la quiralidad es conferida por un impedimento de rotación ó quiralidad axial. Esta naturaleza de quiralidad ha sido escasamente estudiada, ya que en la mayoría de los ligantes de diamina la quiralidad se debe a un átomo estereogénico.

Se realizaron pruebas catalíticas a diferentes concentraciones de base, sustrato y catalizador, así como también, se adicionaron dos bases (*t*-BuOK y KOH). Los perfiles de conversión y exceso enantiomérico contra tiempo estuvieron influenciados por estas modificaciones. Los experimentos permitieron observar la función de cada ligante en el catalizador. El ligante de diamina modificaba principalmente la conversión hacia el alcohol secundario, y el ligante de bisfosfina tuvo más impacto sobre los valores de exceso enantiomérico.

Un perfil típico del comportamiento de la conversión a lo largo del tiempo consistió de una zona inicial de rápido aumento, seguido de una etapa de poco incremento y terminando con aumentos pequeños o nulos. Dicho comportamiento en gráficas similares ha sido atribuido en otros trabajos a desactivación, y por consiguiente, se aplicó un modelo cinético que la considera para así obtener los parámetros involucrados.

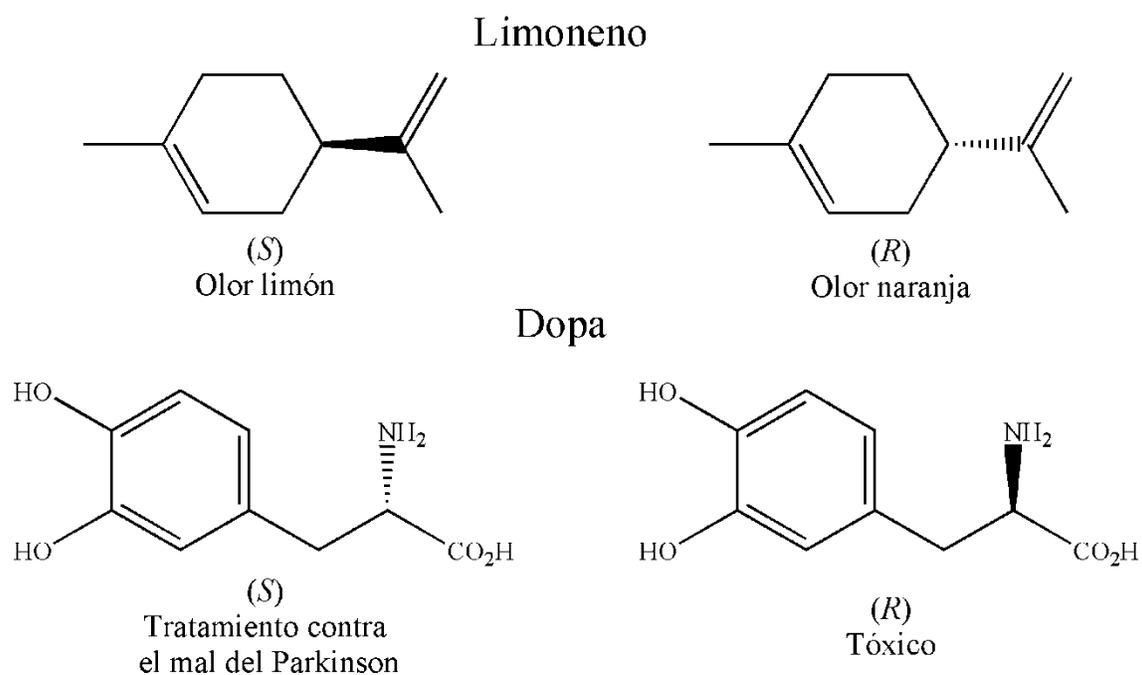
La estructura de los catalizadores se determinó mediante espectroscopía en el Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de  $^{31}\text{P}$ . Con la ayuda de Infrarrojo se obtuvo evidencia de la conservación de los grupos de diaminas y bisfosfinas, además de que se encontraban unidos al Ru. La Resonancia magnética Nuclear de  $^{31}\text{P}$  arrojó información acerca del modo en que se acomodaron los ligantes y se pudo constatar de manera adecuada la formación del compuesto hexacoordinado de Ru.

# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Generalidades

En estereoquímica, la quiralidad es la propiedad de no ser superponible a su imagen especular. Se denominan enantiómeros a las moléculas isoméricas que tienen la propiedad de ser quirales y, por lo tanto, pueden tener diferente actividad biológica [1]. Por ejemplo, al compuesto (*S*)-limoneno lo percibimos con olor a limón y al (*R*)-limoneno con olor a naranja. En el área de los fármacos tenemos al compuesto denominado Dopa, la (*S*)-Dopa se utiliza para el tratamiento contra el mal de Parkinson, mientras la (*R*)-Dopa no solo es inefectiva, sino que además es tóxica (Figura 1.1) [2].



**Figura 1.1.** Ejemplos de diferentes actividades biológicas que pueden presentar los enantiómeros [2].

En la elaboración industrial de enantiómeros, es común que el centro quiral se obtenga sin especificidad alguna, obteniendo una mezcla racémica (50% del enantiómero (*R*) y 50% del

enantiómero (*S*)), lo que ocasiona que se requieran etapas adicionales de separación para cumplir con la enantiopureza requerida en su comercialización [3]. La tendencia a comercializar enantiómeros puros ha ido en aumento [4], debido en gran medida, a los peligros a la salud que implica comercializar una mezcla racémica y a los consiguientes problemas legales.

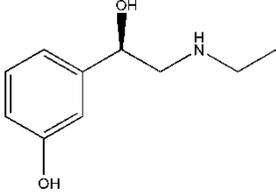
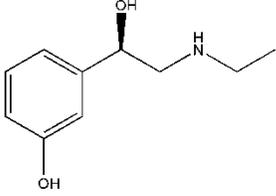
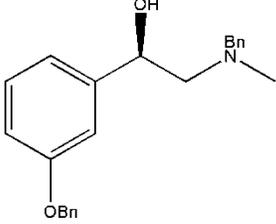
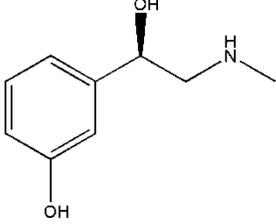
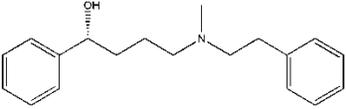
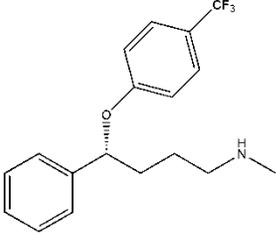
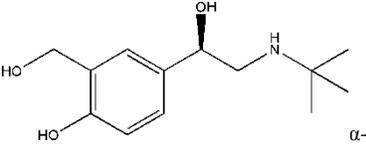
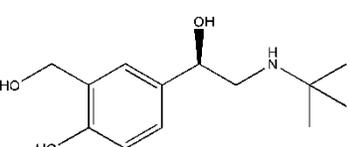
Desde el siglo XIX se han desarrollado diversos métodos para obtener moléculas quirales con una alta enantiopureza. Entre ellos tenemos: 1) resolución quiral [2, 5]; 2) el unión quiral [2, 5]; 3) biocatálisis [6] y 4) catálisis asimétrica [2, 5-7].

La catálisis asimétrica ha demostrado ser una herramienta poderosa en la elaboración de algunos medicamentos de consumo humano como la fenilefrina, el salbutamol y el Prozac [7]. A lo largo de la síntesis de estos productos, se requiere hidrogenar cetonas proquirales para obtener un alcohol secundario con una orientación espacial específica (enantiómero puro). El alcohol secundario es usado en etapas claves durante la obtención del producto ópticamente activo. En la Tabla 1.1 se pueden observar diversos productos que requieren de un alcohol secundario en alguna etapa de la síntesis.

La importancia de las hidrogenaciones asimétricas también es demostrada por el premio Nobel compartido que se les otorgó a R. Noyori y W. S. Knowles por sus aportaciones al tema [8-12]. Estas se efectúan en presencia de un catalizador quiral que facilita la formación preferencial de un enantiómero. Los metales de transición más utilizados en estos compuestos son Pt [13, 14], Pd [15, 16], Rh [7, 17] y Ru [18, 19]. Una alternativa es usar el metal de transición como una nanopartícula soportada en un óxido metálico que interactúa con un modificador quiral. Otro procedimiento involucra compuestos quirales, donde el átomo metálico se coordina con uno o varios ligante(s) orgánico(s) quiral(es) [8-19]. Esta última opción ha alcanzado aplicación industrial con el Ru como metal central y con el ligante BINAP ((*R*) ó (*S*)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno) [12].

Existen una gran variedad de ligantes con bisfosfinas, sin embargo, (*R*) ó (*S*) BINAP es posiblemente el ligante más versátil y ha contribuido al desarrollo de los ligantes con bisfosfinas [20, 21]. Las aminas y fosfinas son moléculas isoelectrónicas, y por

**Tabla 1.1.** Ejemplos de fármacos que requieren de un alcohol secundario en alguna etapa de su síntesis y sus aplicaciones en el ser humano [7].

Nombre comercial Aplicación	Alcohol secundario requerido durante la síntesis	Producto
Etilefrina Vasoconstrictor	 <p>(R)-(-)-1-(3-Hidroxifenil)-2-etilaminoetanol</p>	 <p>(R)-(-)-1-(3-Hidroxifenil)-2-etilaminoetanol</p>
Fenilefrina Descongestionante nasal, Vasoconstrictor	 <p>(R)-(-)-1-(3-benciloxifenil)-2-bencililmetilaminoetanol</p>	 <p>(R)-(-)-1-(3-Hidroxifenil)-2-metilaminoetanol</p>
Prozac Antidepresivo	 <p>(R)-1-fenil-1-butanol-bencilmetil-metilamina</p>	 <p>(R)-N-Metil-γ-[4-(trifluorometil)fenoxi]bencenopropanamina</p>
Salbutamol Broncodilatador	 <p>α- [(<i>tert</i>-Butilamino)metil]-4-hidroxi-<i>m</i>-xilene-α,α'-diol</p>	 <p>α-[(<i>tert</i>-Butilamino)metil]-4-hidroxi-<i>m</i>-xilene-α,α'-diol</p>

consecuencia, pueden formar compuestos similares. A pesar de esto, el uso de diaminas quirales ha recibido poca atención. M. D. Jones y col. [22] reportaron el uso de un compuesto de Pd con un ligante de diamina para hidrogenar los dobles enlaces del ácido  $\alpha$ -fenilcinámico con una conversión y un ee de 82 y 79 %, respectivamente. Ellos argumentan que el catalizador con diaminas tiene la ventaja de estabilidad y bajo costo comparado con el que contiene bisfosfinas, aunque esto es aplicable solamente cuando se requiere de un ligante orgánico. Otro ejemplo del beneficio de usar ligantes de diaminas se puede encontrar en el caso del Ru. El catalizador de BINAP-Ru fue capaz de hidrogenar cetonas proquirales funcionalizadas, pero fue inefectivo en las hidrogenaciones de cetonas proquirales simples [23]. Este impedimento se superó mediante la incorporación de un ligante de diamina al catalizador de BINAP-Ru. Aún más, al cambiar el anillo quelato que se forma entre la diamina y el Ru, se hidrogenan nuevos sustratos [24] y se mejora el desempeño del catalizador [25].

Debido a lo anterior, es que el presente trabajo se enfocó a la aplicación de dos ligantes de diaminas escasamente utilizados para sintetizar los compuestos de coordinación de bisfosfina/diamina-Ru. Se emplearon dos diaminas quirales MAB (6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenilo) [26] y DABN ((+)-1-1'-Bi(2-naftilamina)) [27] en conjunto con BINAP ó Tol-BINAP (2,2'-Bis(di-*p*-toluilsfosfino)-1,1'-binaftil) para obtener el compuesto final de Ru. La naturaleza de la quiralidad en estas diaminas es debido a impedimento de rotación en un eje (diaminas atropisoméricas) y no al comúnmente utilizado centro estereogénico. Esta naturaleza de quiralidad ha sido ampliamente utilizada en los ligantes de bisfosfinas con excelentes resultados [20, 21].

Los compuestos fueron caracterizados con las técnicas espectroscópicas de Infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear de  $^{31}\text{P}$  (RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ) para elucidar su estructura. Por otro lado, los compuestos se probaron como catalizadores en la hidrogenación asimétrica de la acetofenona, una cetona proquiral simple seleccionada como modelo. Se estudió la influencia de la concentración de la base, catalizador, sustrato y de la adición de *t*-BuOK y KOH sobre la actividad y el exceso enantiomérico (ee). Adicionalmente, se hizo un análisis de la cinética de las hidrogenaciones utilizando un modelo que incluye desactivación

catalítica, extrayendo así la información cinética relevante y algunos patrones de comportamiento asociados a las variables de reacción utilizadas.

## 1.2. Bibliografía

1. E. Juaristi, *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional* (2007), Primera Edición, El Colegio Nacional, México, págs. 7-11.
2. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry* (2001), Primera edición, Oxford University Press, Estados Unidos, págs. 1221-1222.
3. H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, *DDT* 9 (2004) 105.
4. I. Agranat, S. R. Wainschtein, *DDT* 15 (2010) 163.
5. H. U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, *Appl. Catal. A* 221 (2001) 119.
6. O. Meth-Cohn, R. M. Horak, G. Fouché, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1994) 1517.
7. F. D. Klingler, *Acc. Chem. Res.* 40 (2007) 1367.
8. R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5856.
9. T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 566.
10. M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Organic Syntheses, Coll.* 9 (1993) 589.
11. W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 1998.
12. R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 2008.
13. N. Bonalumi, T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 13342.
14. Z. Ma, F. Zaera, *J. Phys. Chem. B* 109 (2005) 406.
15. X. Cheng, Z. Lou, M. Qiao, K. Fan, S. C. Tsang, H. He, *J. Phys. Chem. C* 112 (2008) 1316.
16. A. Tungler, G. Fogassy, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 173 (2001) 231.
17. Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37 (1998) 1100.
18. J. P. Genet, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Caño de Andrade, X Pfister, P. Guerreiro, J. Y. Leinor, *Tetrahedron Letters* 36 (1995) 4801.
19. X. Jian-Hua, L. Sheng, K. Wei-Ling, B. Wen-Ju, W. Xiao-Chen, W. Lin-Xing, Z. Qi-Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 4222.
20. R. Noyori, *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis* (1994), Primera edición, John-Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, capítulo 2.

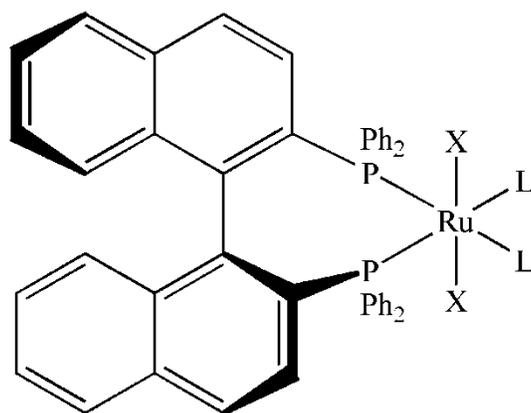
21. M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* 57 (2001) 3809.
22. M. D. Jones, R. Raja, J. M. Thomas, B. F. G. Johnson, D. W. Lewis, J. Rouzaud, K.D.M. Harris, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 4326.
23. R. Noyori, T. Ohkuma, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, J. *Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5856.
24. T. Ohkuma, T. Hattori, H. Ooka, T. Inoue, R. Noyori, *Org. Lett.* 6 (2004) 2681.
25. W. P. Hems, M. Groarke, A. Zanotti-Gerosa, G. A. Grasa, *Acc. Chem. Res.* 40 (2007) 1340.
26. C. Pérez, S. Pérez, G. A. Fuentes, A. Corma, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 197 (2003) 275.
27. M. Jahjah, R. Jahjah, S. Pellet-Rostaing, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* 18 (2007) 1224.

## Capítulo 2

### Antecedentes

#### 2.1. Historia de las hidrogenaciones asimétricas

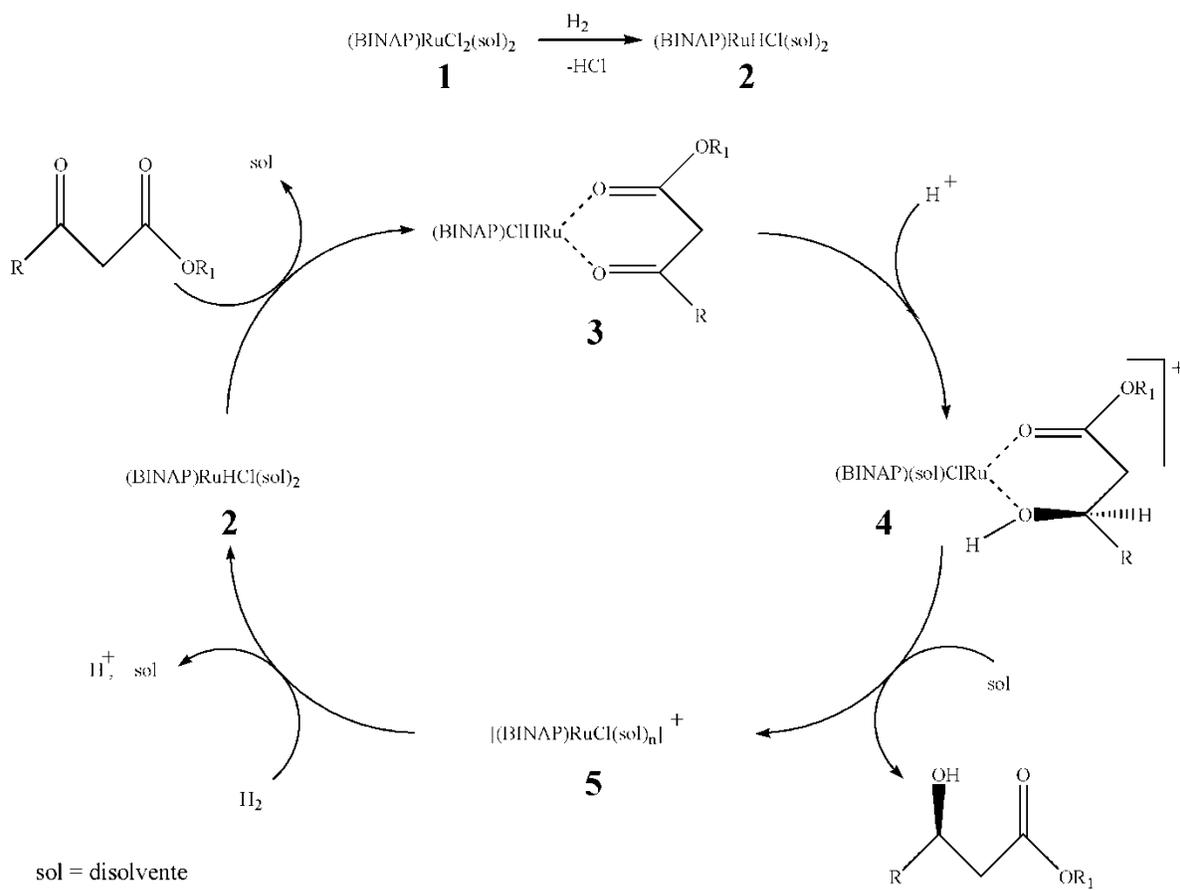
La hidrogenación asimétrica de sustratos proquirales con altos excesos enantioméricos (ee) comenzó a ser posible a inicios de 1980 gracias al descubrimiento del BINAP [1-2]. En 1987 Noyori y col. [3] llevaron a cabo las primeras hidrogenaciones asimétricas efectivas de  $\beta$ -ceto ésteres proquirales utilizando un compuesto de coordinación de BINAP-Ru (Figura 2.1). Posteriormente, los sustratos que el sistema catalítico BINAP-Ru podía hidrogenar fueron en aumento al desarrollarse la hidrogenación de  $\alpha$ -amino cetonas proquirales [4].



**Figura 2.1.** Representación del compuesto BINAP-Ru [1-4].

Los compuestos de bisfosfina-Ru demostraron ser útiles en las hidrogenaciones asimétricas de diversos productos quirales y, posteriormente, comenzaron a realizarse trabajos enfocados a obtener información acerca del mecanismo de la reacción, como el propuesto en la Figura 2.2. En este mecanismo el monohidruro de Ru (**2**), que probablemente es la especie activa, es formado mediante la heterólisis de la molécula de H<sub>2</sub> por el dicloruro de Ru (**1**). A continuación, hay una sustitución reversible de las moléculas del disolvente unidas al Ru por el ceto éster dando el quelato (**3**). La protonación del oxígeno del

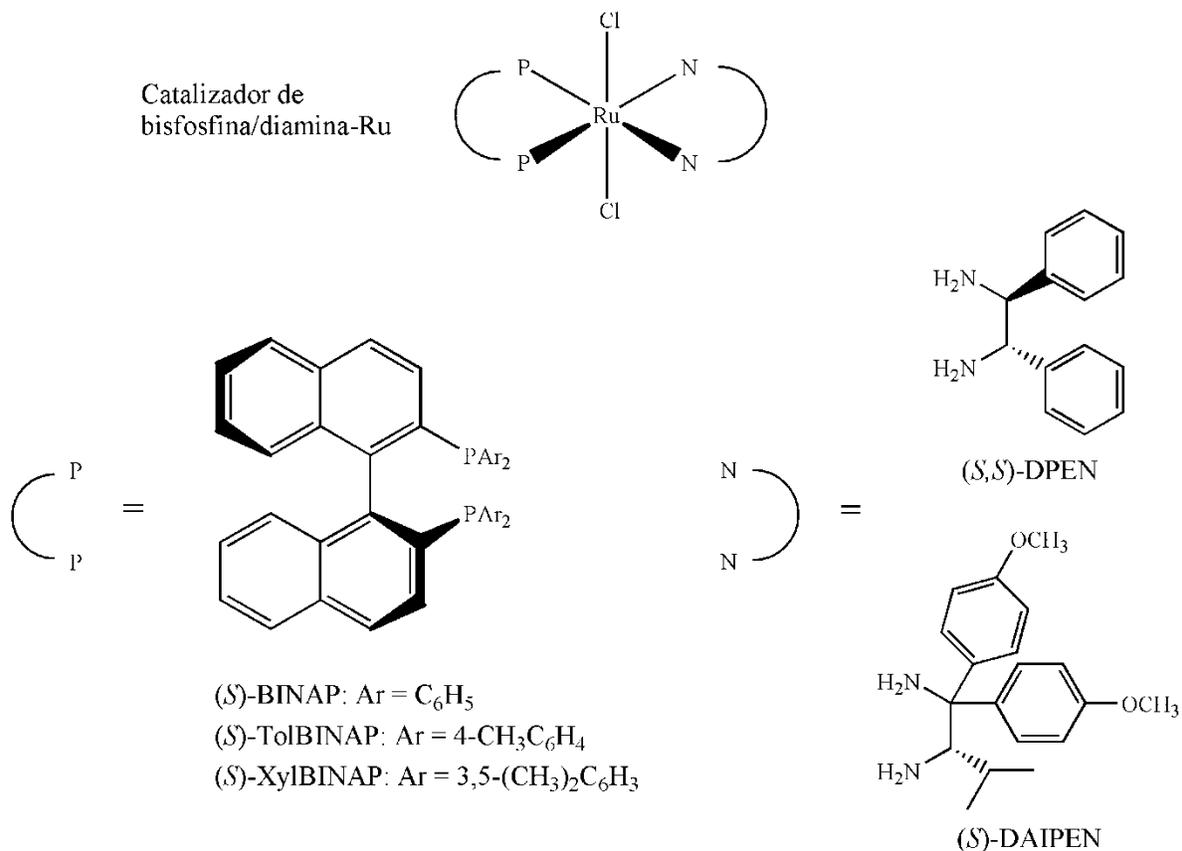
carbonilo de la cetona facilita la transferencia intramolecular del hidruro al carbono del mismo carbonilo. El Ru-hidroxi éster (**4**) resultante se libera fácilmente por la acción de las moléculas del disolvente. La especie catiónica de Ru (**5**) reacciona con H<sub>2</sub> generando (**2**) y así completar el ciclo catalítico [5-7].



**Figura 2.2.** Mecanismo propuesto para el sistema catalizado por BINAP-Ru en la hidrogenación asimétrica de β-ceto ésteres [5-7].

El sistema catalítico de BINAP-Ru, a pesar de mostrar una gran versatilidad en la hidrogenación de diversas cetonas proquirales funcionalizadas, era incapaz de hidrogenar cetonas simples. Esto fue superado mediante la adición de un ligante de diamina al catalizador de BINAP-Ru [8]. En la Figura 2.3 se puede apreciar una representación del compuesto con bisfosfina/diamina-Ru. A partir de este descubrimiento, y de la disponibilidad de una gran cantidad de ligantes de bisfosfinas [1, 9-12], se comenzaron a sintetizar diversos catalizadores de bisfosfina/diamina-Ru que utilizaban más comúnmente las diaminas DPEN (1,2-difeniletildiamina) y DAIPEN (1,1-bis(4-metoxifenil)-3-metil-

1,2-butanodiamina) [13-17]. Estas diaminas también se conocen como 1,2 diaminas y tienen la característica de que forman un anillo quelato de cinco miembros con el metal central, en este caso el Ru.

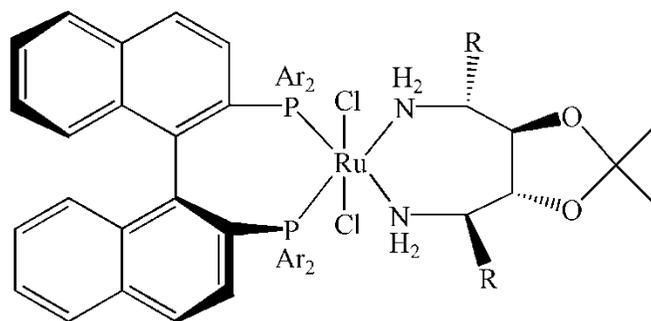


**Figura 2.3.** Representación del catalizador de bisfosfina/diamina-Ru y algunos ligantes de bisfosfinas y diaminas [8].

El interés por trabajar con ligantes diferentes a las 1, 2 diaminas surgió hace menos de una década. Ohkuma y col. [18] sintetizaron un catalizador de bisfosfina/diamina-Ru, donde el ligante de diamina (1, 4 diamina) forma un anillo quelato de siete miembros con el Ru (Figura 2.4). Este compuesto de bisfosfina/1,4 diamina-Ru hidrogena eficientemente algunas 1-tetralonas. Por otro lado, el compuesto convencional de bisfosfina/1, 2 diamina-Ru resultó ineficaz.

Grasa y col. [19] también se interesaron por el estudio de los ligantes de 1,4 diaminas y obtuvieron diversos catalizadores con tres diaminas de este tipo (Figura 2.5). Los

catalizadores se probaron en la hidrogenación asimétrica de la acetofenona. Los valores



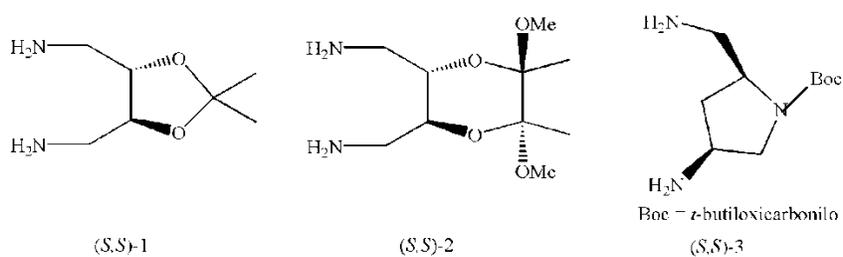
(*S,R*)-3a: Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = CH<sub>3</sub>

(*S,R*)-3b: Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = H

(*S,R*)-3c: Ar = 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R = CH<sub>3</sub>

(*S,R*)-3d: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R = CH<sub>3</sub>

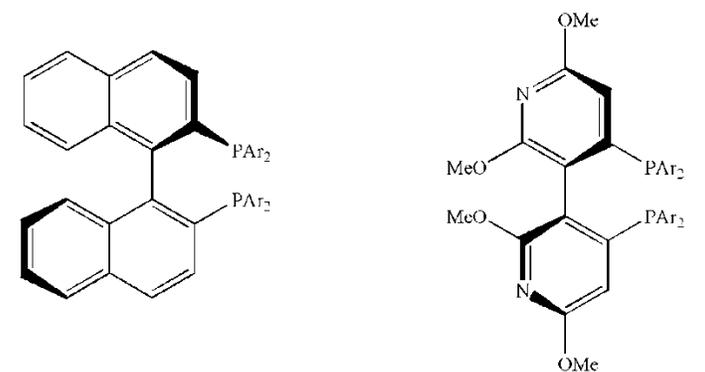
**Figura 2.4.** Catalizadores de bisfosfina/1,4 diamina-Ru utilizados para hidrogenar asimétricamente una serie de 1-tetralonas [18].



(*S,S*)-1

(*S,S*)-2

(*S,S*)-3



BINAP: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

TolBINAP: Ar = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

XylBINAP: Ar = 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

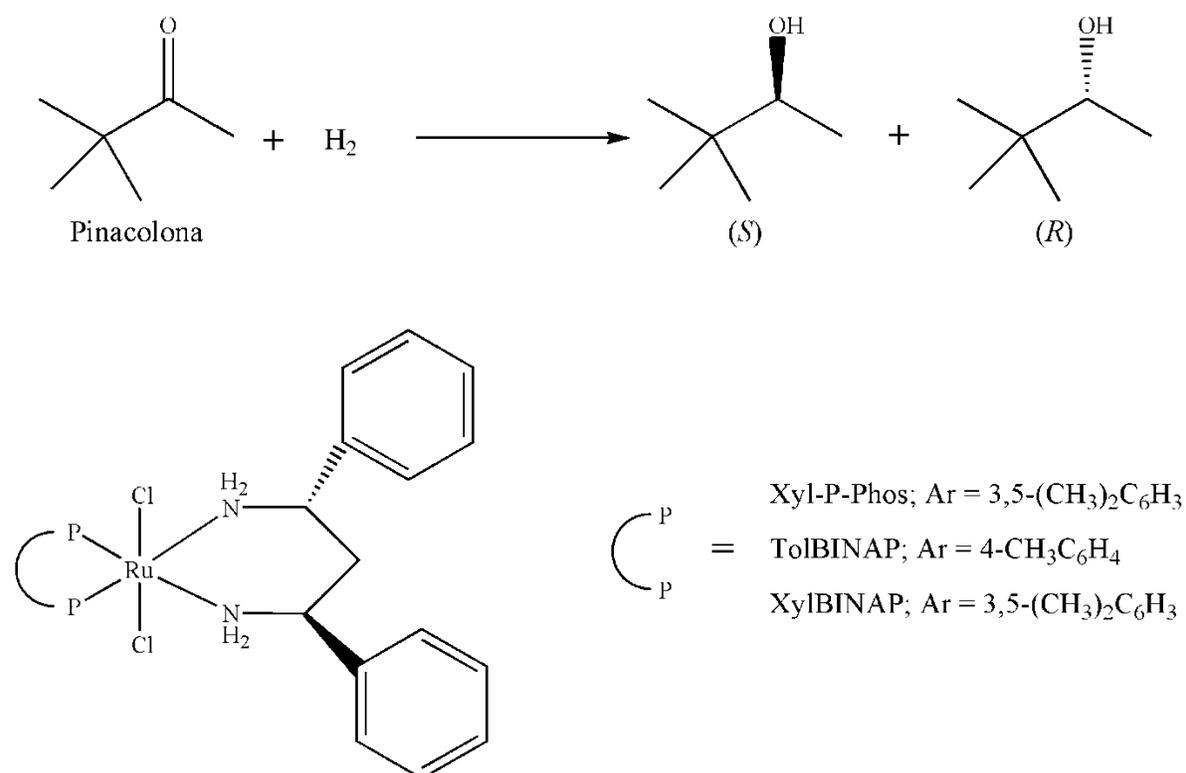
P-Phos: Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Xyl-P-Phos: Ar = 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**Figura 2.5.** Catalizadores de bisfosfina/1,4 diamina-Ru sintetizados para hidrogenar asimétricamente acetofenona [19].

de ee fueron similares con respecto al caso de utilizar bisfosfina/1,2 diamina-Ru, entre 26 y 85%. Lo interesante en los resultados de estos autores es que la configuración final del producto fue invertida.

También se han utilizado 1, 3 diaminas, como el ligante DPPN (1,3-difenilpropanodiamina, Figura 2.6). Esta 1,3 diamina, en conjunto con diversas bisfosfinas, conformó catalizadores de bisfosfina/diamina-Ru útiles en la hidrogenación asimétrica de la pinacolona [16]. Cuando se utilizó como catalizador (*R*)-XylBINAP/(*R,R*)-DPEN-Ru, sólo se obtuvieron conversiones del 30% con un ee del 11%. Mejores resultados se obtuvieron cuando el catalizador contenía DPPN y la bisfosfina Xyl-P-Phos ó cualquier bisfosfina de la familia de los derivados del BINAP (XylBINAP ó TolBINAP). Con estos últimos catalizadores se lograron conversiones del 100% y ee de hasta un 74% a las mismas condiciones de reacción, mostrando que se puede mejorar la eficiencia del catalizador mediante la modificación del ligante de diaminas.



**Figura 2.6.** Compuestos de bisfosfina/1,3 diamina-Ru útiles para la hidrogenación de la pinacolona [16].

Existen numerosos estudios para el sistema catalítico de bisfosfina/diamina-Ru con un anillo quelato de cinco miembros. Sin embargo, pocas investigaciones han sido realizadas donde se varía el tamaño del anillo quelato de la diamina. Ésta es un área de investigación que ha mostrado resultados interesantes tanto en la hidrogenación de nuevos sustratos, así como también, en hacer posible un mejor desempeño del catalizador.

Adicionalmente, las bisfosfinas atropisoméricas han sido ampliamente aplicadas en las hidrogenaciones asimétricas con resultados muy atractivos, el más claro ejemplo son las aplicaciones de la molécula BINAP. A pesar de esto, la naturaleza de la quiralidad en los ligantes de diaminas ha sido principalmente conferida por un átomo estereogénico, dejándose de lado la aplicación de diaminas con impedimento estérico o quiralidad axial.

## **2.2. Hipótesis**

Variar el anillo quelato formado con las diaminas y el Ru modifica la eficiencia del catalizador.

## **2.3. Objetivos**

### **2.3.1. Objetivo general**

Desarrollar un catalizador del tipo bisfosfina/diamina-Ru conteniendo ligantes con quiralidad axial para hidrogenar asimétricamente la acetofenona. Asimismo, comprender la función que cumplen los diferentes ligantes del catalizador, así como también, se buscará extraer información cinética de los datos experimentales mediante la propuesta de un modelo cinético.

### **2.3.2. Objetivos particulares**

- I. Obtener el ligante (*R*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil ((*R*)-MAB).
- II. Desarrollar y llevar a cabo la metodología adecuada para sintetizar los compuestos de bisfosfina/diamina-Ru.
- III. Caracterizar los compuestos de Ru mediante RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  e IR para determinar la estructura resultante de la síntesis.

IV. Probar como catalizadores los compuestos de Ru sintetizados a diferentes condiciones de reacción.

V. Ajustar los datos obtenidos de las pruebas catalíticas a un modelo cinético adecuado.

## 2.4. Bibliografía

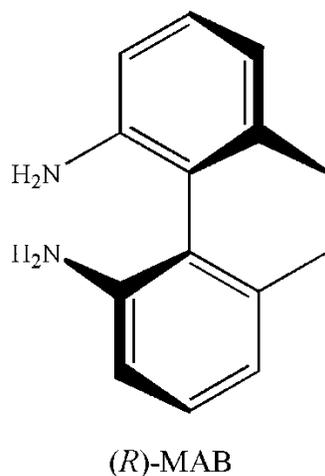
1. R. Noyori, *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis* (1994), Primera edición, John-Wiley & Sons, Inc., Estados Unidos, pags 61-81.
2. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 7932.
3. R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, J. Am. Chem. Soc. 109 (1987) 5856.
4. M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 629.
5. R. Noyori, T. Ohkuma, Angew. Chem. Int. Ed. 40 (2001) 40.
6. R. Noyori, Angew. Chem. Int. Ed. 41 (2002) 2008.
7. C. A. Sandoval, F. Bie, A. Matsuoka, Y. Yamaguchi, H. Naka, Y. Li, K. Kato, N. Utsumi, K. Tsutsumi, T. Ohkuma, K. Murata, R. Noyori, Chem. Asian J. 5 (2010) 806.
8. T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 117 (1995) 2675.
9. J. P. Genet, Acc. Chem. Res. 36 (2003) 908.
10. A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, Angew. Chem. Int. Ed. 43 (2004) 2501.
11. A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, Angew. Org. Lett. 6 (2004) 2937.
12. M. McCarthy, P. J. Guiry, Tetrahedron 57 (2001) 3809.
13. Y. Xu, G. C. Clarkson, G. Docherty, C. L. North, G. Woodward, M. Wills, J. Org. Chem. 70 (2005) 8081.
14. A. Hu, H. L. Ngo, W. Lin, J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 11490.
15. C. Cheng, R. A. Reamer, J. R. Chilenski, C. J. McWilliams, Org. Lett. 5 (2003) 5039.
16. W. P. Helms, M. Groarke, A. Zanotti-Gerosa, G. A. Grasa, Acc. Chem. Res. 40 (2007) 1340.
17. K. Mikami, K. Wakabayashi, K. Aikawa, Org. Lett. 8 (2006) 1517.
18. T. Ohkuma, T. Hattori, H. Ooka, T. Inoue, R. Noyori, Org. Lett. 6 (2004) 2681.
19. G. A. Grasa, A. Zanotti-Gerosa, J. A. Medlock, W. P. Hems, Org. Lett. 7 (2005) 1449.

## Capítulo 3

### Metodología Experimental

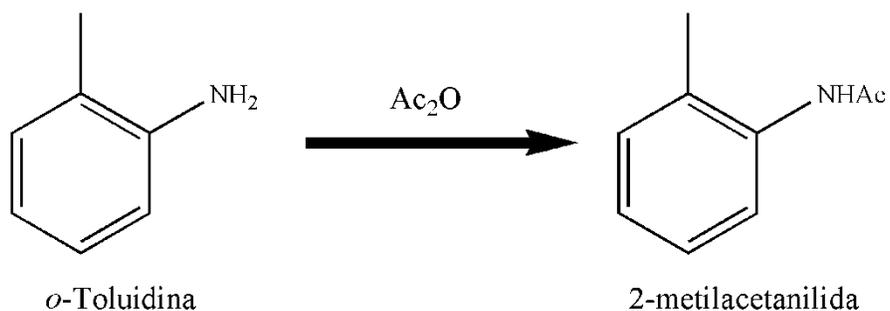
#### 3.1. Síntesis del ligante (*R*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil ó (*R*)-MAB

Los reactivos fueron adquiridos a través de Aldrich (ver Apéndice I). En la Figura 3.1 está la representación del ligante (*R*)-MAB y en las secciones 3.1.1 a 3.1.8 se describen los pasos de síntesis de dicho ligante [1-4].



**Figura 3.1.** Ligante de diamina (*R*)-6,6'-dimetilbifenilo-2,2'-diamino ó (*R*)-MAB.

#### 3.1.1. Acetilación de *o*-toluidina [1]

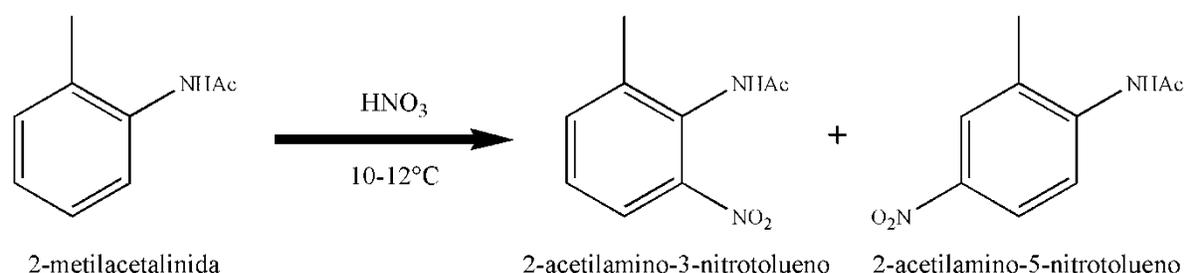


**Figura 3.2.** Esquema de acetilación de *o*-toluidina.

A un matraz de tres bocas con un refrigerante y un embudo de adición, contenía 650 mL de anhídrido acético con agitación. Una adición gota a gota de 107 mL de *o*-toluidina ocasiona

que la mezcla suba su temperatura. Después de la adición completa de la amina, la solución fue enfriada entre 12-13°C en un baño de hielo-sal. Durante el enfriamiento el embudo de adición se sustituyó por otro con 126 mL de ácido nítrico al 70%. También el refrigerante fue cambiado por un termómetro con una resolución de 0.5 °C en el rango de 10 a 20 °C.

### 3.1.2. Nitración de 2-metilacetanilida [1].

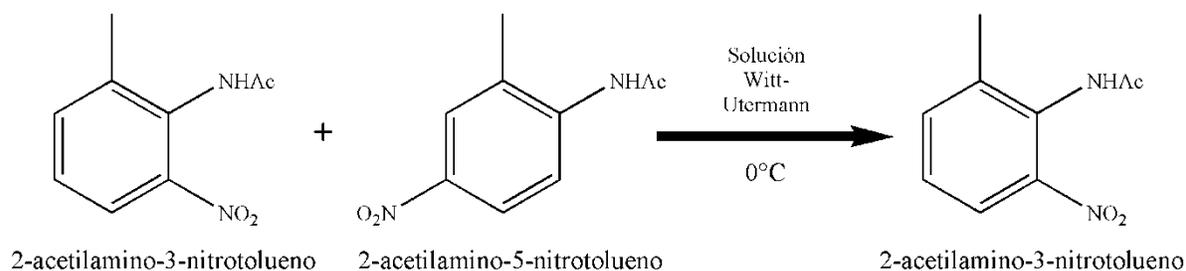


**Figura 3.3.** Esquema de nitración de 2-metilacetanilida.

El ácido nítrico fue añadido gota a gota a la mezcla fría manteniendo la temperatura entre 10-12°C, debido a que si la temperatura rebasa los 18°C puede producirse una explosión violenta. La nitración concluyó en un periodo de 1 a 2 horas. A la solución resultante de la nitración (2-acetilamino-3-nitrotolueno y 2-acetilamino-5-nitrotolueno) aún con agitación, fueron vertidos 3 L de agua-hielo, formándose un precipitado sólido color crema. Éste fue filtrado bajo vacío en un embudo Büchner. El retenido por el filtro tuvo que lavarse con cuatro porciones de 500 mL de agua-hielo para terminar cualquier reacción, y posteriormente someterse al vacío hasta reducir la humedad casi completamente.

### 3.1.3. Separación del 2-acetilamino-3-nitrotolueno [1]

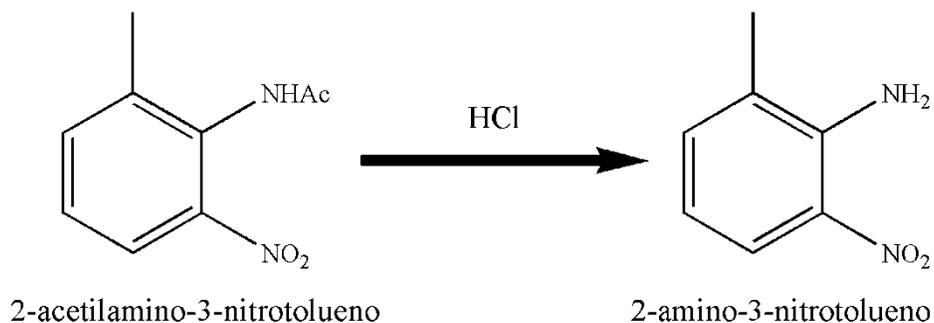
30 g de los isómeros productos de la nitración de la 2-metilacetanilida, fueron tratados con 100 mL de una solución Witt-Utermann a 0°C. Esta consiste de una mezcla entre agua-alcohol-hidróxido de potasio (4 volúmenes de agua + 1 volumen de alcohol etílico + 1 volumen de solución al 50% de KOH en H<sub>2</sub>O). El 2-acetilamino-5-nitrotolueno es insoluble en esta solución, mientras que el isómero 2-acetilamino-3-nitrotolueno es soluble y puede recuperarse con alto rendimiento y pureza por la acidificación del filtrado rojo. Al acidificar levemente precipita el 2-acetilamino-3-nitrotolueno. Éste es separado en un embudo Büchner y lavado con H<sub>2</sub>O fría con la finalidad de remover el KCl disuelto.



**Figura 3.4.** Separaci3n del 2-acetilamino-3-nitrotolueno de la mezcla de is3meros.

### 3.1.4. Hidr3lisis del 2-acetilamino-3-nitrotolueno [1]

En un matraz con agitaci3n conteniendo 2-acetilamino-3-nitrotolueno diluido en H<sub>2</sub>O, se agreg3 HCl concentrado hasta que la formaci3n del precipitado de 2-amino-3-nitrotolueno dej3 de apreciarse. Al t3rmino de la adici3n, la mezcla fue vertida en 1000 mL de agua-hielo y agitada durante 1 h. El s3lido resultante requiri3 de filtraci3n y secado para obtener unas agujas anaranjadas con un punto de fusi3n de 95-96°C.

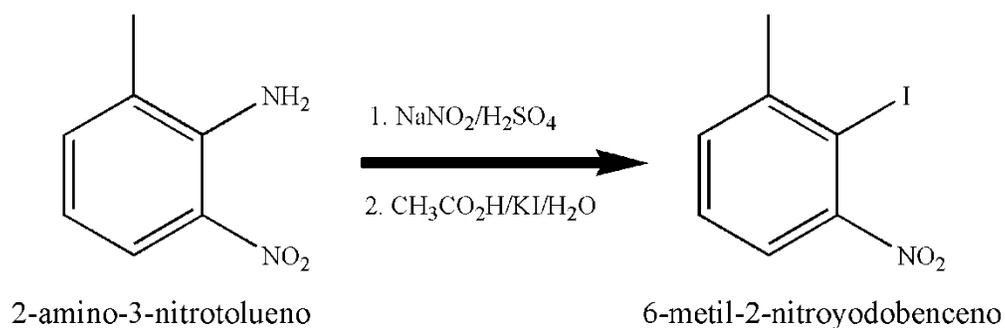


**Figura 3.5.** Hidr3lisis del 2-acetilamino-3-nitrotolueno.

### 3.1.5. Preparaci3n del 6-metil-2-nitroyodobenceno [2]

En un vaso de precipitado con 33 g de nitrito de sodio fueron a~nadiridos 185 mL de 3cido sulf3rico concentrado a 10°C. Despu3s, la mezcla fue calentada hasta 75°C y posteriormente enfriada a 20°C. Esta mezcla en conjunto con otra soluci3n de 50 g de 2-amino-3-nitrotolueno en 400 mL de 3cido ac3tico glacial, fueron mezcladas manteni3ndose la temperatura por debajo de 25°C. Al cumplir con 30 min con agitaci3n, la soluci3n fue vertida en 1500 mL de agua-hielo. Posteriormente, se agrega una soluci3n de 33 g de urea, 79 g de ioduro de potasio en 400 mL de agua. Al t3rmino, fue adicionado Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> hasta que desapareci3 el olor caracter3stico del di3xido de azufre (aproximadamente se adiciona

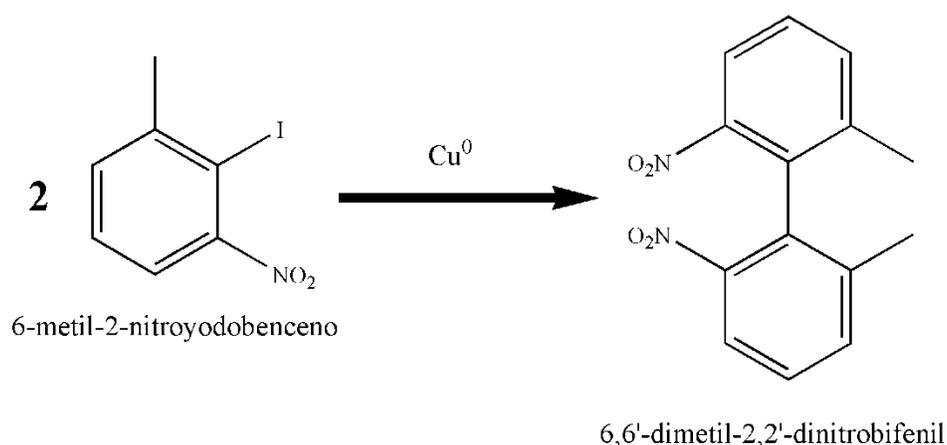
1/4 del peso del 2-amino-3-nitrotolueno). El producto sólido fue recuperado por filtración a vacío y recristalización en etanol, obteniéndose un sólido amarillo pálido con un punto de fusión entre 66-68°C.



**Figura 3.6.** Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno.

### 3.1.6. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrobifenil [2]

A 5 g de 6-metil-2-nitroyodobenceno se añadieron 5 g de limadura de cobre y calentados a 200°C por 10 h. Una vez concluido el tiempo, fue necesario dejar enfriar la solución a temperatura ambiente y agregar benceno para extraer el 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrobifenil. El benceno con el extracto se filtraron en una cama de celita y mediante destilación el

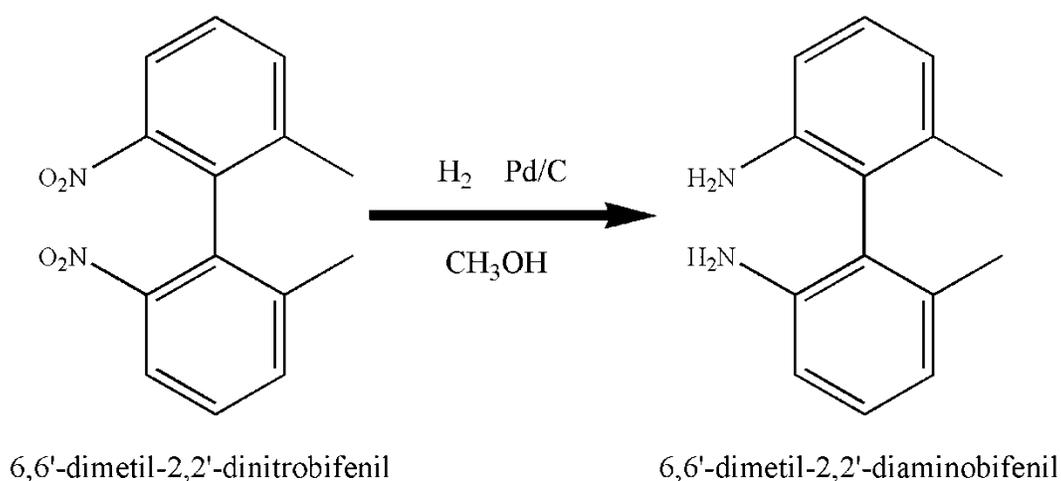


**Figura 3.7.** Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrobifenil.

extracto fue separado. El sólido resultante cristaliza en etanol y con una filtración, el 79% de producción de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrofenil fue obtenido como agujas amarillas con punto de fusión entre 109 y 110 °C.

### 3.1.7. Elaboración del 6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil [3]

En un hidrogenador de 500 mL fueron añadidos 8.65 g de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrofenil y 120 mL de metanol, seguido de 1 g de Pd/C al 5% y un aumento de la presión a 60 psi de H<sub>2</sub>. Se mantuvieron estas condiciones hasta que la reacción dejó de consumir H<sub>2</sub>, aproximadamente 24 h. El Pd/C fue removido mediante una filtración y el medio de reacción se evaporó con vacío.

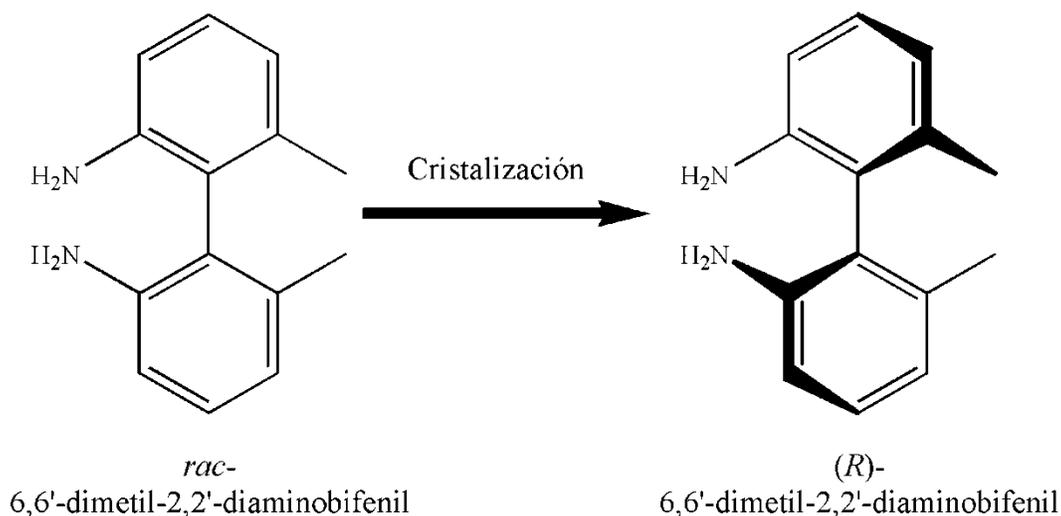


**Figura 3.8.** Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil.

### 3.1.8. Separación de los enantiómeros [4]

Se preparó una solución con 10 g de *rac*-MAB y 50 mL de etanol y otra con 7 g de D-ácido tartárico disuelto en 35 mL de etanol, las que se calentaron a la temperatura de ebullición y fueron mezcladas calientes. Al enfriar, cristalizan 12 g del tartrato en cristales finos blancos que funden a 162°C. Después de dos recristalizaciones aumenta el punto de fusión hasta 164-165°C y se recuperan 5 g del tartrato. Los 5 g de tartrato fueron recristalizados en 20 mL de etanol absoluto. De lo que resultó en 4 g del tartrato con el mismo punto de fusión y una rotación óptica de  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ . Una vez que las recristalizaciones múltiples no cambian la rotación óptica y el punto de fusión del tartrato, la resolución concluyó. Al

tartrato disuelto en una solución diluida de HCl, se le adicionó lentamente NH<sub>4</sub>OH y precipitó (*S*)-MAB. El punto de fusión resulta alrededor de 150°C y una rotación óptica de  $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$  del enantiómero (*S*). Para obtener el enantiómero (*R*), a las aguas madres resultantes de las cristalizaciones fueron secadas con vacío. Los sólidos se disolvieron nuevamente con agua y se agregó HCl diluido. La precipitación de la (*R*)-MAB fue ocasionado por el vertido gota a gota de NH<sub>4</sub>OH. Múltiples recristalizaciones fueron realizadas al igual que el caso anterior con L-ácido tartárico hasta obtener una rotación óptica de  $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$  para (*R*)-MAB. La rotación óptica del (*R*)-MAB puro es de  $[\alpha]_D^{20} = +36^\circ$  [4]. Para la medir la rotación se disuelve 1/2000 de mol de MAB en 1 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa 1 N de HCl y se lleva a 10 cm<sup>3</sup>.



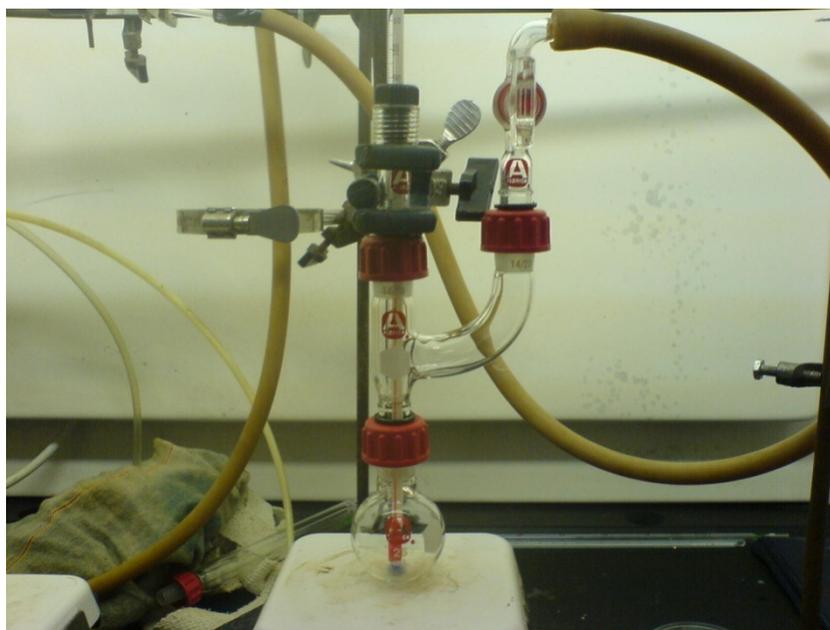
**Figura 3.9.** Separación del enantiómero (*R*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetilbifenil ó (*R*)-MAB de la mezcla racémica.

### 3.2. Formación de los compuestos de coordinación de bisfosfina/diamina-Ru [5, 6]

Todos los reactivos fueron adquiridos de Aldrich con la más alta pureza (ver Apéndice I) y las manipulaciones se llevaron a cabo dentro de una Bolsa de Guantes (Glove Bag) con N<sub>2</sub> puro y utilizando material Schlenk [7].

**3.2.1. Síntesis de (*R*)-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(*R*)-DABN ó RR-BD:** Se mezclaron en un reactor Schlenk, como el sistema mostrado en la Figura 3.10, 1 mmol de (*R*)-BINAP, 0.5 mmol de

dímero de  $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)$  y 4 mL de dimetilformamida (DMF). La solución resultante fue calentada hasta  $115^\circ\text{C}$  con agitación constante durante 3 horas para posteriormente dejarse enfriar a temperatura ambiente. A esta mezcla se le adicionó 1 mmol de (*R*)-DABN y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, la solución fue secada utilizando vacío y una temperatura constante de  $40^\circ\text{C}$ . De esto último resultó un polvo color café oscuro (pequeñas variaciones del color café se veían con los diferentes ligantes) que sin purificación adicional fue utilizado como catalizador. Rendimiento del 90%.



**Figura 3.10.** Sistema Schlenk utilizado para la síntesis de los compuestos de Ru.

Este mismo procedimiento se siguió para sintetizar los compuestos restantes de Ru, mediante la sustitución de los ligantes de manera adecuada.

**3.2.2. Obtención de (*R*)-Tol-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(*R*)-DABN ó RR-TD:** ligantes, (*R*)-Tol-BINAP and (*R*)-DABN. Rendimiento del 92%

**3.2.3. Preparación de (*R*)-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(*R*)-MAB ó RR-BM:** ligantes, (*R*)-BINAP and (*R*)-MAB. Rendimiento del 87%

**3.2.4. Elaboración de (*R*)-Tol-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(*R*)-MAB ó RR-TM:** ligantes, (*R*)-Tol-BINAP and (*R*)-MAB. Rendimiento del 88%

### **3.3. Elucidación de la estructura de los compuestos de bisfosfina/diamina-Ru mediante técnicas espectroscópicas**

**3.3.1. Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$  (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ):** Se realizaron pruebas de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en un espectrómetro Bruker en el estado líquido utilizando como disolvente  $\text{CDCl}_3$  (Avance III 500, frecuencia de resonancia de  $^1\text{H}$  500 MHz). Fueron utilizadas como referencias trimetilsilano para  $^1\text{H}$  y  $\text{H}_3\text{PO}_4$  en  $^{31}\text{P}$  y los experimentos realizados en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

**3.3.2. Infrarrojo (IR):** Los análisis de IR fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker FTIR (Tensor 27). Las muestras a analizar se mezclaron con KBr (relación peso muestra/KBr = 2%) y presionaron a 6000 psi durante 15 min. El escaneo fue realizado de 4000 a 360  $\text{cm}^{-1}$  con una resolución de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

### **3.4. Pruebas catalíticas**

**3.4.1. Carga del reactor:** Las hidrogenaciones fueron llevadas a cabo en un reactor por lotes Büchi con 100 mL de volumen interno y con capacidad de operar hasta 200 psi a 25°C. El compuesto de Ru deseado (0.01 mmol), la cantidad adecuada de la base (*t*-BuOK ó KOH), isopropanol (IPA) y acetofenona (1 mmol) fueron introducidos al reactor (Figura 3.11). Por último, el reactor se llenó con  $\text{H}_2$  puro y evacuado en cinco ocasiones hasta fijar la presión en 100 psi. La temperatura de trabajo fue de 25°C y se realizaron muestreos a lo largo del tiempo de reacción con el propósito construir las gráficas de conversión en función del tiempo.

**3.4.2. Determinación de la conversión y exceso enantiomérico (ee):** Los productos de la reacción fueron analizados mediante cromatografía de gases (HP 5890 con detector FID, Agilent) con una columna quiral cp-chirasildex 7502 con una longitud de 25 m y diámetro interno de 0.25 mm. La configuración final del producto se determinó mediante la comparación con estándares ((*R*) y (*S*) 1-fenil-etanol adquiridos de Aldrich). En el programa utilizado, primeramente la temperatura se mantuvo en 100°C por 2 minutos, seguido de un calentamiento a 4°C/min hasta llegar a 180°C y permaneciendo en esa

temperatura por 10 min. Los flujos de los gases fueron de aire 400 mL/min, N<sub>2</sub> 30 mL/min y H<sub>2</sub> 40 mL/min.

Ecuación para calcular el ee:

$$ee(\%) = 100 \cdot \left[ \frac{C_R - C_S}{C_R + C_S} \right] \quad 3.1$$

Donde  $C_R$  y  $C_S$  son las concentraciones de los enantiómero ( $R$ ) y ( $S$ ) respectivamente.

La conversión fue determinada mediante 3.2:

$$\text{Conversión (\%)} = 100 \cdot \left[ 1 - \frac{C_A}{C_{A0}} \right] \quad 3.2$$

Con  $C_{A0}$  como la concentración de la acetofenona inicial y  $C_A$  la concentración de la acetofenona en determinado tiempo.



**Figura 3.11.** Reactor por lotes utilizado en las hidrogenaciones.

### 3.5. Bibliografía

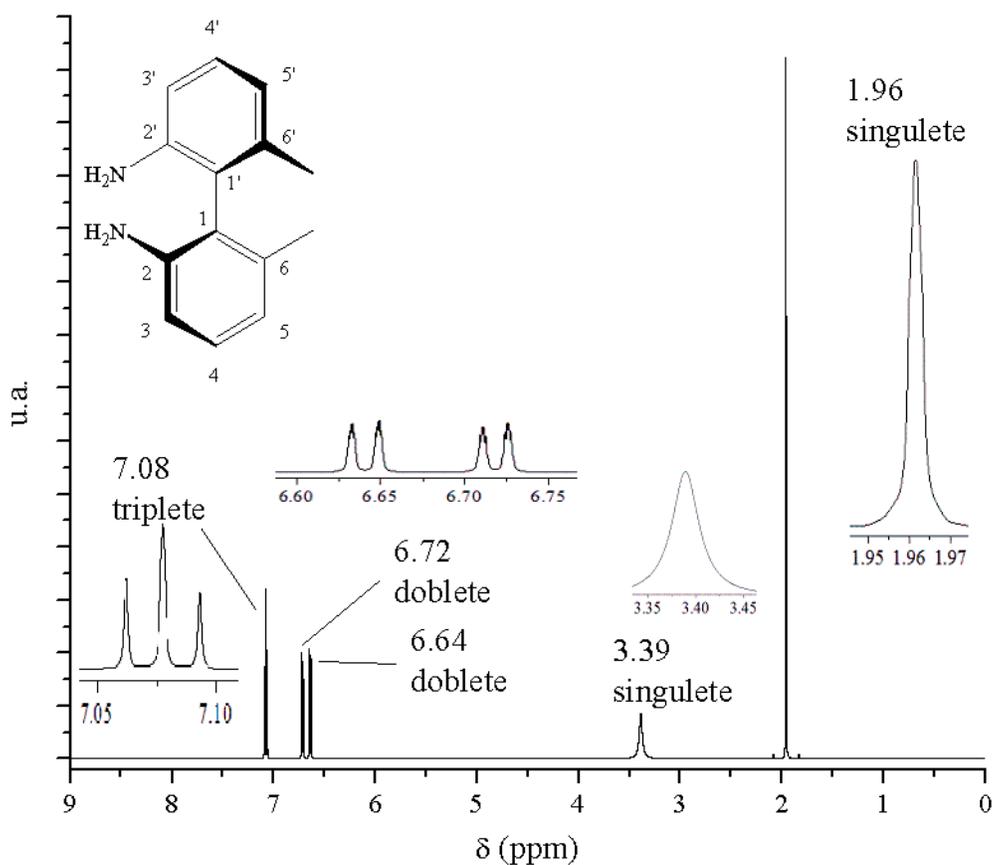
1. J. Howard, *Org. Synth. Coll.* 35 (1955) 3.
2. R. Carlin, G. E. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 1997.
3. C. Pérez, S. Pérez, G. A. Fuentes, A. Corma, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 197 (2003) 275.
4. J. Meisenheimer, M. Höring, *Ber. Deutsche Chem Ges.* (1927) 1425.
5. T. Ohkuma, T. Hattori, H. Ooka, T. Inoue, R. Noyori, *Org. Lett.* 6 (2004) 2681.
6. G. A. Grasa, A. Zanotti-Gerosa, J. A. Medlock, W. P. Helms, *Org. Lett.* 7 (2005) 1449.
7. J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Advanced Practical Organic Chemistry* (1995), Chapman & Hall, cap 5.

## Capítulo 4

### Resultados y Discusión

#### 4.1. Determinación estructural del ligante (*R*)-MAB

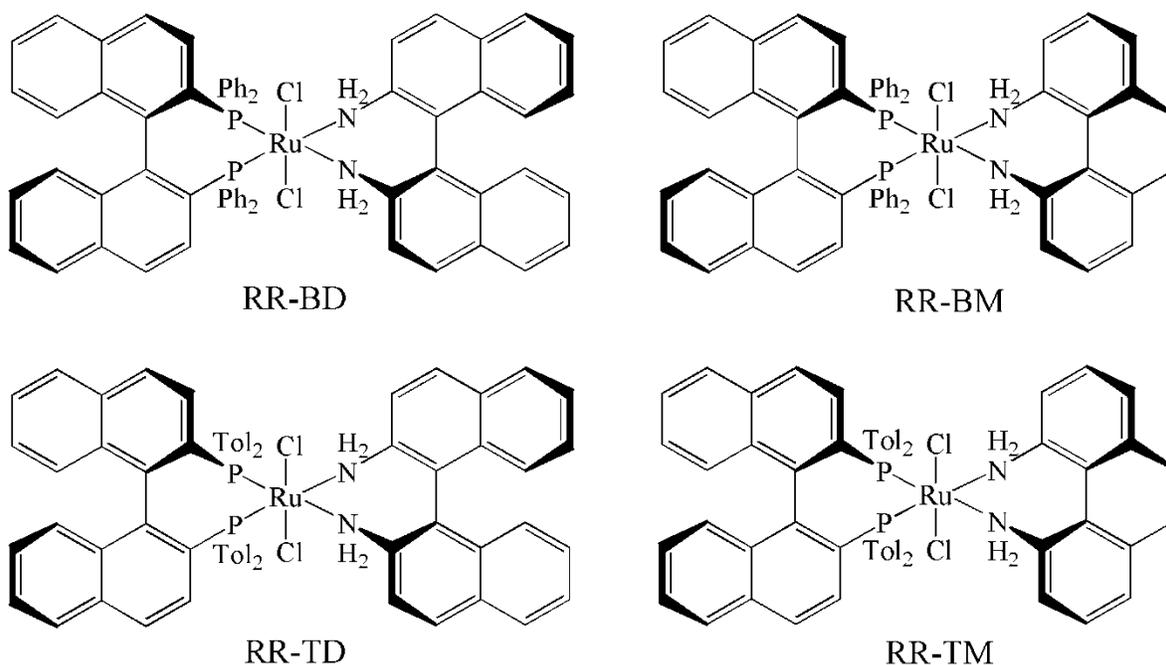
La Figura 4.1 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (RMN  $^1\text{H}$ ) del ligante (*R*)-MAB. El espectro tiene sólo cinco señales haciendo evidente la equivalencia entre los anillos. La señal a 1.96 ppm se asigna a los metilos unidos a los carbonos 6 y 6'. La señal ancha en 3.39 ppm es atribuida a los protones unidos al nitrógeno. El doblete de 6.64 ppm se debe a los protones unidos a los carbonos 3 y 3'. El doblete de 6.72 ppm es causado por los protones unidos a los carbonos 5 y 5'. Por último, el triplete a 7.08 ppm se genera por los protones de los carbonos 4 y 4'. El espectro coincide con la estructura del ligante (*R*)-MAB [1].



**Figura 4.1.** Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  del ligante (*R*)-MAB.

## 4.2. Evidencia espectroscópica de la estructura de los compuestos de coordinación de Ru.

Espectroscopía de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de  $^{31}\text{P}$  (RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ) fueron utilizadas para determinar la estructura de los compuestos de Ru obtenidos en este trabajo (Figura 4.2).



Ph = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

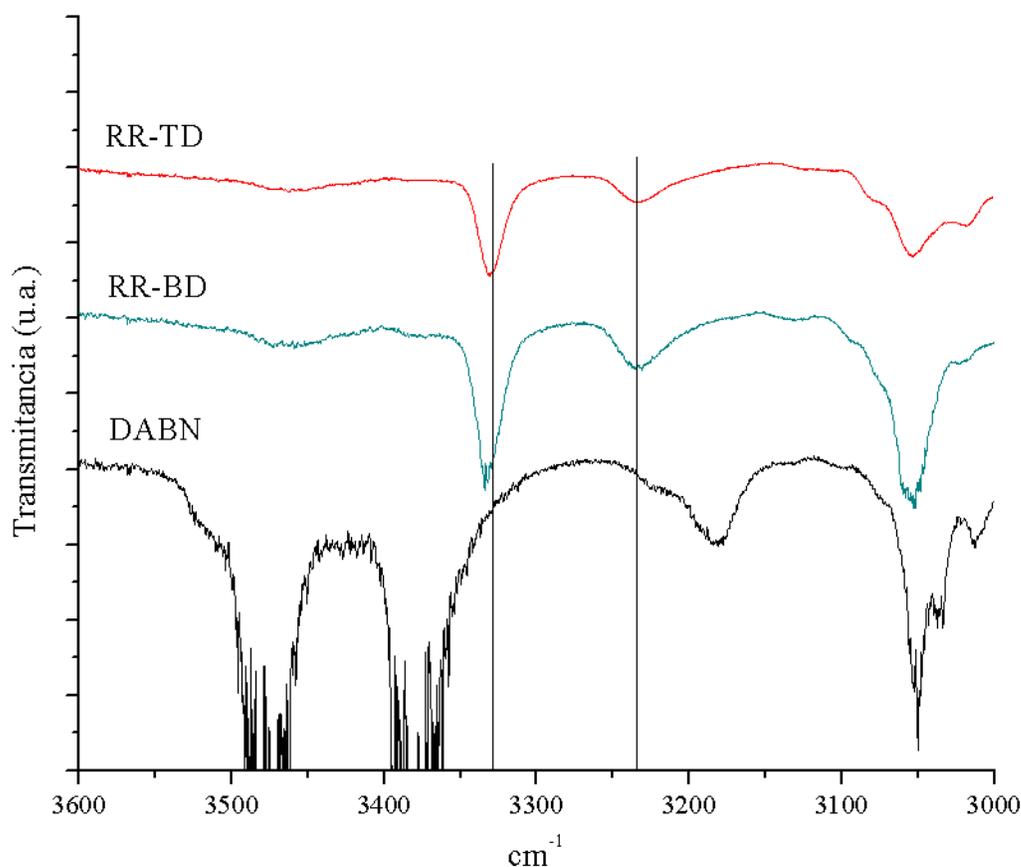
Tol = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**Figura 4.2.** Esquemas de los compuestos de Ru sintetizados. RR-BD = (R)-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(R)-DABN, RR-TD = (R)-Tol-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(R)-DABN, RR-BM = (R)-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(R)-MAB, RR-TM = (R)-Tol-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(R)-MAB.

### 4.2.1. Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

Esta técnica de caracterización fue utilizada para identificar los grupos funcionales característicos de cada compuesto de Ru. Un grupo que debió prevalecer durante la síntesis es el de las aminas. La región de las aminas primarias para (R)-DABN y los compuestos con DABN puede ser apreciado en la Figura 4.3. Para el ligante (R)-DABN las bandas características de  $\nu(\text{N-H})$  asimétrico y simétrico se encuentran en 3487 y 3390 cm<sup>-1</sup>,

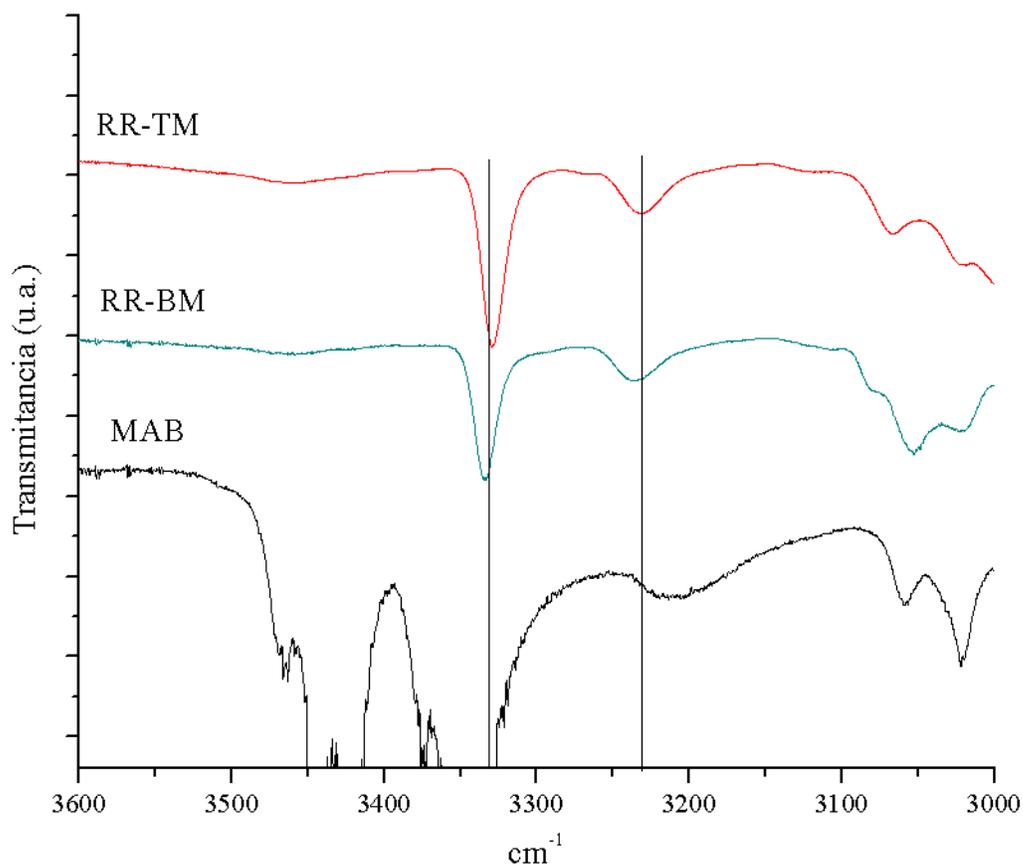
respectivamente. Estas bandas de absorción son congruentes con lo reportado en la literatura para otros ligantes de diaminas [2]. En los compuestos de Ru, la señal atribuida a  $\nu(\text{N-H})$  asimétrico ( $\nu_{\text{as}}$ ) y simétrico ( $\nu_{\text{s}}$ ) ha sido reportada a números de onda menores [3, 4], y en nuestro caso se encontraron a  $\nu_{\text{as}}$  3334 y  $\nu_{\text{s}}$  3237  $\text{cm}^{-1}$  con RR-BD, y a  $\nu_{\text{as}}$  3334 y  $\nu_{\text{s}}$  3236  $\text{cm}^{-1}$  para RR-TD. La diferencia entre la banda de absorción del ligante puro y la del compuesto ha sido reportada en trabajos donde se ha logrado una coordinación exitosa del ligante al metal [5]. En consecuencia, es muy probable que el ligante esté coordinado al metal, además de que las aminas fueron conservadas.



**Figura 4.3.** Espectros de infrarrojo en la región de 3600-3000  $\text{cm}^{-1}$  para el ligante (*R*)-DABN y los compuestos en los que se incorporó, RR-BD y RR-TD.

El ligante (*R*)-MAB mostró señales en 3437 y 3351  $\text{cm}^{-1}$  atribuidas a  $\nu(\text{N-H})$  asimétrico y simétrico (Figura 4.4). En los compuestos con (*R*)-MAB, las señales de  $\nu(\text{N-H})$  se

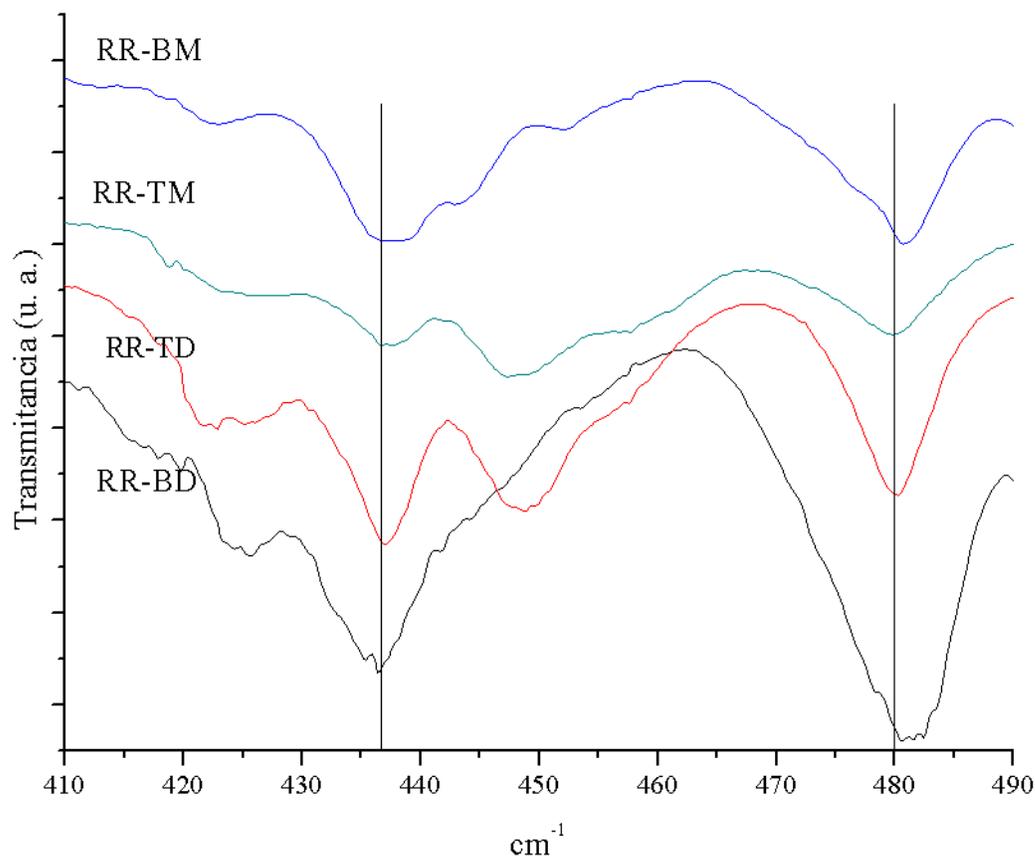
observaron a  $\nu_{as}$  3339 y  $\nu_s$  3241  $\text{cm}^{-1}$  con RR-BM, y en  $\nu_{as}$  3334 y  $\nu_s$  3238  $\text{cm}^{-1}$  para RR-TM. Nuevamente, se presentó un desplazamiento a números de onda menores de las señales atribuidas a  $\nu_{as}$  y  $\nu_s$  de las aminas en el ligante (R)-MAB y compuestos.



**Figura 4.4.** Espectros de infrarrojo en la región de 3600-3000  $\text{cm}^{-1}$  para el ligante MAB y los compuestos RR-BM y RR-TM.

Con ambas diaminas el corrimiento de las señales de  $\nu(\text{N-H})$  entre los ligantes y los compuestos sugiere la coordinación exitosa del ligante al Ru, por lo que en los espectros de IR debería de ser apreciable la absorción del enlace Ru-N. Esta contribución ha sido reportada mediante infrarrojo en el rango de 490-420  $\text{cm}^{-1}$  con 3 ó 4 bandas de absorción [6]. Aunque no se describe la naturaleza de las bandas de absorción, trabajos posteriores permiten asignar como  $\nu_{as}$  las señales cercanas a 480  $\text{cm}^{-1}$  y  $\nu_s$  las próximas a 435  $\text{cm}^{-1}$  [7, 8]. La Figura 4.5 muestra los espectros de IR para los compuestos de Ru en dicha región.

Las cuatro muestras presentaron bandas similares que han sido atribuidas a la interacción Ru-N, con lo que se añade más evidencia que soporta la coordinación de la diamina al Ru. Las bandas de absorción están resumidas en la Tabla 4.1.

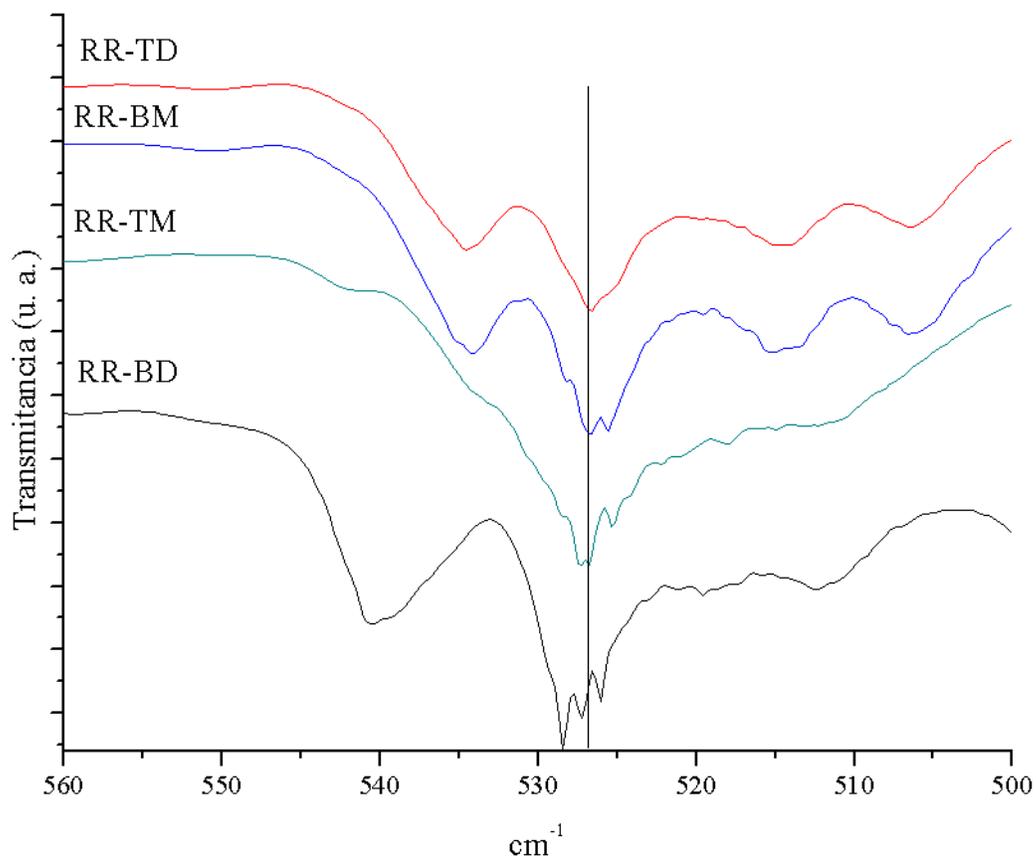


**Figura 4.5.** Espectros de infrarrojo en la región de 490-410  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos de Ru.

En cuanto al ligante de bisfosfina, se ha reportado la presencia de la vibración  $\nu(\text{Ru-P})$  con una señal de absorción en el rango de 500-530  $\text{cm}^{-1}$  [9, 10]. En la Figura 4.6 se muestran las bandas de absorción de los compuestos de Ru, todos mostraron absorción con el máximo centrado entre 527-529  $\text{cm}^{-1}$ . Lo anterior sugiere la coordinación exitosa del ligante de bisfosfina al Ru.

Mediante IR, se mostró evidencia que sugiere la coordinación de las diaminas y bisfosfinas al Ru (resumen de señales en Tabla 4.1), sin embargo, debido a que este tipo de compuestos

de Ru son comúnmente hexacoordinados [11], la posición de los diferentes ligantes en la molécula aún no es clara. Por tal motivo, se recurrió a Resonancia Magnética Nuclear de  $^{31}\text{P}$  (RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ).



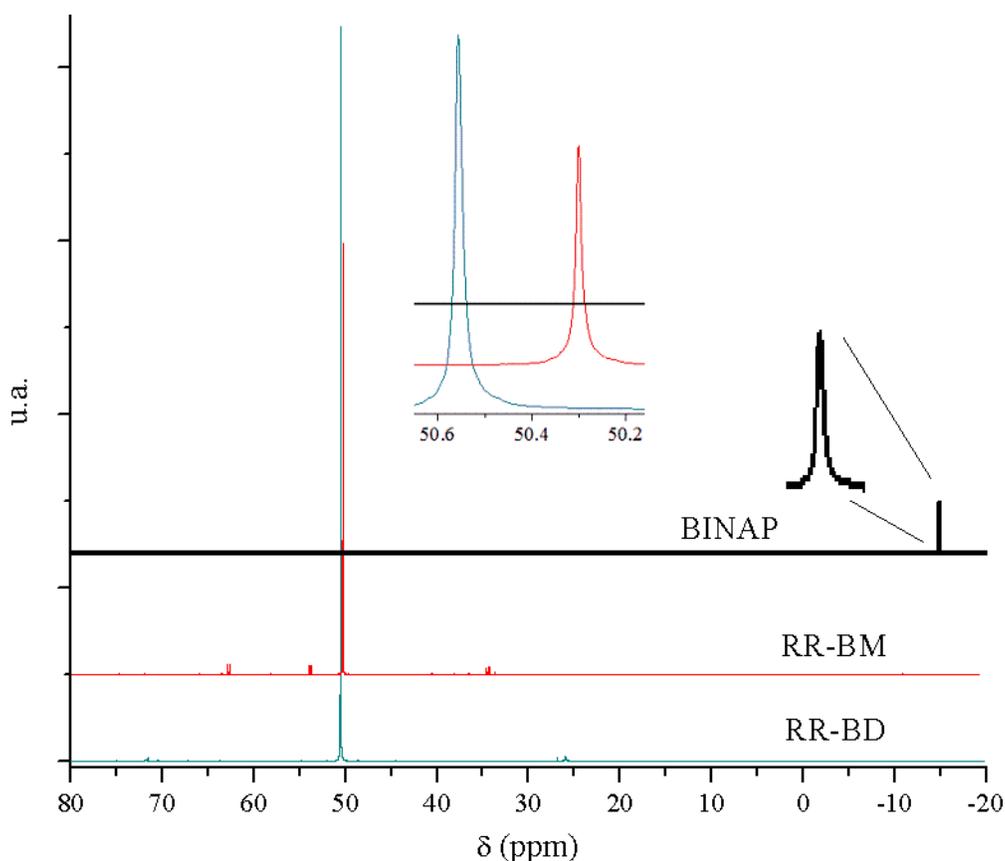
**Figura 4.6.** Espectros de infrarrojo en la región de  $560\text{-}500\text{ cm}^{-1}$  para los compuestos de Ru.

**Tabla 4.1.** Resumen de las bandas de absorción resultantes en el IR de los compuestos de Ru.

Compuesto	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )				
	$\nu$ (N-H)		$\nu$ (Ru-N)		(Ru-P)
	as	s	as	s	
RR-BD	3334, 3237		482, 437		526
RR-TD	3334, 3238		481, 437		528
RR-BM	3339, 3241		481, 439		526
RR-TM	3334, 3236		480, 437		527

#### 4.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de $^{31}\text{P}$ (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ )

Los espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos con (*R*)-BINAP, así como del ligante puro están en la Figura 4.7. En el ligante puro, el espectro sólo presenta una señal en la que el máximo está centrado en -14.92 ppm. Los compuestos RR-BD y RR-BM no mostraron la señal característica de (*R*)-BINAP, por lo que todo el (*R*)-BINAP se coordinó. En ambos casos se observó una señal intensa centrada en 50.50 y 50.30 ppm para RR-BD y RR-BM respectivamente [5, 12]. Esto significa que los átomos de P en cada compuesto son equivalentes ya que en caso contrario el espectro mostraría algo diferente a un singulete como señal [13].

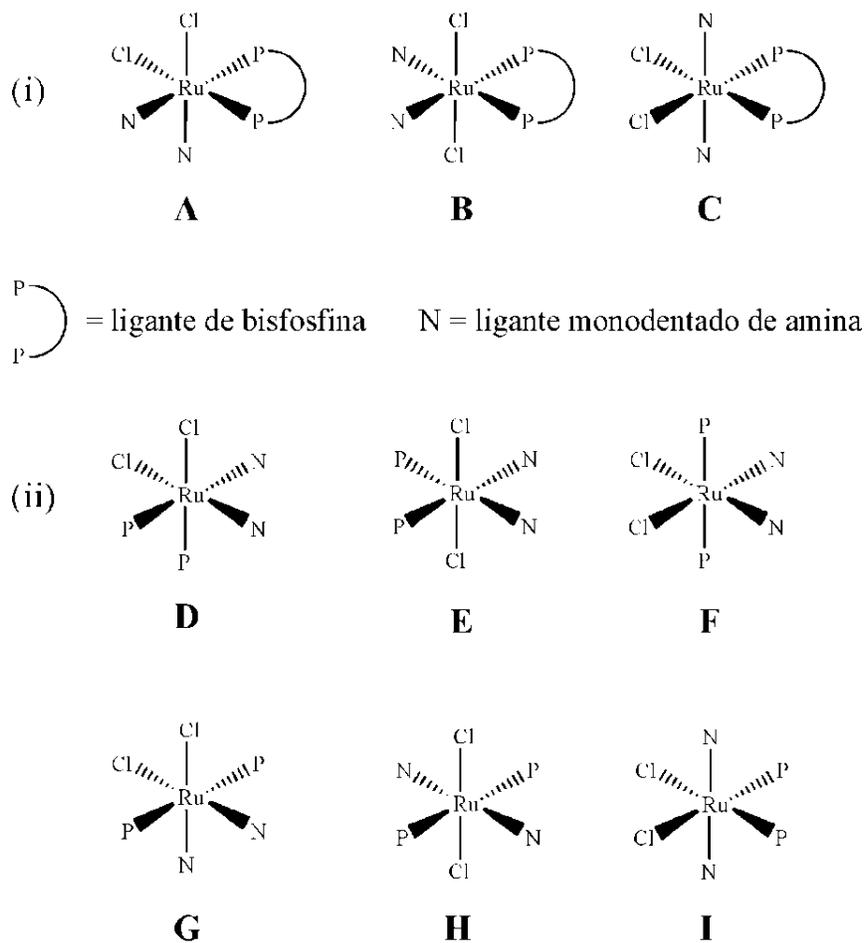


**Figura 4.7.** RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del ligante BINAP y los compuestos conteniéndolo, RR-BM y RR-BD.

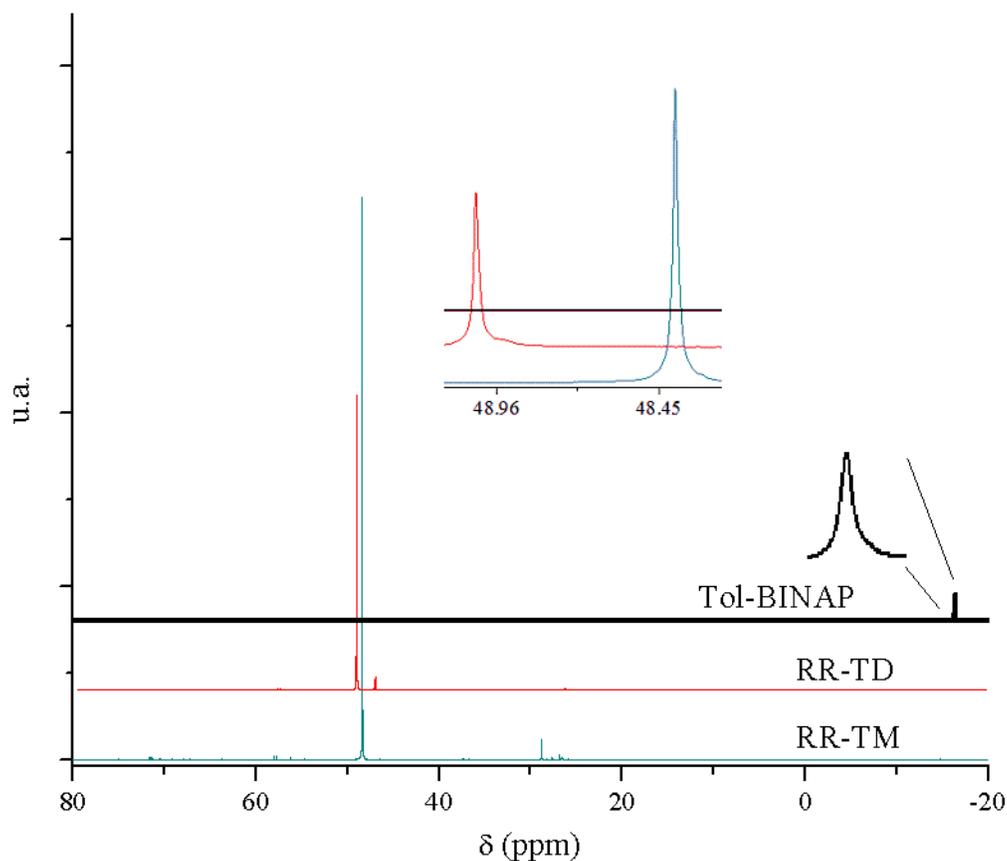
Diversos isómeros de Ru pueden formarse al utilizar fosfinas y aminas como ligantes monodentados o bidentados, los que pueden observar en el Esquema 4.1 [13]. Si

consideramos un ligante de bisfosfina, a partir de diversos estudios en este tipo de compuestos de Ru, se ha visto que los isómeros favorecidos son los del grupo (i). Aún más, si también consideramos un ligante de diamina, se reducen los posibles isómeros a las estructuras **A** y **B**. Entre estos isómeros, sólo el isómero **B** presenta un singulete en la señal de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , ya que en el isómero **A** los P no son equivalentes. Por lo tanto, los compuestos sintetizados de bisfosfina/diamina-Ru deben de tener la misma estructura que **B**. Esto permite ubicar los diferentes ligantes en los compuestos.

**Esquema 4.1.** Los posibles isómeros de: (i) cuando se utiliza un ligante de bisfosfina en conjunto con ligantes monodentados de aminas, (ii) utilizar ligantes monodentados tanto de fosfinas como de aminas [13].



El mismo razonamiento aplica en los compuestos con Tol-BINAP. Sus espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  están en la Figura 4.8. En el espectro del ligante (*R*)-Tol-BINAP se observó una señal con el máximo centrado en -16.37 ppm.



**Figura 4.8.** RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del ligante Tol-BINAP y los compuestos a los que se adicionó, RR-TD y RR-TM.

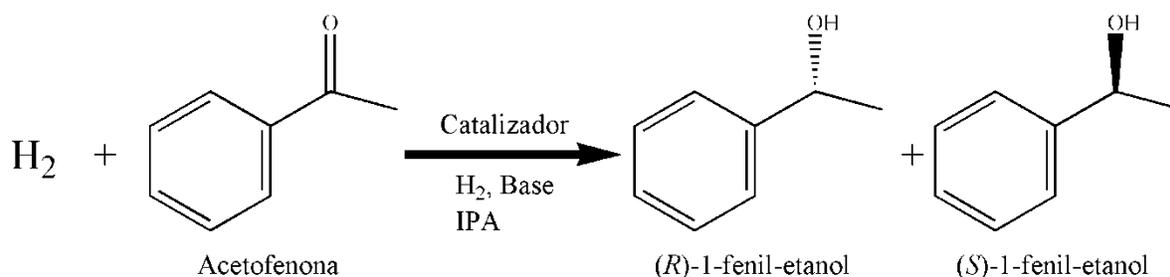
Los compuestos en los que fue utilizado (*R*)-Tol-BINAP, no mostraron la señal característica del ligante puro, presentaron una señal intensa a 49.00 y 48.40 ppm en el compuesto RR-TD y RR-TM, respectivamente. Entonces, al igual que en los compuestos anteriores, se atribuye a que los átomos de P son equivalentes y están posicionados de manera ecuatorial en el compuesto. En la Tabla 4.2 se resumen los resultados de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos de Ru.

**Tabla 4.2.** Resumen de las señales de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos de Ru.

Compuesto	RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ( $\delta$ , ppm)
RR-BD	50.50
RR-BM	50.30
RR-TD	49.00
RR-TM	48.40

### 4.3. Pruebas de reacción con los compuestos de Ru como catalizadores

Las reacciones se efectuaron a 100 psi de  $\text{H}_2$  y 25 °C. La acetofenona fue el sustrato proquiral que se utilizó para hidrogenar y producir el alcohol secundario quiral 1-fenil-etanol (Figura 4.9). Se utilizó isopropanol (IPA) como medio de reacción y se añadió *t*-BuOK o KOH como base. Los compuestos de Ru fueron probados como catalizadores y en todos los casos se obtuvo inducción asimétrica, siendo (*R*)-1-fenil-etanol el isómero preferido con 100% de selectividad, ya que el alcohol secundario fue el único producto.



**Figura 4.9.** Representación de la hidrogenación de la acetofenona.

Debido a que ésta es una serie de catalizadores novedosos, se efectuaron experimentos con diferentes condiciones de reacción. Las pruebas catalíticas incluyeron modificaciones de la relación molar base/catalizador (B/C) variando la concentración de la base. Algunos sistemas catalíticos no requieren adición de base [14], sin embargo, en este trabajo siempre fue necesaria la adición de una base para tener actividad catalítica. La función de la base ha sido atribuida a que facilita la formación de la especie activa durante reacción, dihidruro de Ru [15, 16]. También fueron utilizadas diferentes cantidades de disolvente para diluir o

concentrar el catalizador y la base pero con la misma relación B/C. Por último, el desempeño de los catalizadores al usar KOH o *t*-BuOK fue comparado en gráficas de conversión contra tiempo. En este campo, es común que sólo se realice un muestreo cuando se supone que la reacción terminó (conversión cercana a 100% ó simplemente dejan de detectar consumo de H<sub>2</sub>) y se reporta un valor de conversión y exceso enantiomérico (ee). En el presente trabajo, se reportan series de datos de reacción en función del tiempo con objeto de obtener la información cinética.

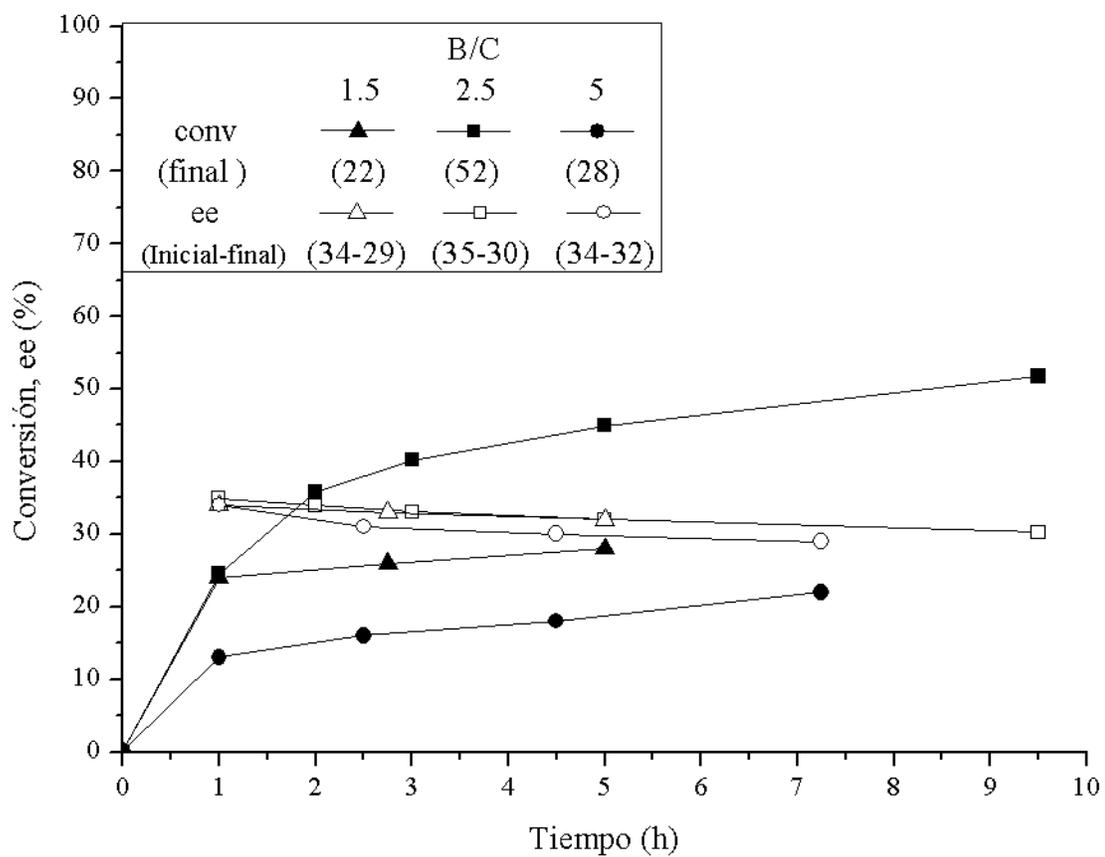
#### **4.3.1. Evaluación catalítica de (R)-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(R)-DABN ó RR-BD**

Las primeras pruebas catalíticas fueron con 20 mL de IPA y diferentes relaciones molares de B/C, manteniendo una cantidad fija de catalizador. Con esto, puede apreciarse la influencia de la concentración de la base sobre el perfil de la conversión (Figura 4.10). Para las distintas relaciones de B/C, el valor óptimo fue 2.5, alcanzando valores de 52% de conversión. Los ee disminuyeron conforme aumentaba la conversión, aunque los valores de ee resultaron similares e independientes de la concentración de la base. Esto concuerda con lo previamente comentado por C. A. Sandoval y col. [14], al variar la concentración de la base observaron un máximo para la constante de reacción pero siempre obtuvieron el mismo valor de ee 82% sin observar caídas en el ee.

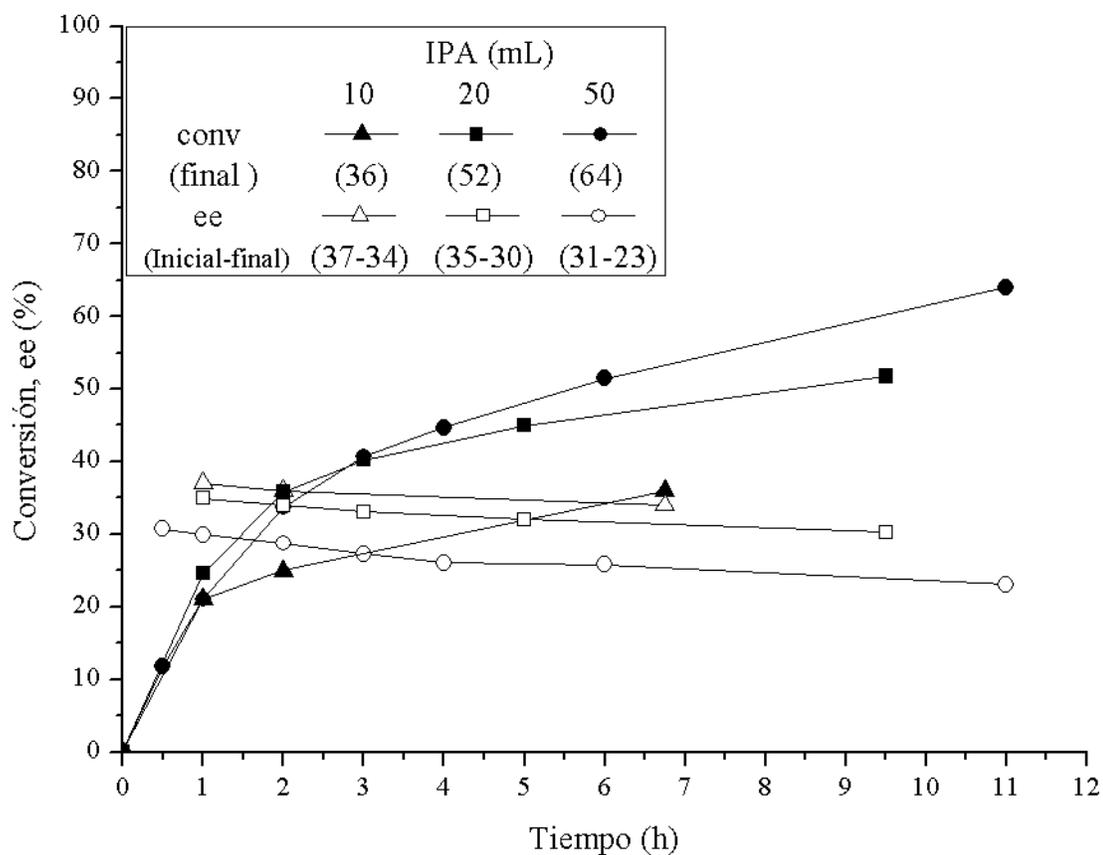
También se varió la cantidad de disolvente, fijando la relación B/C = 2.5. Hacer esto implica que cambian las concentraciones de base y catalizador en cada experimento, aunque la relación B/C permanece constante en 2.5 (Figura 4.11). La conversión aumentó con la disminución de las concentraciones de la base y catalizador. Una dependencia contraria siguieron los valores de ee, ya que disminuyeron. La caída del ee fue mayor al utilizar concentraciones más bajas. Esto sugiere que para este trabajo, no solo es importante la relación B/C utilizada, sino también la cantidad de disolvente añadida.

El perfil de la conversión y ee contra tiempo del catalizador RR-BD al añadir *t*-BuOK ó KOH están reportados en la Figura 4.12. Ambos perfiles de conversión fueron muy similares a lo largo de la reacción, pero es evidente la diferencia en los valores de ee. Para el *t*-BuOK los valores de ee fueron superiores a lo largo de toda la reacción en al menos un 9%.

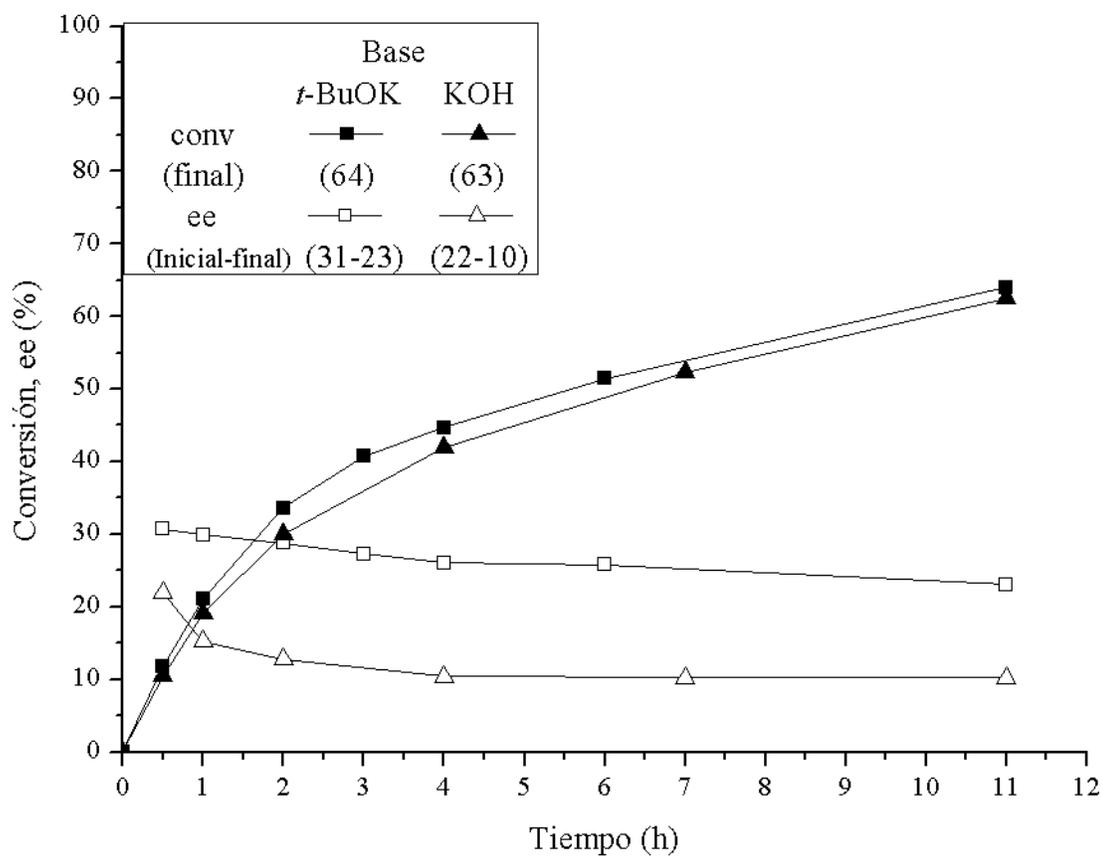
Los perfiles de conversión y ee con este catalizador son altamente influenciados por la relación B/C, la cantidad y tipo de base utilizada. En pocos trabajos han sido reportadas caídas en el ee a lo largo del tiempo. Una posible explicación es que el catalizador de Ru se esté isomerizando, así ocasionando caídas en el ee como lo propuesto por R. Abbel y col. [17]. En dicho trabajo, los autores utilizaron como catalizador diversos isómeros que podían resultar de un compuesto hexacoordinado de Ru. Ellos observaron que al tener en mayor cantidad un isómero (*t,c-3a*, nomenclatura utilizada en el trabajo) la conversión hacia 1-fenil-etanol aumentaba, mientras que el ee se mantuvo en 63% (*S*). Además, si permitían que la cetona estuviera en contacto con el catalizador por periodos más largos de tiempo, los isómeros adicionales ( $\Lambda c,c-3a$  y  $\Delta c,c-3a$ ) comenzaban a reaccionar para dar una mayor conversión hacia el alcohol, pero con un valor de ee menor (50-30% (*S*)). Estos descubrimientos son muy similares a los resultados que aquí se presentan, por lo que es muy factible que el catalizador se esté isomerizando.



**Figura 4.10.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas relaciones de B/C con RR-BD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades requeridas.



**Figura 4.11.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas cantidades de IPA con RR-BD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en diferentes cantidades, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK.



**Figura 4.12.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo con diferentes bases y RR-BD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 50 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH).

### 4.3.2. Desempeño en reacción de (*R*)-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(*R*)-MAB ó RR-BM

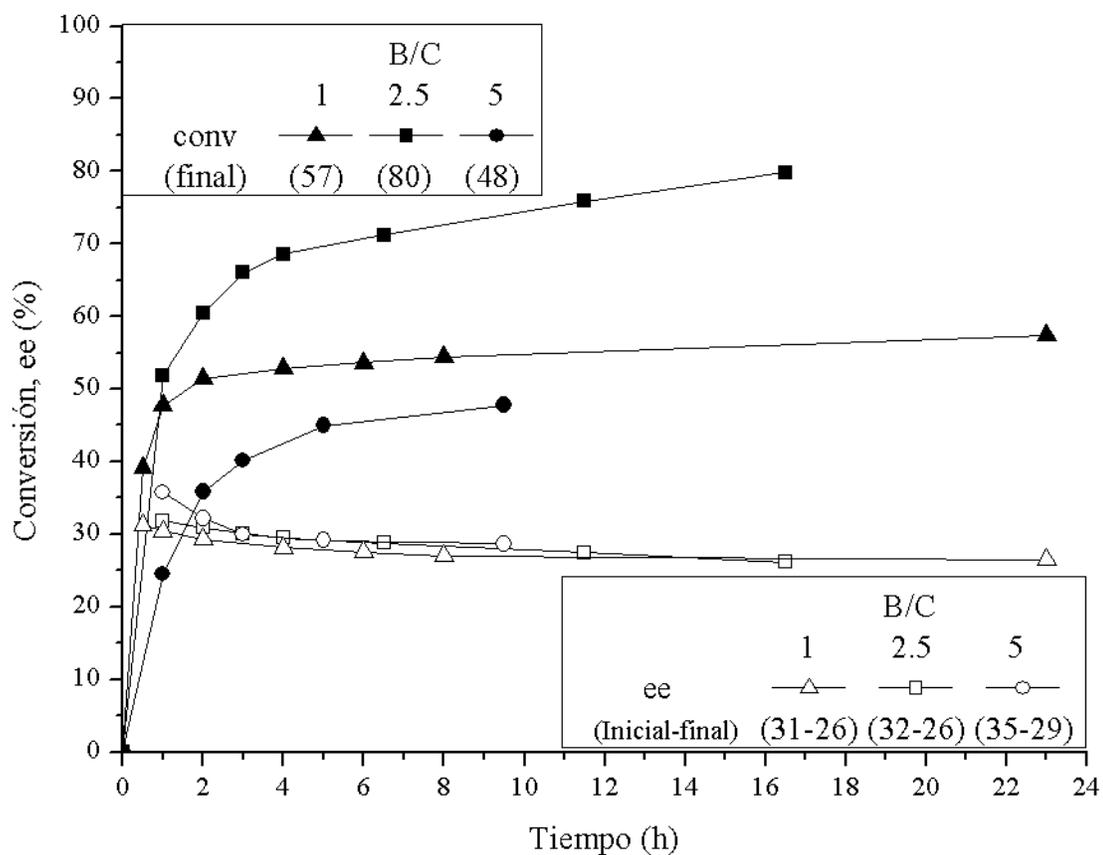
Este catalizador nos permite comparar la influencia que existe entre los diferentes ligantes de diaminas aquí empleadas. Las pruebas catalíticas realizadas variando la concentración de la base (relación molar B/C) están en la Figura 4.13. Al igual que con el catalizador anterior, RR-BD, la relación molar B/C de 2.5 permitió obtener mejores resultados en la conversión, hasta un 80% durante el tiempo de experimentación. En lo que respecta al ee, con la concentración de base más elevada (B/C = 5) se tuvieron los mejores resultados, aunque las conversiones fueron las más bajas. El catalizador con la diamina (*R*)-MAB, RR-BM, mostró mejores conversiones que el catalizador con (*R*)-DABN, RR-BD. Una posible explicación es que los menores impedimentos estéricos con (*R*)-MAB permitan una aproximación más sencilla hacia el Ru y su posterior reacción. En un trabajo realizado por S. A. French y col. [18] se estudió la influencia en el desempeño de un catalizador conteniendo dos bisfosfinas con impedimentos estéricos diferentes, (*S*)-Xyl-BINAP y (*S*)-Tol-BINAP. Mediante Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) argumentan que la naturaleza electrónica de los átomos directamente involucrados durante reacción (Ru-H, N-H), así como también los parámetros estructurales son iguales en ambos catalizadores. A pesar de esto, obtuvieron diferentes ee, 99% con xyl-BINAP y 82% con Tol-BINAP. La explicación para lo anterior fue que la ruta del sustrato al centro de Ru activo es diferente en cada caso, a lo que llamaron “docking”. Entonces, los impedimentos estéricos de cada catalizador están directamente relacionados a los ee, sin embargo, es de esperarse que de igual manera tenga consecuencias en la conversión. Desafortunadamente, los autores no reportan datos de conversión en función del tiempo.

En la Figura 4.14 se grafican las conversiones y ee en función del tiempo resultantes de experimentar con diferentes cantidades de IPA, con la finalidad de variar las concentraciones de la base y del catalizador pero con una relación B/C fija. A tiempos cortos, aproximadamente hasta 4 h, las conversiones más elevadas fueron obtenidas con las concentraciones de base y catalizador intermedias (20 mL de IPA), pero al aumentar o disminuir estas concentraciones las conversiones fueron menores. A partir de las 4 h, la tasa de reacción comenzó a ser cada vez menor con 10 y 20 mL de IPA. Con 40 mL la disminución en la tasa de reacción fue menos pronunciada, de tal manera que al final del

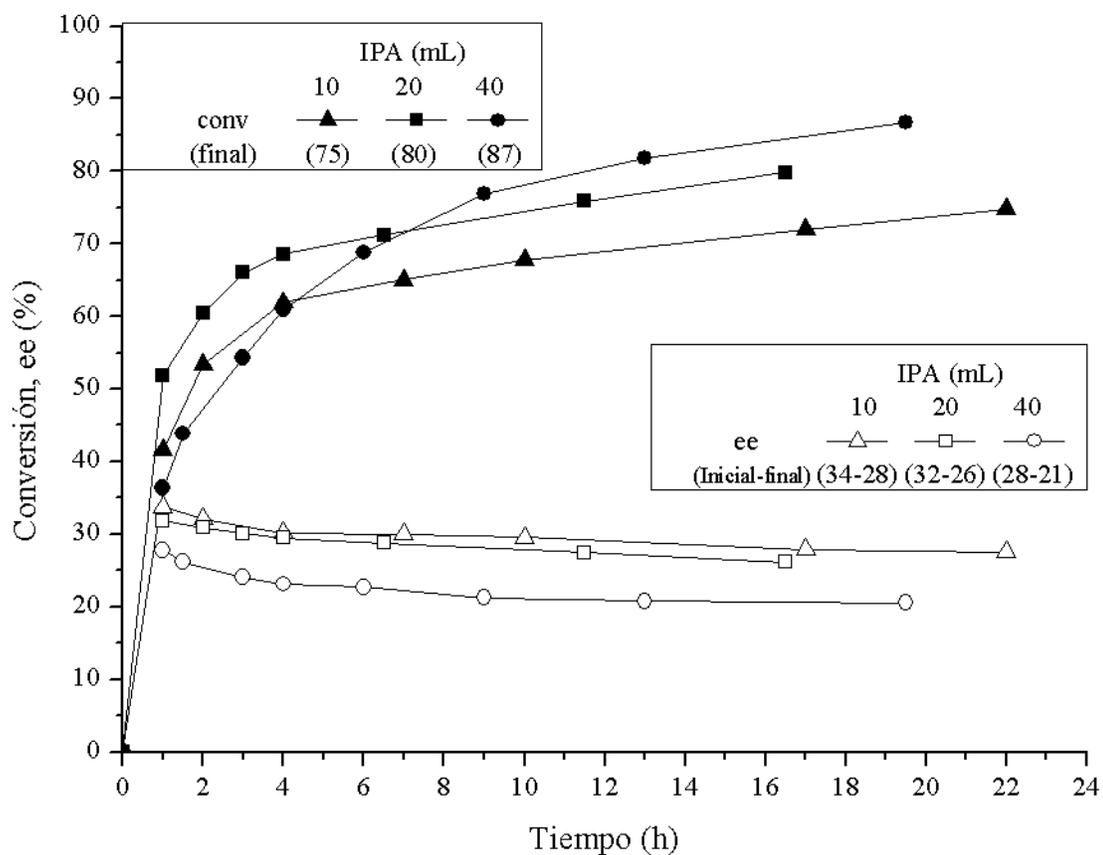
tiempo de reacción sus conversiones fueron las mayores. En cuanto a los ee, los valores fueron menores a medida que disminuían las concentraciones de base y catalizador.

Los perfiles de conversión y ee en función del tiempo con RR-BM y *t*-BuOK ó KOH, pueden apreciarse en la Figura 4.15. A tiempos cortos (debajo de 6 h), las conversiones fueron ligeramente mayores al utilizar *t*-BuOK. Después de las 6 h de reacción, las conversiones alcanzadas fueron similares en ambos casos. La mayor diferencia en el desempeño del catalizador en función de la base adicionada, es apreciable en los valores de ee. Mediante la adición de *t*-BuOK al sistema de reacción se obtuvieron mejores valores de ee en de todo el tiempo de experimentación. En ambos casos el ee disminuyó, siendo menor al utilizar *t*-BuOK.

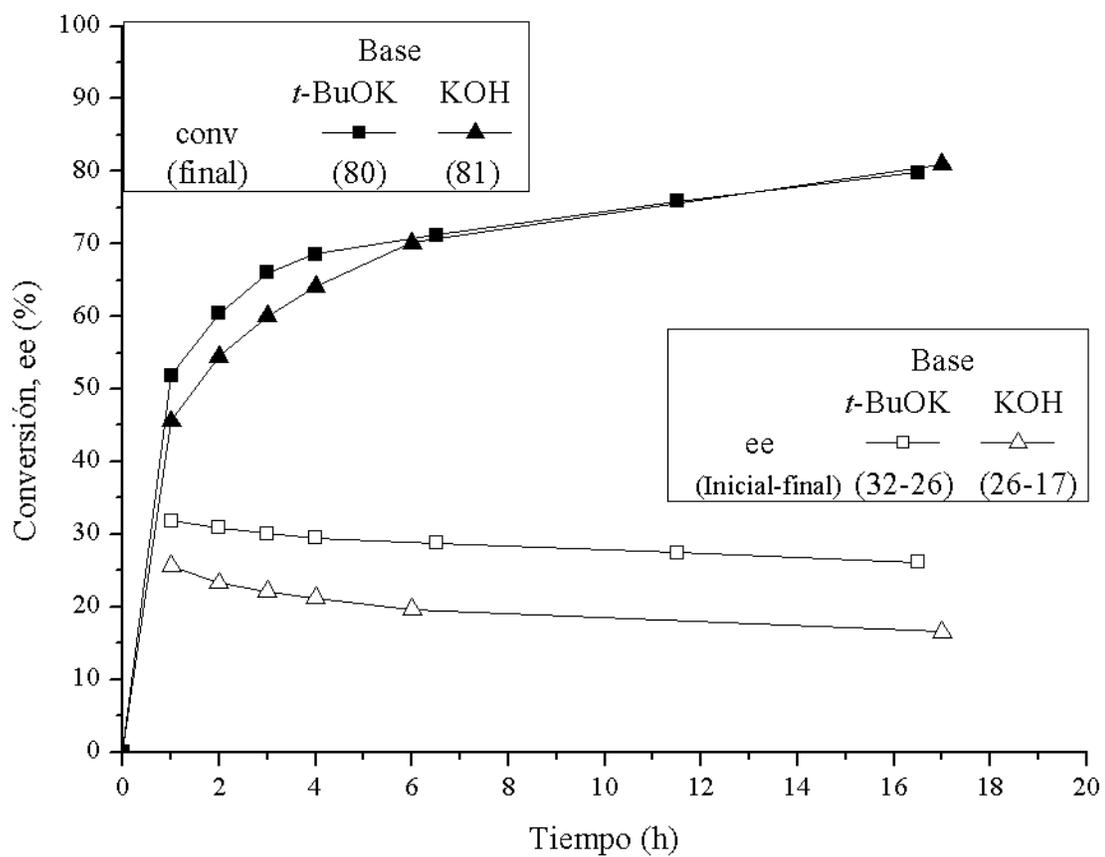
En general, las conversiones alcanzadas con el compuesto que tenía MAB fueron mayores que al tener DABN, en conjunto con BINAP. Una posibilidad es que los efectos estéricos de las diaminas determinan la facilidad con la que se efectúa la reacción. Tanto con RR-BD y como con RR-BM se apreciaron grandes cambios en los perfiles de conversión y ee. Para explicar esto, se propone que existe una isomerización del catalizador, y además, desactivación del mismo (la parte de la desactivación está más detallada en el capítulo 5).



**Figura 4.13.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas relaciones de B/C con RR-BM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades requeridas.



**Figura 4.14.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo a distintas cantidades de IPA con RR-BM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en diferentes cantidades, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK.



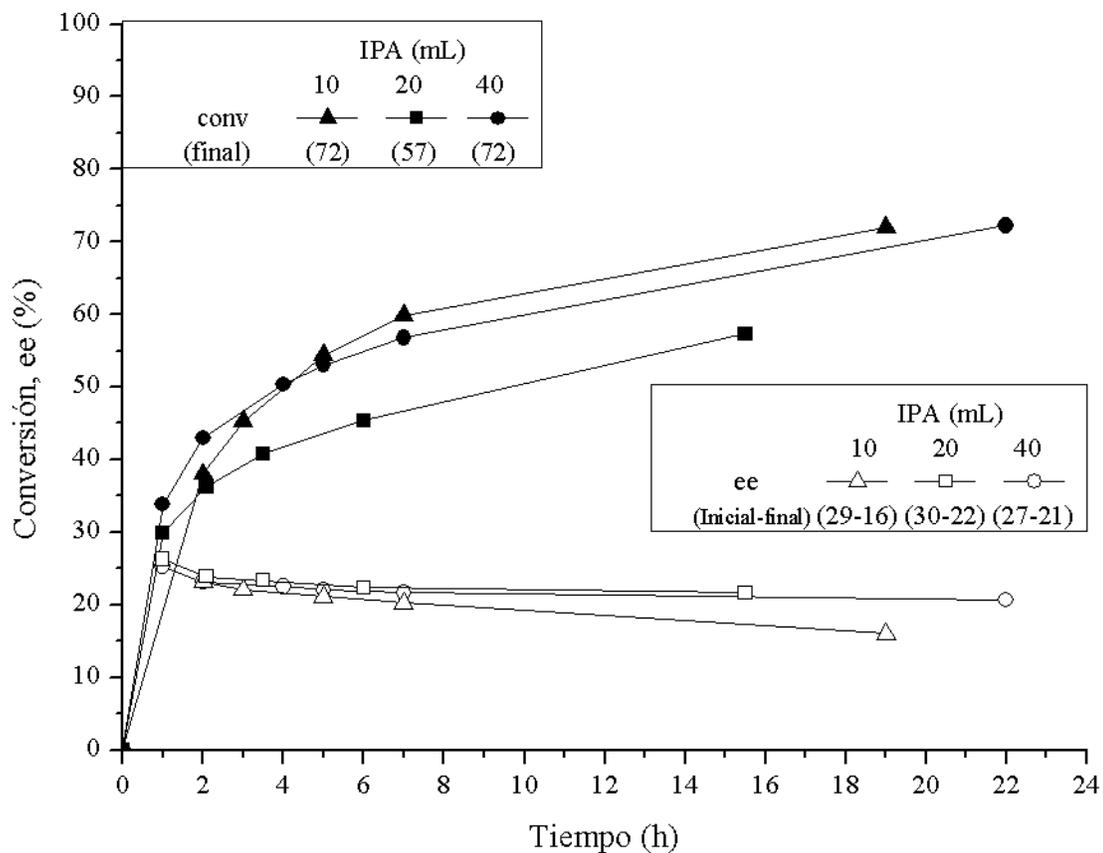
**Figura 4.15.** Gráfica de conversión y ee contra tiempo con diferentes bases y RR-BM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH).

### 4.3.3. Efecto de la cantidad de disolvente con el catalizador (*R*)-Tol-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-*(R)*-DABN ó RR-TD

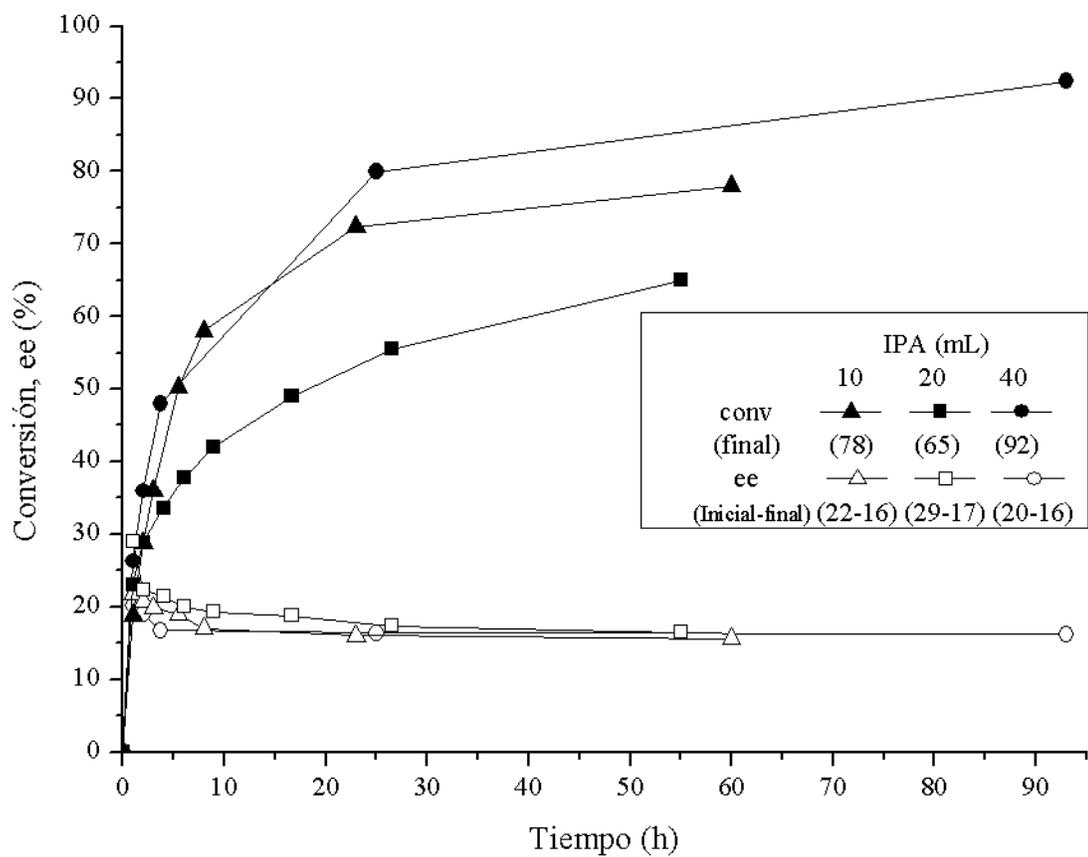
Después de ver el efecto de las diaminas sobre las conversiones alcanzadas, se utilizó otra bisfosfina, Tol-BINAP, que tiene mayor impedimento estérico que BINAP. Con el catalizador RR-TD fueron utilizadas dos relaciones molares B/C, de 2.5 y 10, y en cada caso se efectuaron variaciones en la cantidad de IPA. La Figura 4.16 muestra el resultado de utilizar B/C = 2.5 y variar la cantidad de IPA. Con la concentración intermedia de base y catalizador (20 mL de IPA) las conversiones fueron las menores. Al utilizar una mayor o menor concentración de base y catalizador (10 ó 40 mL de IPA), las conversiones fueron similares y superiores al caso de 20 mL. Los valores de ee inicialmente fueron parecidos con cualquier concentración, a pesar de esto, al final de los experimentos fueron detectados ee menores con la concentración de base y catalizador más alta.

Al fijar la relación molar B/C en 10 y realizar variaciones en la concentración de base y catalizador (Figura 4.17), nuevamente se obtuvo un mínimo en el valor de la conversión con la concentración intermedia (20 mL IPA). Los valores de ee, aunque inicialmente fueron más elevados con las concentraciones a 20 mL, a tiempos largos de experimentación fueron similares con las distintas concentraciones. Esto significa que con la concentración intermedia el ee presentó un mayor decaimiento.

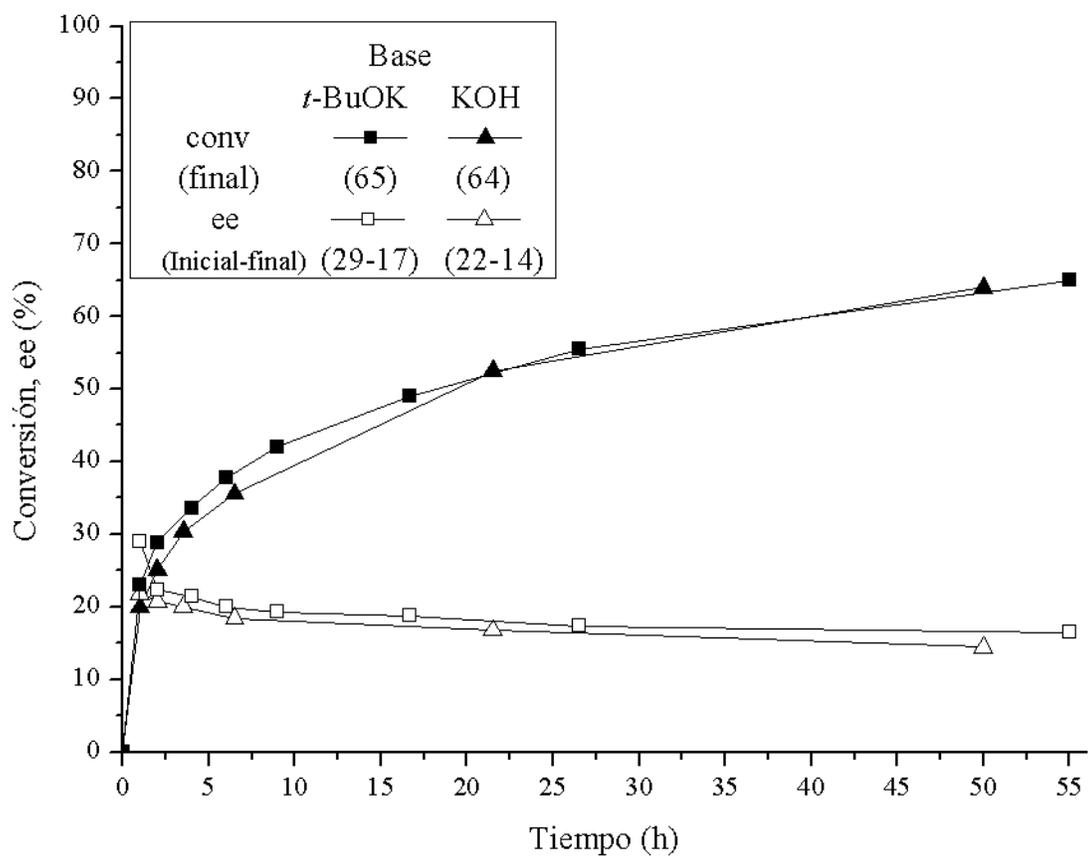
El desempeño del compuesto con *t*-BuOK ó KOH lo muestra la Figura 4.18. Los incrementos en la conversión fueron muy similares con ambas bases, la diferencia más notable fue para los valores iniciales de ee que resultaron ser mayores con *t*-BuOK.



**Figura 4.16.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo manteniendo la relación B/C de 2.5 y variando la cantidad de IPA con RR-TD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en las cantidades necesarias, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK.



**Figura 4.17.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo manteniendo la relación B/C de 10 y variando la cantidad de IPA con RR-TD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, IPA en las cantidades necesarias, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.1 mmol de *t*-BuOK.



**Figura 4.18.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo con diferentes bases y RR-TD. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH).

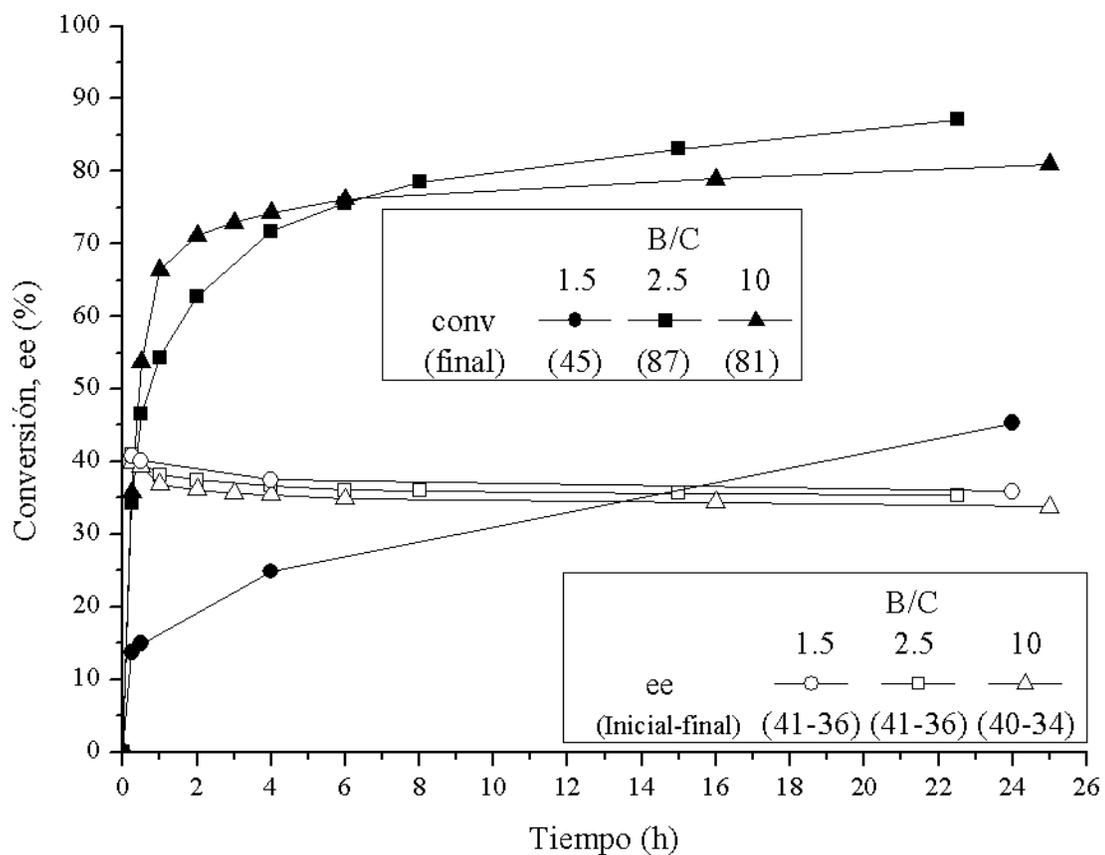
#### 4.3.4. Análisis de la concentración de la base para (R)-Tol-BINAP-RuCl<sub>2</sub>-(R)-MAB ó RR-TM

Los experimentos con este catalizador fueron realizados con dos niveles de IPA (20 y 40 mL) y en cada caso distintas concentraciones de base (variación en la relación B/C). La Figura 4.19 contiene los resultados de la conversión y ee en función del tiempo para 20 mL. Con la concentración de base intermedia, relación B/C = 2.5, la conversión final fue la mayor. No obstante, a un tiempo menor a 4 h de experimentación, se observó que a mayor concentración de base se tenían las mayores conversiones. Los valores de ee obtenidos en todos los caso fueron similares.

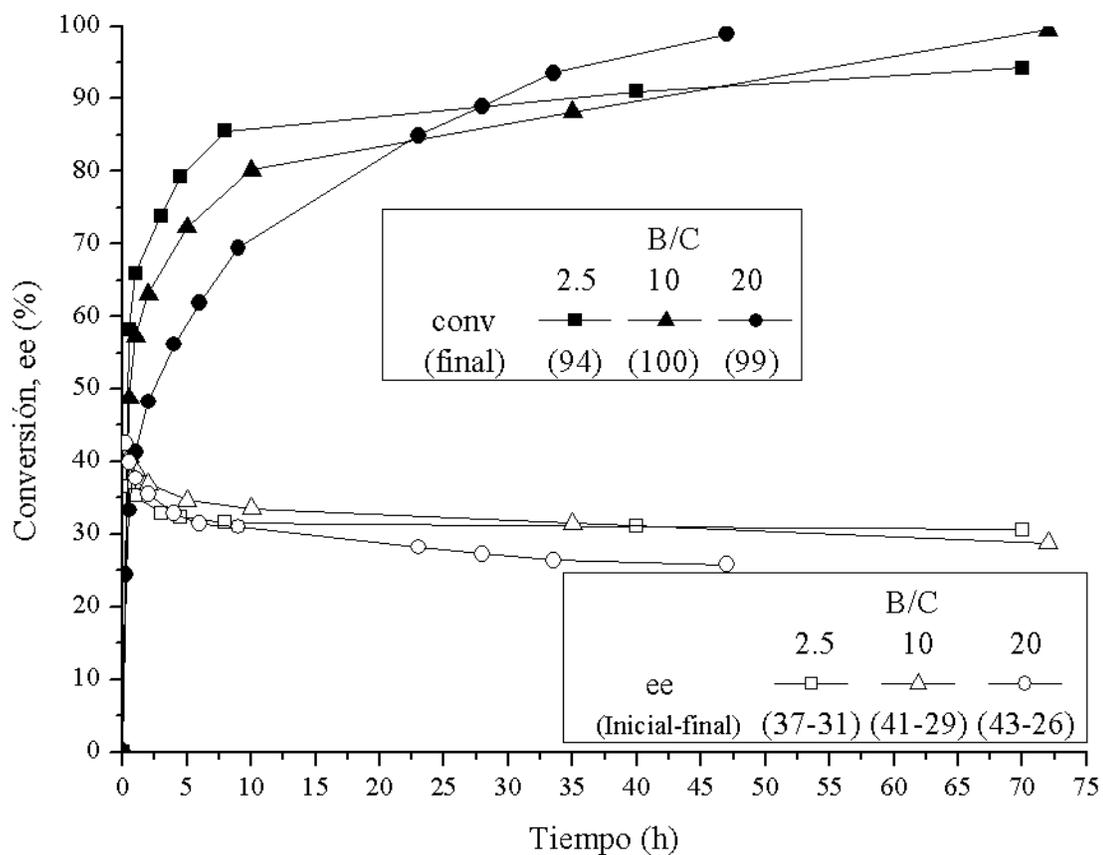
Cambiando a 40 mL de IPA y variando la relación B/C, se observó un cruzamiento generalizado en las conversiones durante el tiempo de experimentación (Figura 4.20). Aproximadamente hasta las 20 horas de reacción, cuando la concentración de la base aumentaba, las conversiones eran menores. Después de 30 h de reacción, esta tendencia cambió a un comportamiento contrario, a mayor concentración de la base las conversiones eran mayores. Los ee iniciales fueron mayores conforme mayor era la concentración de la base y los ee finales fueron mayores al tener una concentración menor, por lo que también hubo cruzamiento en los valores de ee.

La influencia de la base sobre la conversión y el ee con el catalizador RR-TM está graficada en la Figura 4.21. Conversiones mayores se observaron con *t*-BuOK antes de las primeras 15 h de reacción y después de esto los valores resultaron equiparables. El ee logrado en cada caso varió en gran medida, siendo mayor con *t*-BuOK y también el decaimiento en los valores fue menor.

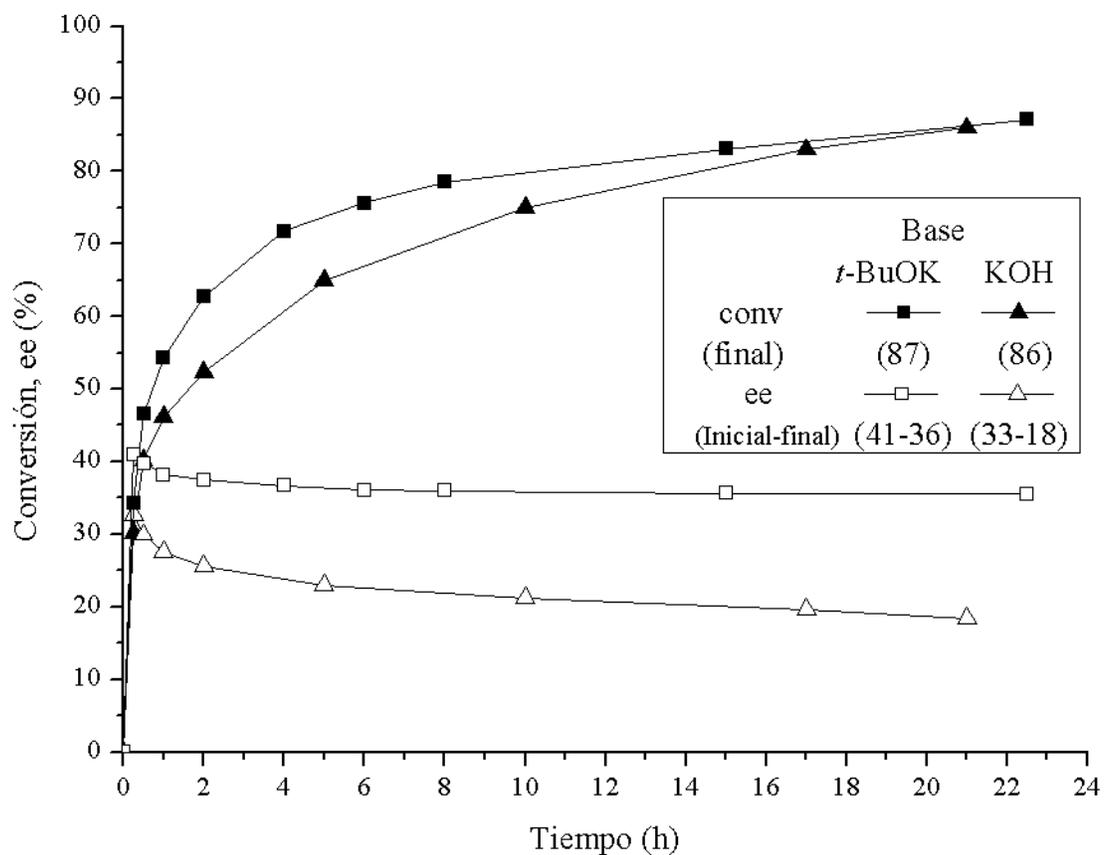
Con RR-TD se alcanzaron diferentes niveles de desactivación, haciendo que exista un cruzamiento de los valores de conversión a través del tiempo, esto resalta la importancia de analizar y reportar la conversión lograda durante todo tiempo y no solo efectuar un único muestreo.



**Figura 4.19.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo fijando 20 mL de IPA y variando la relación B/C con RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades necesarias.



**Figura 4.20.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo fijando 40 mL de IPA y variando la relación B/C con RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 40 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, *t*-BuOK en las cantidades necesarias.



**Figura 4.21.** Gráfica de conversión y ee en función del tiempo con diferentes bases y RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de base (*t*-BuOK ó KOH).

En todos los casos el ee mostró una alta dependencia respecto a la naturaleza de la base. La influencia de la base sobre la actividad y ee ha sido analizada por Hartman y col. [19]. Ellos utilizaron diversas bases como *t*-BuOLi, *t*-BuONa, *t*-BuOK y *t*-BuORb para la hidrogenación de la acetofenona y observaron que la actividad variaba con el catión que suministraba la base, y que seguía la secuencia K>Na~Rb>Li. Los valores de ee fueron constantes en todos los casos, 90% (*R*). Liu y col. [20] estudiaron las consecuencias en la actividad y ee al utilizar diferentes bases que proporcionan el catión K<sup>+</sup>: KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOK. Estas bases se utilizaron en conjunto con un catalizador de (TPP)<sub>2</sub>/(1*S*,2*S*)-DPEN-RuCl<sub>2</sub> encapsulado en SBA-16 para hidrogenar asimétricamente la acetofenona. Obtuvieron resultados muy parecidos tanto para la conversión como el ee (el enantiómero (*R*) fue favorecido), lo que sugiere que sólo es importante el suministro del K<sup>+</sup> sin importar la base de la que provenga. En nuestros resultados se encontraron tendencias diferentes, ya que al cambiar la base se detectaban distintos valores de ee.

Para este trabajo, la concentración de la base modificaba la tasa de reacción inicial, lo puede ser explicado de la misma manera que C. A. Sandoval y col. [14]. La concentración de la base influye principalmente en la formación de la especie activa o catalizador *in situ*. Adicionalmente, hay un óptimo en la concentración de la base que permite obtener los mejores resultados de conversión.

El tipo de base tuvo su impacto mayormente en los valores de ee y basándonos en los descubrimientos de R. Abbel y col. [17] es que se postula la explicación para la caída del ee en este trabajo. La base ayuda a la formación de distintos isómeros del compuesto que al catalizar la reacción, tienden a producir diferentes enantiómeros disminuyendo el ee.

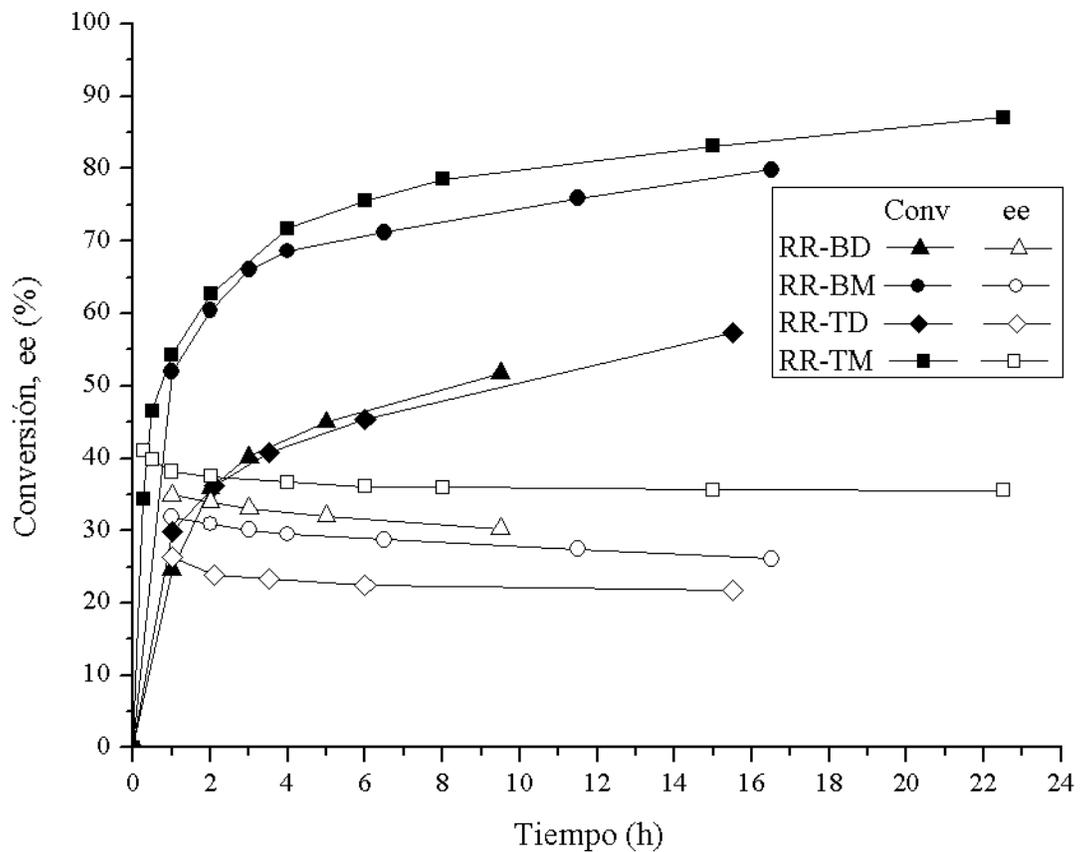
Con el disolvente, al tener más diluida la mezcla de reacción, se observaron mayores conversiones y ee más pequeños. El rompimiento heterolítico de la molécula de H<sub>2</sub> por una especie intermedia de Ru es generalmente considerado como la etapa limitante [14, 21], por lo que a mayor disolvente este rompimiento del H<sub>2</sub> asistido por Ru se facilita acelerando la reacción.

#### 4.3.5. Comparación de los catalizadores en condiciones experimentales similares

Para tratar de entender el papel que cada ligante juega durante catálisis se compararon los cuatro catalizadores a las mismas condiciones; los resultados de conversión y ee los muestra la Figura 4.22. La primera gran diferencia es que con los catalizadores conteniendo el ligante MAB se alcanzaron mayores conversiones que al usar los catalizadores con DABN. Por otro lado, hay un efecto interesante cuando se intercambian los ligantes de bisfosfinas. En los catalizadores con DABN las conversiones son prácticamente las mismas, pero el ee es mayor al utilizar BINAP. Sin embargo, en los catalizadores con MAB, los mejores valores de ee se obtuvieron con Tol-BINAP y nuevamente existió muy poca diferencia en los valores de conversión.

Estos resultados sugieren que cada ligante tiene una función. El ligante de diamina tiene un impacto mayor sobre el incremento de la reacción, la que se ve favorecida por la presencia de MAB (RR-BM y RR-TM), mientras que los valores de ee son más sensibles al ligante de bisfosfina. Hay evidencia en la literatura que apoya nuestras observaciones acerca de la función de los ligantes de bisfosfinas, pero las observaciones sobre la función del ligante de diamina son más difíciles de justificar, ya que la diamina es esencial para tener actividad catalítica pero también tiene influencia en el ee. G. A. Grasa y col. [12] sintetizaron diversos compuestos de Ru con diferentes ligantes de 1,4 diaminas activos para la hidrogenación asimétrica de la acetofenona. El ee alcanzado con (*R*)-P-Phos en el catalizador fue de 75% para el producto (*R*). Con una fosfina estericamente más voluminosa, (*R*)-Xyl-P-Phos, el ee fue de 55% hacia la configuración (*S*) del producto. Las conversiones alcanzadas con cada catalizador fueron similares. También experimentaron con catalizadores con (*R*)-Tol-BINAP y dos ligantes de 1,4 diamina. Tanto la conversión para la hidrogenación de la acetofenona como el ee cambiaron drásticamente.

Los catalizadores que aquí se utilizaron contenían diaminas atropisoméricas que han sido escasamente aplicadas en este tipo de compuestos. Diferentes niveles de desactivación y caídas en el ee fueron alcanzados dependiendo de las condiciones experimentales y del catalizador adicionado. En el siguiente capítulo se lleva a cabo un ajuste cinético con el propósito de extraer parámetros cinéticos y tratar de comprender algunas de las etapas que ocurren durante reacción.



**Figura 4.22.** Comparación entre la conversión y ee que se obtuvieron con los catalizadores. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 20 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.025 mmol de *t*-BuOK.

#### 4.4. Bibliografía

1. C. Pérez, “Obtención de compuestos con actividad biológica empleando catalizadores soportados”, Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas, 2003, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco.
2. I. Karamé, M. Jahjah, A. Messaoudi, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* 15 (2004) 1569.
3. I. Warad, *Molecules* 15 (2010) 4652.
4. W. P. Griffith, B. Reddy, A. G. F. Shoair, M. Suriaatmaja, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 2819.
5. T. Ohkuma, T. Hattori, H. Ooka, T. Inoue, R. Noyori, *Org. Lett.* 6 (2004) 2681.
6. A. D. Allen, C. V. Senoff, *Can. J. of Chem.* 45 (1967) 1337.
7. K. H. Schmidt, A. Müller, *Inorganic Chemistry* 14 (1975) 2183.
8. F. Poulat, T. Kuschel, C. Näther, V. K. K. Praneeth, O. Sander, N. Lehnert, *Inorganic Chemistry* 4 (2003) 6979.
9. P. M. Reddy, K. Shanker, N. Rohini, M. Sarangapani, V. Ravinder, *Spectrochimica Acta, Part A* 70 (2008) 1231.
10. I. Warad, H. Al-Hussain, R. Al-Far, R. Mahfouz, B. Hammouti, T. B. Hadda, *Spectrochimica Acta, Part A* 95 (2012) 374.
11. F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Química Inorgánica Avanzada* (2006), Editorial Limusa, México, pag 1097.
12. G. A. Grasa, A. Zanotti-Gerosa, J. A. Medlock, W. P. Helms, *Org. Lett.* 7 (2005) 1449.
13. I. Warad, S. Al-Resayez, Z. Al-Othman, S. S. Al-Deyab, E. Kenawy, *Molecules* 15 (2010) 3618.
14. C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñoz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 13490.
15. Y. A. Xu, G. C. Clarkson, G. Docherty, C. L. North, G. Woodward, M. Wills, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 8079.
16. M. P. de Araujo, A. T. de Figueiredo, A. L. Bogado, G. V. Poelhsitz, J. Ellena, E. E. Castellano, C. L. Donnici, J. V. Comasseto, A. A. Batista, *Organometallics* 24 (2005) 6159.

17. R. Abbel, K. Abdur-Rashid, M. Faatz, A. Hadzovic, A. J. Lough, R. H. Morris, J. Am. Chem. Soc. 127 (2005) 1870.
18. S. A. French, D. D. Tommaso, A. Zanotti-Gerosa, F. Hancock, C. R. A. Catlow, Chem. Commun. (2007) 2381.
19. R. Hartmann, P. Chen, Angew. Chem Int. Ed. 40 (2001) 3581.
20. J. Liu, B. Fan, D. Liang, X. Shi, R. Li, H. Cheng, Catal. Commun. 11 (2010) 373.
21. K. Abdur-Rashid, S. E. Clapham, A. Hadzovic, J. N. Harvey, A. J. Lough, R. H. Morris, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 15104.

## Capítulo 5

### Ajuste Cinético

#### 5.1. Introducción

A pesar de la importancia de las hidrogenaciones asimétricas con compuestos quirales en las industrias farmacéutica, agroquímicos y de perfumería [1], no hay mucha investigación reportada sobre la cinética de esos procesos. Es común que sólo se reporte un dato de conversión y el exceso enantiomérico (ee) respectivo [2, 3]. En este trabajo se reporta un análisis de la cinética observada con los catalizadores desarrollados, así como una propuesta mecanística sencilla que explica algunos de los resultados obtenidos. Además, al tener parámetros cinéticos, es posible comparar directamente la actividad de nuestros catalizadores con algunos desarrollados por otros grupos.

Entre los trabajos enfocados a la obtención de los parámetros cinéticos durante catálisis quiral se tiene el de C. A. Sandoval y col. [4], quienes ajustaron los datos experimentales en la hidrogenación de acetofenona catalizada por BINAP/1, 2 diamina-Ru. El ajuste se hizo proponiendo una cinética de primer orden, estimando así una constante de reacción observada,  $k_{obs}$ . Usaron sólo datos entre 2 y 20 min, intervalo en el que la expresión  $\ln[C_A] = k_{obs} (t) + \ln[C_{A0}]$  era válida. Esto sugiere que en su estudio la cinética puede no haber sido de primer orden, o que hubo factores no tomados en cuenta, como desactivación. Ajustes similares se han utilizado con otros catalizadores en solución. Se ha aplicado en la obtención de parámetros con el catalizador de BINAP-Ru-diacetato y la hidrogenación asimétrica de  $\alpha$ -(acilamino) ésteres acrílicos [5].

S. D. Phillips y col. [6] también hicieron estudios cinéticos con un catalizador de bisfosfinas/diaminas-Ru durante la hidrogenación asimétrica de la  $\alpha,\alpha$ -dimetilpropiofenona. Realizaron un ajuste a cinética de primer orden, obteniendo los parámetros cinéticos correspondientes. A pesar de que los ajustes pudieran ser mejores, no utilizaron otro modelo cinético que se apegara más a sus observaciones.

Un enfoque más fundamental es retomado por C. P. Casey y col. [7]. Lo aplican en la hidrogenación asimétrica de benzaldehído y acetofenona asistida con el catalizador de Shvo

(catalizador libre de fosfinas). Proponen que su ciclo catalítico se puede llevar a cabo en tres pasos elementales: 1) formación de la especie activa, 2) reacción del catalizador con el sustrato y 3) regeneración del catalizador. La etapa de consumo del reactivo la suponen de primer orden tanto para la concentración del sustrato como para la concentración de la especie activa. De manera independiente, con evidencia espectroscópica, respaldan la formación de algunas especies y el modelo las predice adecuadamente.

## 5.2. Ajuste de los datos experimentales a un modelo cinético

Con objeto de analizar de manera formal los resultados obtenidos en este estudio, se decidió utilizar diversos modelos cinéticos. En particular, se emplean ecuaciones cinéticas de ley de potencia dentro del balance de materia de reactor intermitente o por lotes aplicables a nuestro sistema experimental con volumen y temperatura constante. Debido a que el H<sub>2</sub> está en exceso se supuso sólo dependencia respecto al sustrato. Esto puede generalizarse en la Ecuación 5.1 [8].

Se hicieron ajustes con diferentes consideraciones que resultaban en diversos modelos cinéticos y se realizó una comparación entre ellos (ver Apéndice II para las soluciones en cada caso). A continuación se muestran los resultados.

$$-\frac{dC_A}{dt} = k_c \cdot C_A^n \quad 5.1$$

$C_A$  es la concentración de la acetofenona,  $k_c$  es la constante de reacción,  $n$  es el orden de reacción,

### 5.2.1. Primer orden

Suponiendo  $n = 1$ , al utilizar conversión fraccional en lugar de concentraciones se llega a la Ecuación 5.2, que al resolverse se obtiene la Ecuación 5.3:

$$\frac{dX_A}{dt} = k_c \cdot (1 - X_A) \quad 5.2$$

$$X_A = 1 - e^{-k_c \cdot t} \quad 5.3$$

### 5.2.2. Segundo orden

Asumiendo que  $n$  es 2, obtenemos la Ecuación 5.4 y su solución es 5.5

$$\frac{dX_A}{dt} = k_c \cdot C_{A0} (1 - X_A)^2 \quad 5.4$$

$$X_A = 1 - \frac{1}{k_c \cdot C_{A0} \cdot t + 1} \quad 5.5$$

### 5.2.3. Tercer orden

En este caso  $n = 3$ , se llega a 5.6 y finalmente 5.7

$$\frac{dX_A}{dt} = k_c \cdot C_{A0}^2 (1 - X_A)^3 \quad 5.6$$

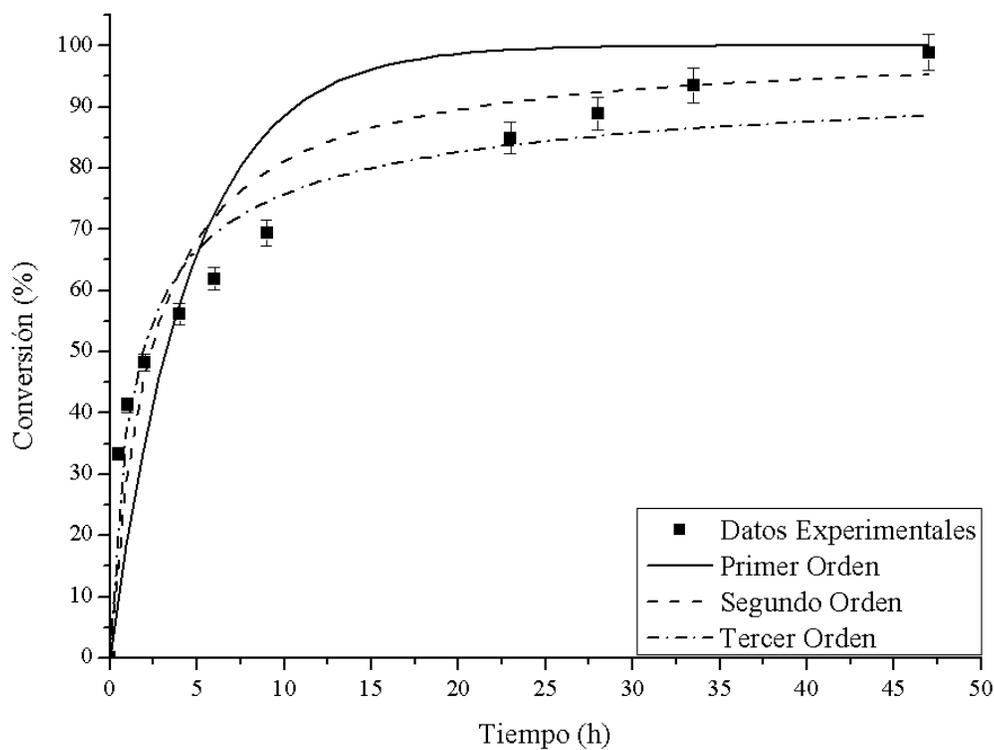
$$X_A = 1 - \sqrt[3]{\frac{1}{k_c \cdot C_{A0}^2 \cdot t + 1}} \quad 5.7$$

Con las Ecuaciones 5.3, 5.5 y 5.7 para primer, segundo y tercer orden sin desactivación, respectivamente, se realizó un ajuste comparativo. Se escogió una serie de datos donde se aprecia una menor disminución de la actividad catalítica (menor desactivación) para evitar que influyera en el análisis. Los datos experimentales y los diferentes ajustes se muestran en la Figura 5.1. En el ajuste se trató de minimizar los mínimos cuadrados y el error resultante se muestra en la Tabla 5.1. Se utilizó el algoritmo de Levenberg-Marquardt para las minimizaciones.

Al analizar los datos se observa que hay cambios en curvatura que sugieren la presencia de otros fenómenos. En particular, la presencia de desactivación catalítica es plausible, por lo que se decidió considerar esa posibilidad y tratar de ajustar los datos de reacción con modelos que la consideran. El modelo de tercer orden es el mejor (confirmado por un menor error), a pesar de esto, todos los casos aún están muy distantes de ser un buen ajuste.

**Tabla 5.1.** Ajustes para los modelos de primer, segundo y tercer orden.

Ecuación	Parámetros	Minimización de $\sum_{n=1}^{total} (Experimental(n) - Ajuste(n))^2$
$X_A = 1 - e^{-k_c \cdot t}$	$k_c = 0.217 \text{h}^{-1}$	0.193
$X_A = 1 - \frac{1}{C_{A0} \cdot k_c \cdot t + 1}$	$k_c = 17.183$ $\text{h}^{-1}(\text{mol/L})^{-1}$	0.068
$X_A = 1 - \sqrt{\frac{1}{k_c \cdot C_{A0}^2 \cdot t + 1}}$	$k_c = 2565$ $\text{h}^{-1}(\text{mol/L})^{-2}$	0.019



**Figura 5.1.** Comparación entre los datos experimentales y los ajustes de primer, segundo y tercer orden con el catalizador RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 40 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.2 mmoles *t*-BuOK.

### 5.3. Desactivación en catalizadores

El fenómeno de desactivación ocurre prácticamente en cualquier catalizador, ya sea homogéneo o heterogéneo, enzimático, organometálico o totalmente inorgánico. El que se observe o detecte la desactivación depende de las condiciones experimentales, como puede ser la relación sustrato/catalizador o la reutilización de éste. Por ejemplo, en el caso de que no se aprecie desactivación de catalizadores homogéneos, es muy posible que se esté trabajando con una relación molar sustrato/catalizador baja.

La desactivación en catalizadores sólidos es un área ampliamente estudiada [9, 10] pero en los compuestos de coordinación en solución, como los catalizadores del tipo bisfosfina/diamina Ru disueltos en IPA, la desactivación es un tema poco analizado, aunque ha sido mencionado. G. A. Grasa y col. [11] comentan que al utilizar un compuesto de bisfosfina/diamina-Ru, la hidrogenación de la acetofenona comenzó rápidamente, pero luego se detuvo. Argumentan que aunque inicialmente la especie activa del Ru se formó, ésta se descompuso durante reacción, lo que es claramente una observación de desactivación.

K. Abdur-Rashid y col. [12] efectuaron ajustes cinéticos a sus datos de hidrogenación de acetofenona catalizada por compuestos de BINAP/1,2 diamina-Ru. Los autores apreciaron que generalmente las gráficas de conversión contra tiempo seguían una trayectoria exponencial, y que sus catalizadores eran de naturaleza inestable, lo que explicaba el que se observara decaimiento de la actividad conforme avanzaba el tiempo de reacción. Para extraer la información cinética en estos casos, los autores recurrieron a un ajuste simple con una exponencial. Aunque esto permite obtener la tasa de reacción inicial y la constante de reacción inicial, no hubo ningún intento de dar alguna explicación física o química a los resultados.

Se han realizado trabajos adicionales de la desactivación con catalizadores en solución, pero en reacciones diferentes a las hidrogenaciones asimétricas. F. Proutiere y col. [13] emplearon catalizadores de Pd(I) para el acoplamiento carbono-carbono. Al analizar las gráficas de conversión contra tiempo concluyen que el catalizador sufre desactivación, conclusión también sustentada por la detección de Pd metálico en el reactor una vez

concluido cada experimento. Proponen una ruta de desactivación de la especie activa, en la que el dímero de Pd cambia a Pd metálico o a un monómero de Pd. Esta ruta la sustentaron mediante estudios de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés). P. A. Dub y col. [14] utilizaron un catalizador de Pt para la reacción de hidroaminación de olefinas y observaron que la actividad catalítica decaía casi completamente en tiempos cortos de reacción, incluso para sus sistemas más reactivos. Dentro del reactor encontraron Pt metálico como evidencia de la descomposición del catalizador y la consiguiente desactivación, debido a que se sabe que es inactivo para sus aplicaciones. También realizaron simulaciones de DFT para reforzar sus suposiciones acerca las especies formadas durante reacción. Curiosamente, los autores de los trabajos previos, a pesar de que muestran las gráficas de conversión contra tiempo, no intentaron ajustar sus datos y obtener parámetros cinéticos.

Por otro lado, M. N. Missaghi y col. [15] efectuaron un ajuste con un modelo cinético que considera desactivación. Los datos experimentales se obtuvieron en la reacción de oxidación de alcoholes en aldehídos con un compuesto de Pd(II) como catalizador. El modelo considera que la desactivación se debe principalmente a la inhibición por el producto (Ecuación 5.8), que no es lo mismo que la desactivación que involucra la pérdida en el tiempo de la actividad, causada por diversos fenómenos más bien asociados a reacciones secundarias o externos a ella. El modelo utilizado en ese caso para la tasa de reacción es equivalente a los modelos clásicos tipo Langmuir-Hinshelwood [16].

$$-\frac{dC_{OH}}{dt} = \frac{k \cdot C_{OH}^2}{C_{OH} + b \cdot (C_{OH,0} - C_{OH})} \quad 5.8$$

$C_{OH}$  = concentración de reactivo,  $C_{OH,0}$  = concentración inicial del reactivo,  $k$  es la constante de reacción y  $b$  es un parámetro ajustable.

### 5.3.1. Reacción incluyendo desactivación catalítica

Los datos cinéticos obtenidos con los catalizadores de Ru mostraban regiones con similitudes. Inicialmente la tasa de reacción era rápida, posteriormente el aumento de la conversión disminuía, y a tiempos largos podía apreciarse que la conversión no aumentaba

o el aumento era constante, aunque pequeño. Este comportamiento en las gráficas de conversión en función del tiempo se ha atribuido a desactivación en diferentes trabajos [13, 14]. Con base en lo anterior, es que fue propuesto un modelo que considera desactivación. Las Ecuaciones 5.9 y 5.10 describen el fenómeno [8, 17].

La Ecuación 5.9 describe el comportamiento de la reacción y 5.10 considera la pérdida de actividad por modificación de la estructura del catalizador ó formación de cúmulos del metal. Este tipo de disminución de la actividad se debe a que el catalizador se encuentra en un ambiente que lo degrada y es función del tiempo en dicho entorno. También en la Ecuación 5.10 se considera que la desactivación no es total, sino que permanece una actividad residual constante.

En el modelo con desactivación la expresión de la tasa del consumo del reactivo se supone de primer orden  $n=1$ , también la expresión de la tasa de desactivación ( $d=1$ ), con actividad residual ( $a_{ss} \neq 0$ ) e independiente del consumo del reactivo ( $m=0$ ) [17], obteniéndose las siguientes ecuaciones:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k_c \cdot C_A^n \cdot a \quad 5.9$$

$$-\frac{da}{dt} = k_d \cdot C_A^m (a - a_{ss})^d \quad 5.10$$

$C_A$  es la concentración de la acetofenona,  $k_c$  es la constante de reacción,  $n$  es el orden de reacción,  $a$  es la actividad del catalizador,  $k_d$  es la constante de desactivación,  $m$  es el orden de la dependencia de  $a$  hacia  $C_A$ ,  $a_{ss}$  es la actividad residual y  $d$  es el orden de la desactivación.

Al resolver las ecuaciones de manera independiente obtenemos 5.3 (ver anexo A para más detalles de la solución de todos los modelos):

$$X(t) = 1 - \frac{C_A}{C_{A0}} = 1 - e^{-\left[ \frac{k_c(e^{-k_d t} - 1)}{k_d} - \frac{a_{ss} \cdot k_c (e^{k_d t} - 1)}{k_d} - a_{ss} \cdot k_c \cdot t \right]} \quad 5.11$$

La Ecuación 5.11 fue utilizada para realizar el ajuste de los datos experimentales y obtener los parámetros  $k_c$ ,  $k_d$  y  $a_{SS}$ . Nuevamente el criterio en el ajuste fue la de minimizar la sumatoria de la diferencia de los errores al cuadrado.

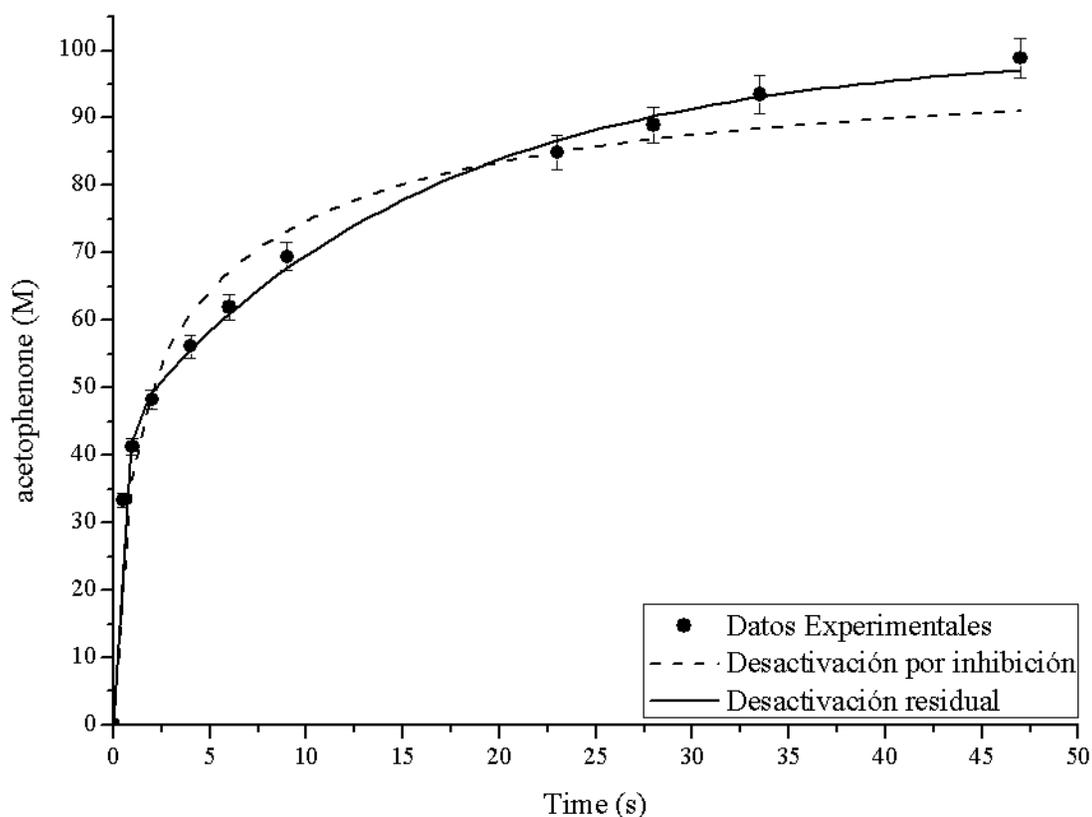
### 5.3.2. Desactivación por inhibición del producto

Este modelo ha sido de los pocos modelos con desactivación reportados previamente. Se resolvió numéricamente la Ecuación 5.8 y se aplicó mínimos cuadrados para realizar el ajuste de los parámetros  $k$  y  $b$ . La comparación entre los ajustes de desactivación y los datos experimentales se muestran en la Figura 5.2. Los datos experimentales fueron los mismos que al realizar los ajustes de los modelos sin desactivación. En esta Figura se puede apreciar que en la etapa inicial ambos ajustes son muy parecidos. Sin embargo, en la parte final el ajuste con desactivación por inhibición estuvo muy desviado de los datos experimentales. Por otro lado, el ajuste con desactivación residual se apegó de una mejor manera durante toda la serie de datos. En la Tabla 5.2 están los valores de los parámetros y la minimización del error.

**Tabla 5.2.** Ajustes para los modelos considerando desactivación.

Ecuación	Parámetros	Minimización de $\sum_{n=1}^{total} (Experimental(n) - Ajuste(n))^2$
$x(t) = 1 - \frac{C_A}{C_{A0}} = 1 - e^{-\left[ \frac{k_c(e^{-k_d t} - 1)}{k_d} + \frac{a_{SS} \cdot k_c(e^{-k_d t} - 1)}{k_d} - a_{SS} \cdot k_c \cdot t \right]}$	$k_c = 1.213 \text{h}^{-1}$ $k_d = 2.047 \text{h}^{-1}$ $a_{SS} = 0.052 \text{h}^{-1}$	0.001573
$\frac{dC_{OH}}{dt} = \frac{-k \cdot C_{OH}^2}{C_{OH} + b \cdot (C_{OH,0} - C_{OH})}$	$k_c = 2.480 \text{h}^{-1}$ $b = 14.7$	0.019

El modelo con desactivación residual ajusta de una mejor manera a los datos, corroborado con un valor menor del error. A continuación, se procedió a realizar el ajuste de todos los experimentos. La Tabla 5.3 muestra los valores resultantes de los parámetros y los ajustes se grafican junto con los datos experimentales de la Figura 5.3 a la 5.10. Estas gráficas muestran que los ajustes son buenos a lo largo de todo el rango de los datos experimentales.



**Figura 5.2.** Comparación entre los datos experimentales y los modelos con desactivación residual y por inhibición para el catalizador RR-TM. Condiciones: 25 °C, 100 psi de H<sub>2</sub>, 40 mL de IPA, 1 mmol de acetofenona, 0.01 mmol de catalizador, 0.2 mmoles *t*-BuOK.

Examinando los resultados del ajuste para el parámetro  $a_{SS}$ , se pueden observar algunas tendencias (Tabla 5.3). Con el mismo catalizador y base (*t*-BuOK), al variar la concentración de la base (diferentes relaciones molares B/C) y manteniendo una misma cantidad de IPA o viceversa, las conversiones alcanzadas fueron las más elevadas cuando

$a_{SS}$  tuvo los valores mayores. Igualmente, al variar la base el parámetro  $a_{SS}$  fue diferente. Al momento de comparar los resultados con KOH ó *t*-BuOK y el mismo catalizador (entradas: 1 y 5 con RR-BD, 7 y 10 con RR-BM, 13 y 18 con RR-TD, 20 y 25 con RR-TM), se aprecia que las  $k_c$  son muy parecidos (excepto para RR-TD) y que  $a_{SS}$  siempre fue mayor con KOH como base. Aún más, los ee con KOH fueron menores al compararse con *t*-BuOK, por lo que a mayores valores de  $a_{SS}$ , los valores de ee fueron menores. El término  $a_{SS}$  relaciona el nivel de desactivación en cada catalizador y posiblemente también la cantidad de isómeros de Ru que se forman ocasionado la caída del ee.

Se ha considerado que la adición de la base tiene como propósito la de favorecer la transformación del precatalizador,  $\text{RuCl}_2$ , a la especie activa,  $\text{RuH}_2$  [4, 14, 15]. De acuerdo a la literatura [4], la formación de  $\text{RuH}_2$  se puede acelerar utilizando una mayor relación B/C. Esto tendría como consecuencia la formación más rápida de  $\text{RuH}_2$  al inicio, lo que se vería reflejado en un valor más elevado de  $k_c$ . En las entradas 24, 25 y 26 se muestra la dependencia de la  $k_c$  con la variación de la concentración de la base a 20 mL. En este caso se aprecia que al aumentar la concentración de la base el parámetro  $k_c$  también aumenta. Aumentando a 40 mL de disolvente (entradas 21, 22 y 23) y variar de nuevo la concentración de la base, al incrementar la concentración la  $k_c$  disminuyó, hecho contrario a lo que sucedió con 20 mL. Entonces, no se trata de simplemente aumentar la concentración de la base para aumentar el valor de  $k_c$ , sino que la dependencia de  $k_c$  también se modifica con la relación molar base / catalizador. En la mayoría de los casos los valores de  $k_c$  eran menores que los de  $k_d$  (excepto para las entradas 10, 19, 22, 23 y 24), lo que nos sugiere que la desactivación es importante en nuestro sistema catalítico. Es probable que la dependencia de los valores de  $k_c$  con respecto a la concentración de la base se vea enmascarado por la desactivación.

Otra observación importante es que con el catalizador RR-TD y usando *t*-BuOK como base, al aumentar la  $k_c$  también aumentaban los valores de  $k_d$ , no importando la relación B/C utilizada. Esto sugiere que entre más activo se vuelve el catalizador es también más propenso a desactivarse. El catalizador RR-TM tuvieron un comportamiento opuesto,

cuando aumentaba  $k_c$  los valores de  $k_d$  disminuían, sin importar la cantidad de disolvente que se adicionara.

#### 5.4. Comparación de actividad catalítica

En este trabajo el TOF inicial se puede calcular de una manera sencilla ya que aún no hay desactivación y  $a$  es la unidad. Basta con multiplicar la  $k_c$  por la relación molar sustrato / catalizador, que en todos los experimentos fue de 100, para obtenerlo (Ecuación 5.12). El mayor valor de TOF obtenido fue de  $242.2 \text{ h}^{-1}$ , para el catalizador RR-TM (entrada 23). Aunque no es muy común encontrar valores de TOF en esta área, en la literatura se han reportado valores de hasta  $7150 \text{ h}^{-1}$  para el caso del catalizador de BINAP/diamina-Ru desarrollado por el grupo de Noyori [4]. En el caso de K. Abdur-Rashid y col. [13], los TOF varían entre  $115$  y  $1059 \text{ h}^{-1}$ . Nuestros resultados de TOF se encuentran dentro de este último rango y tienen la novedad de ser compuestos que utilizan una diamina con quiralidad axial, naturaleza de quiralidad poco estudiada en los catalizadores de bisfosfina/diamina-Ru.

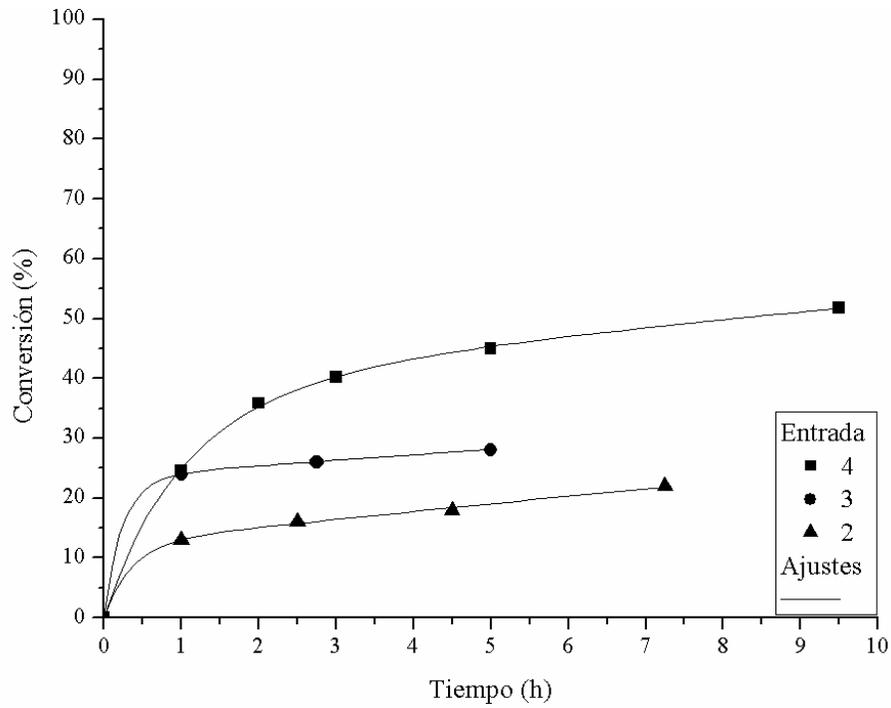
$$\text{TOF}_{\text{inicial}} = \frac{k_c \cdot N_{A0}}{N_{Ru}} \quad 5.12$$

$N_{A0}$  = moles de acetofenona iniciales y  $N_{Ru}$  = moles de Ru suministrados

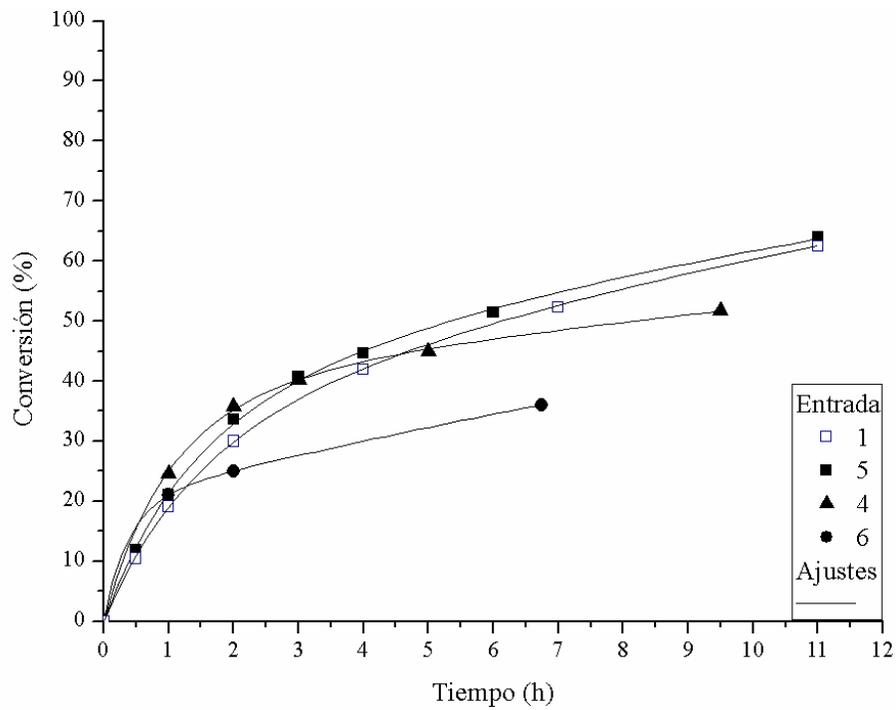
**Tabla 5.3.** Resumen de los ajustes cinéticos del modelo con desactivación.

Entrada	Compuesto	Base	B/C (mol/mol)	IPA (mL)	$k_c$ (h <sup>-1</sup> )	$k_d$ (h <sup>-1</sup> )	$a_{SS}$ (adim)
1		KOH	2.5	50	0.258	0.567	0.221
2			5		0.374	2.704	0.042
3		<i>t</i> -BuOK	1.5	20	1.058	3.909	0.012
4	RR-BD		2.5		0.402	0.773	0.063
5				50	0.298	0.569	0.178
4		<i>t</i> -BuOK	2.5	20	0.402	0.773	0.063
6				10	0.563	2.368	0.059
7		KOH	2.5	20	1.169	1.739	0.086
8			5		0.383	0.644	0.019
9		<i>t</i> -BuOK	1	20	1.627	2.222	0.0035
10	RR-BM		2.5		1.183	1.151	0.032
11				40	0.857	1.314	0.099
10		<i>t</i> -BuOK	2.5	20	1.183	1.151	0.032
12				10	0.75	0.797	0.028
13		KOH	10	20	0.348	0.992	0.044
14				40	0.731	1.22	0.046
15		<i>t</i> -BuOK	2.5	20	0.913	2.22	0.033
16	RR-TD			10	0.423	0.624	0.084
17				40	0.434	0.775	0.094
18		<i>t</i> -BuOK	10	20	0.609	1.769	0.032
19				10	0.199	0.176	0.037
20		KOH	2.5	20	1.979	3.116	0.036
21			20		1.213	2.047	0.052
22		<i>t</i> -BuOK	10	40	1.907	1.806	0.021
23	RR-TM		2.5		2.422	1.697	0.012
24			10		2.234	1.716	0.0069
25		<i>t</i> -BuOK	2.5	20	1.935	1.98	0.031
26			1.5		0.799	3.767	0.021

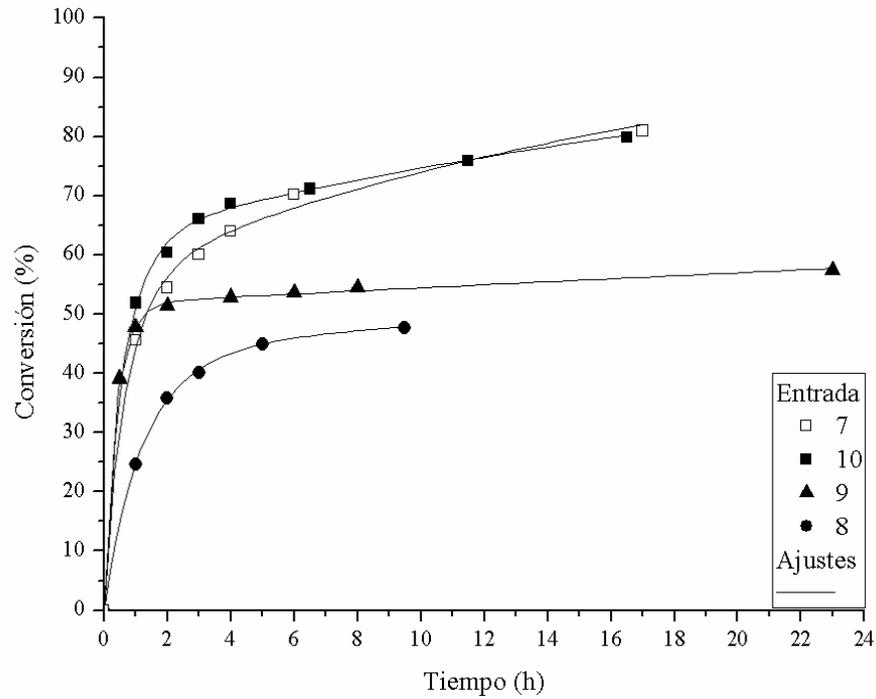
adim.- Adimensional.



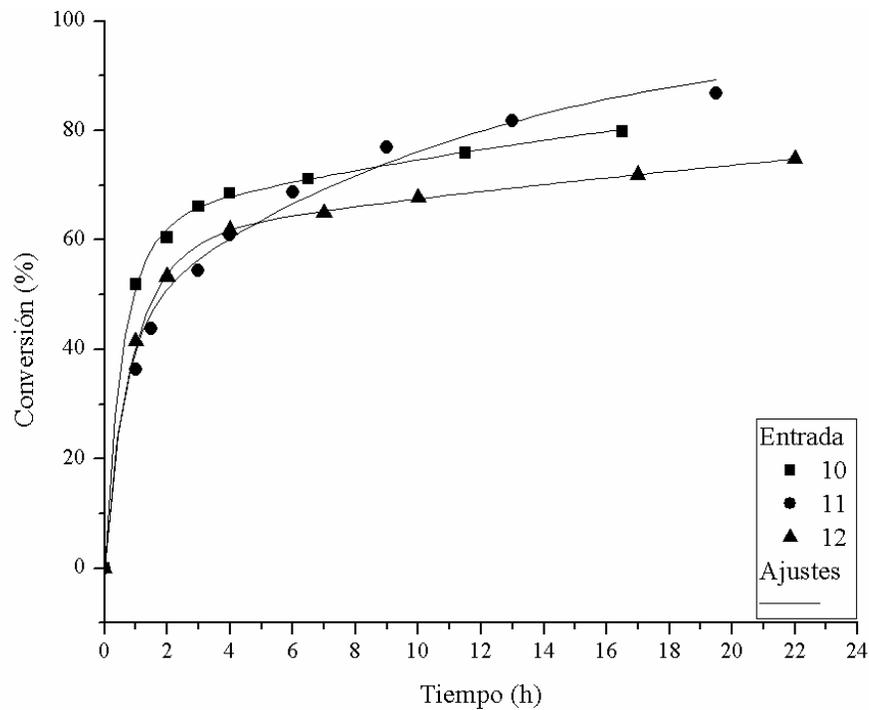
**Figura 5.3.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



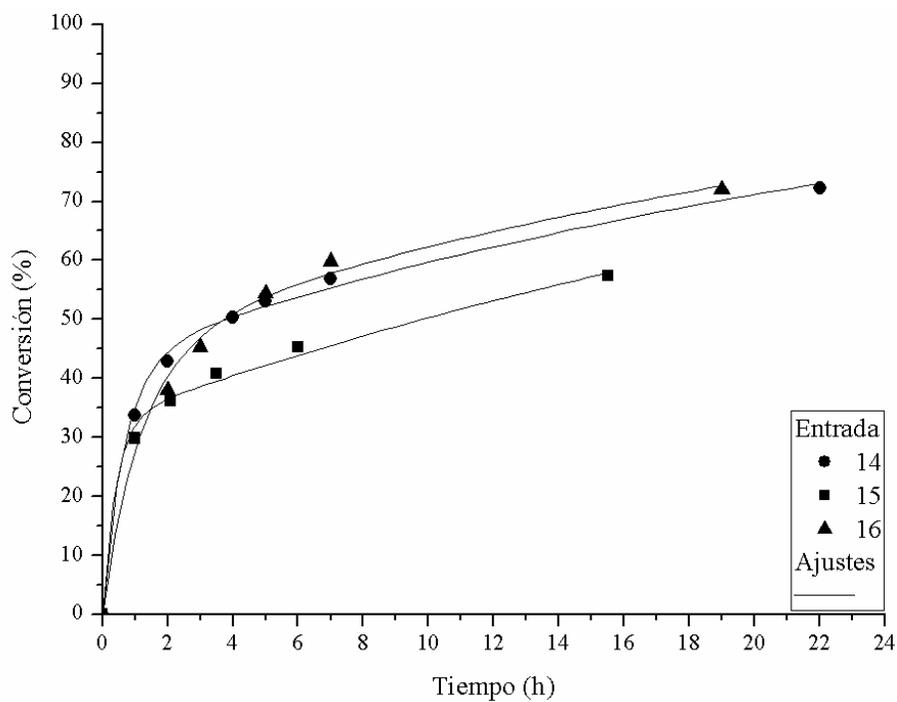
**Figura 5.4.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



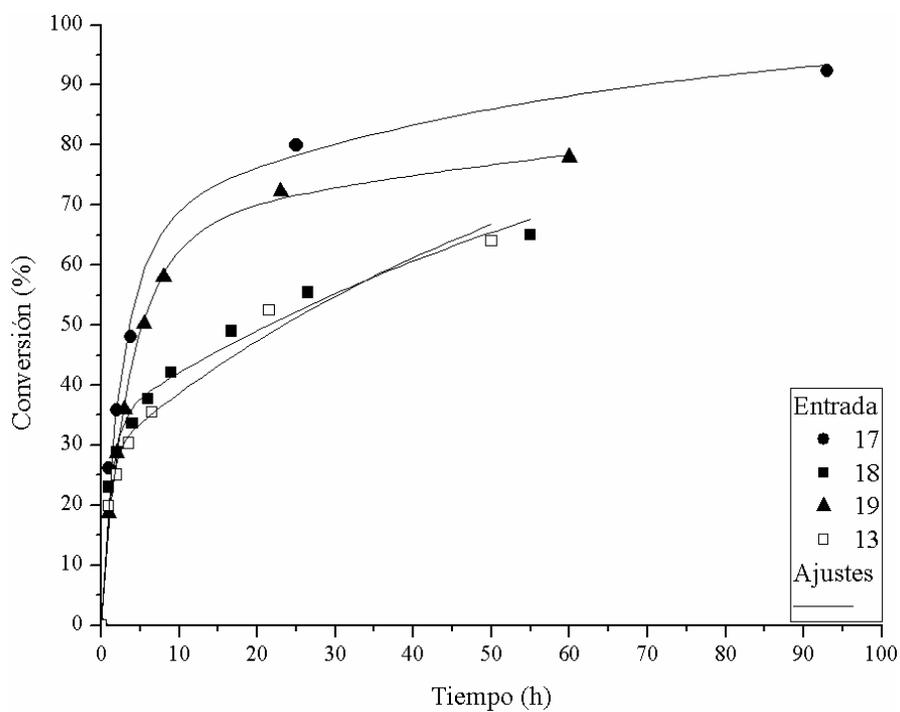
**Figura 5.5.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



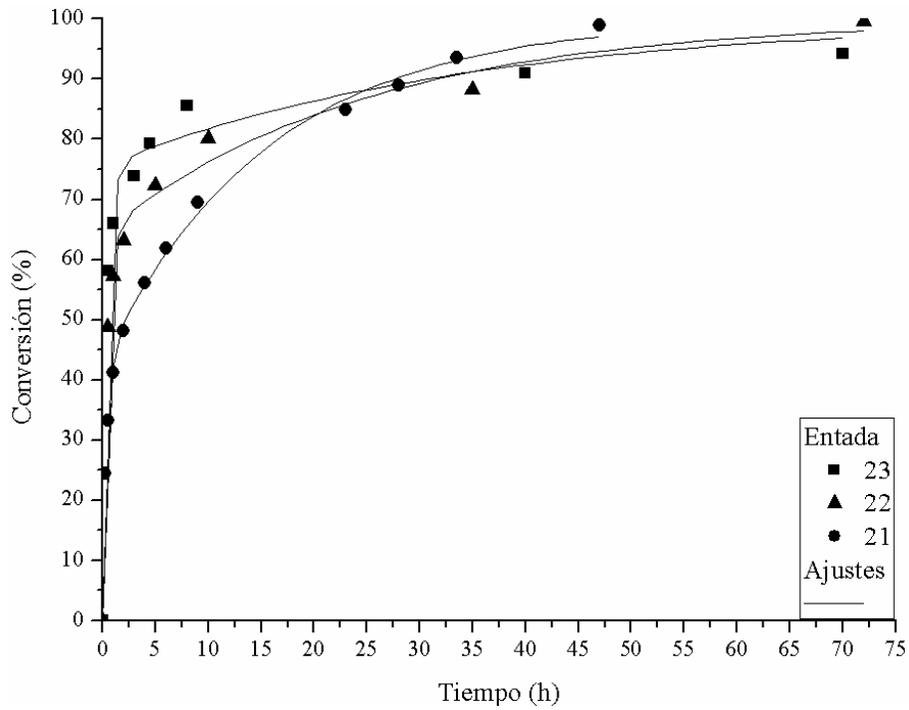
**Figura 5.6.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-BM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



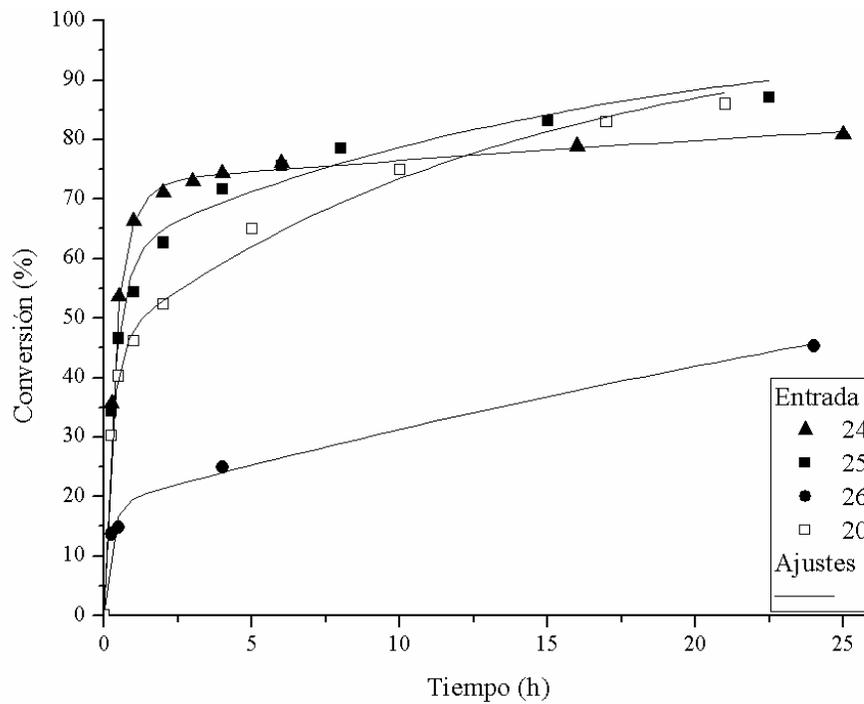
**Figura 5.7.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



**Figura 5.8.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TD. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



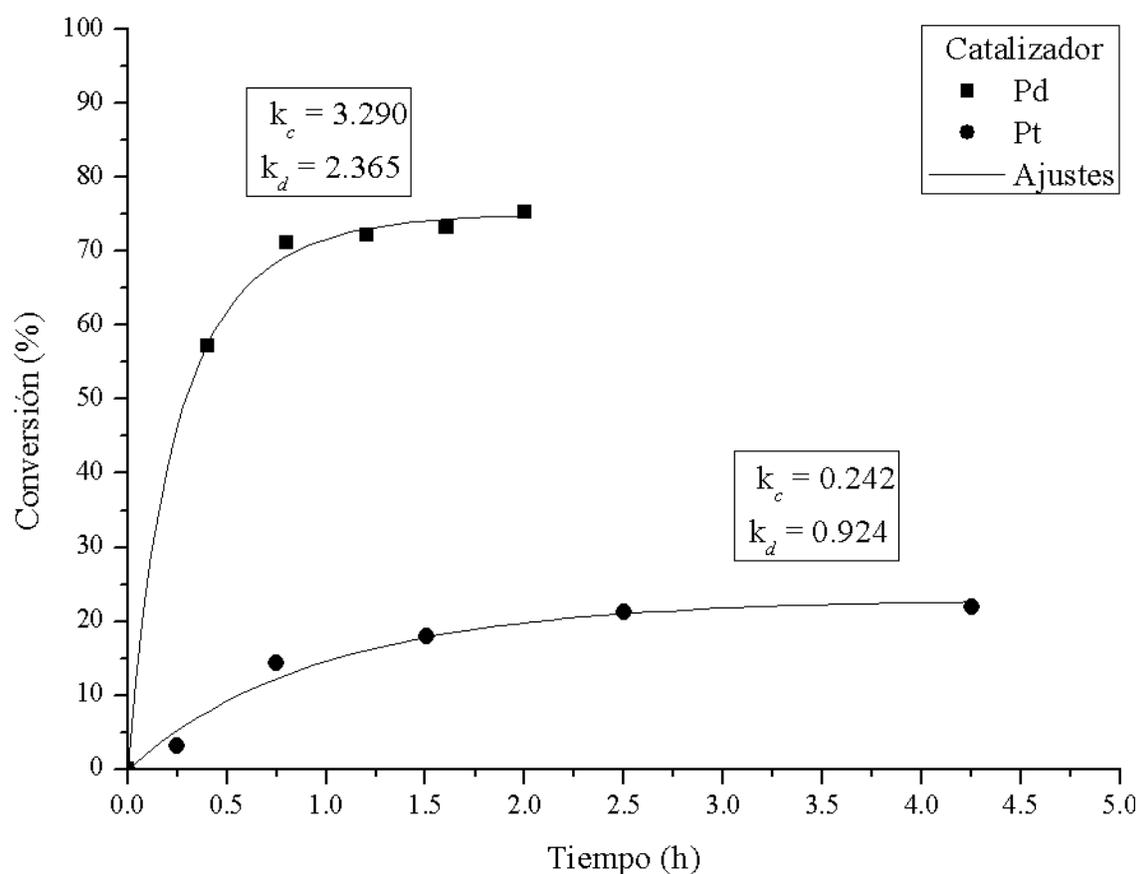
**Figura 5.9.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.



**Figura 5.10.** Ajustes del modelo cinético con desactivación para RR-TM. Las condiciones experimentales y los valores de los parámetros se muestran en la Tabla 5.3.

## 5.5. Ajustes de otros trabajos al modelo de desactivación

También se utilizó el modelo de desactivación para ajustar los datos experimentales reportados por otros autores. El modelo con desactivación era similar al utilizado para realizar los datos experimentales del presente trabajo con la diferencia de que no se contempló actividad residual [8]. Los datos obtuvieron de [13] para un catalizador de Pd aplicado a una reacción de acoplamiento carbono-carbono, y de [14] con un catalizador de Pt para la hidroaminación de olefinas. La Figura 5.11 muestra los ajustes.



**Figura 5.11.** Ajustes del modelo cinético con desactivación en datos reportados en la literatura para un catalizador de Pd [13] y otro de Pt [14].

El modelo con desactivación nos permite un buen ajuste de los datos experimentales tanto del trabajo que aquí se presenta como en datos reportados con desactivación en los compuestos en solución. En este caso la desactivación puede ocurrir por reducción del

metal central, formando partículas metálicas, o por generación de una especie no activa (por ejemplo, al descomponer un dímero a monómero ó viceversa). Esto permite determinar parámetros cinéticos de la reacción con una explicación física de lo que está sucediendo. Sólo hay escasos estudios sobre desactivación para los catalizadores del tipo bisfosfina/diamina-Ru y aún más escaso es el estudio de la cinética de desactivación para los catalizadores en solución.

## 5.6. Mecanismo de reacción propuesto

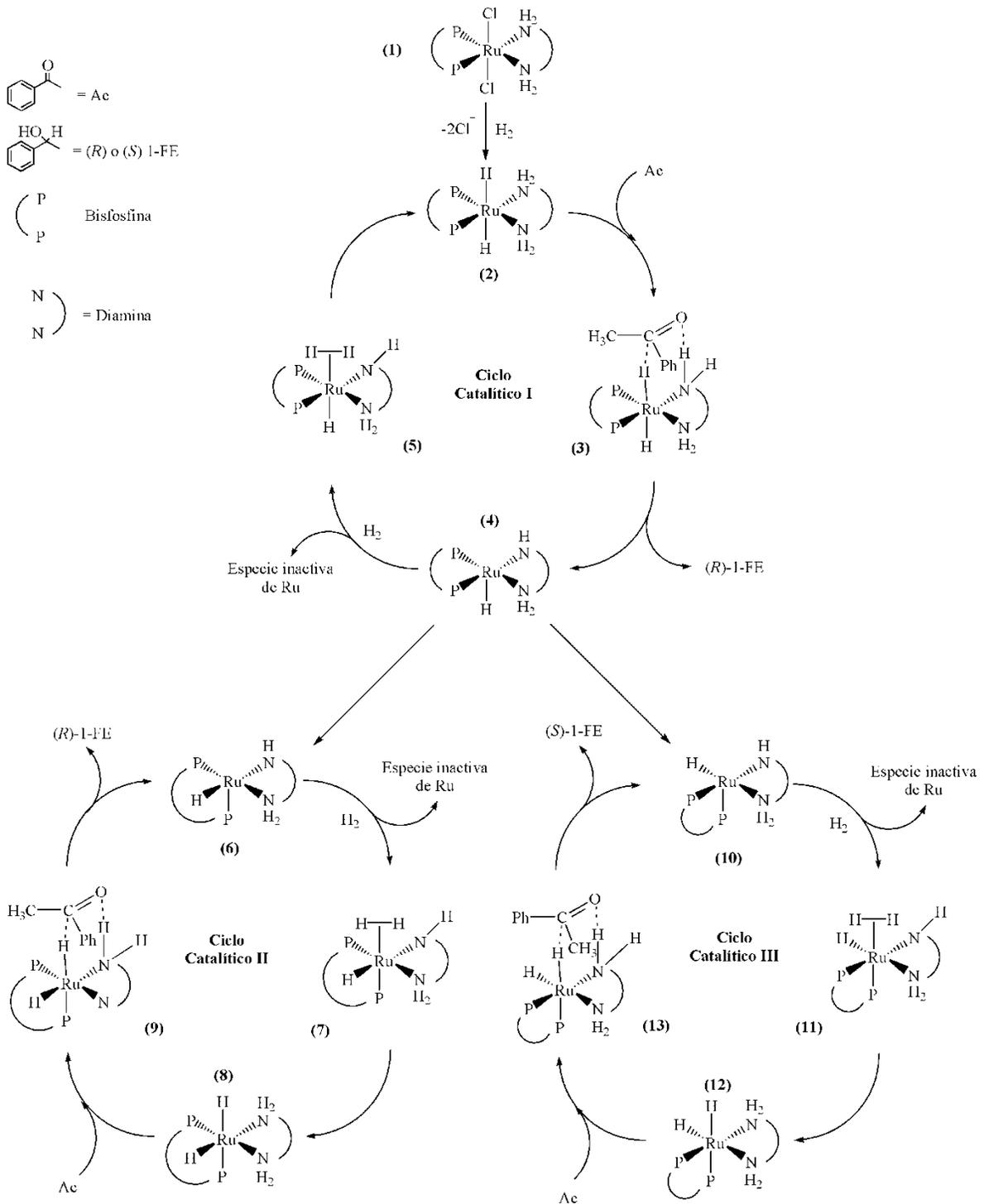
Con base en las observaciones experimentales es que se hace la propuesta del ciclo catalítico de la Figura 5.12. Todas las etapas involucradas han sido previamente propuestas en distintos mecanismos. Con el precatalizador **(1)**, ayuda de la base e  $H_2$  se forma el catalizador *in situ* **(2)** [4,18, 19]. Esta especie activa forma el quelato **(3)** con la acetofenona. Seguidamente hay una transferencia simultanea intramolecular del hidruro del Ru y del protón de la amina hacia el carbono y oxígeno de la acetofenona, respectivamente. De lo que resulta el producto alcohólico **(1-FE)** y **(4)** [4, 18, 19]. La manera en que se forme la especie **(3)** determina la preferencia por la configuración del producto, a saber la especie (*R*) [20]. Una vez separado el producto de **(3)**, se obtiene la especie de Ru deficiente de electrones **(4)** [4,18-19]. Esta última especie **(4)** puede reaccionar de diversas maneras, ya sea isomerizarse en las especies **(6)** ó **(10)** [13], desactivarse a una especie aún desconocida ó reaccionar con  $H_2$  formando **(5)**. La especie **(5)** se conoce como hidruro no clásico y este tipo de hidruros fueron descubiertos recientemente [21]. El ciclo catalítico I es completado cuando se lleva a cabo la ruptura heterolítica del  $H_2$  regenerando la especie activa **(2)** [4, 13, 18, 19]. Los otros ciclos catalíticos constan de las misma etapas, con la diferencia de que el ee que se obtiene es diferente. Estos ciclos se inician con la formación de los isómeros y posiblemente son generados mediante la pseudorrotación de Berry (22). En el ciclo catalítico II se produce mayormente el producto (*R*), sin embargo, los valores del ee son ligeramente menores que en el ciclo I. En el ciclo catalítico III se produce de una manera preferencial el enantiómero (*S*), por lo que en caso de ocurrir, bajaría el valor de ee drásticamente.

Observando el quelato **(9)** para el ciclo catalítico II se puede notar el porqué su preferencia por el enantiómero (*R*) es menor que en el ciclo catalítico I. En el ciclo II una fosfina de la

posición ecuatorial pasó a la posición axial respecto al Ru, haciendo que la acetofenona interactúe con el compuesto de una manera más libre. En el ciclo catalítico III, con la especie **(13)** también es notable la preferencia por la configuración (*S*). El grupo fenil de la acetofenona buscará acomodarse para alcanzar un menor impedimento estérico [20], lo que se logra del lado del H en lugar del de NH<sub>2</sub>.

A partir de esta propuesta de mecanismo es que se puede asignar el papel de cada parámetro. Debido a que  $a_{SS}$  está relacionado con una mayor conversión y también con la disminución del ee, entonces nos sugiere que este parámetro involucra las especies activas que permanecen provenientes de todos los ciclos catalíticos. Utilizar KOH favorece a la isomerización del compuesto, causando que la contribución de los ciclos catalíticos II y III sea mayor, y por consiguiente la caída drástica del ee. Los valores de  $k_c$  relacionan la facilidad de regeneración de la especie de dihidruro de Ru **(2)**, **(8)** y **(12)** que son la especies activas del mecanismo. Por último,  $k_d$  indica la tasa con la que se forma una especie de Ru inactiva.

Esta propuesta permite explicar las diferencias entre los resultados experimentales con decaimiento de ee y disminución en la actividad del catalizador. Muy poca investigación ha sido desarrollada para explicar físicamente la disminución en la actividad catalítica en compuestos en solución, a pesar de que en otros trabajos la desactivación también ha sido observada.



**Figura 5.12.** Mecanismo de reacción propuesto en la que se considera la posibilidad de desactivación y disminución del ee.

## 5.7. Bibliografía

1. F. D. Klingler, *Acc. Chem. Res.* 40, (2007) 1367.
2. J. P. Genet, V. Ratovelomanana-Vidal, M. C. Caño de Andrade, X Pfister, P. Guerreiro, J. Y. Leinor, *Tetrahedron Letters* 36 (1995) 4801.
3. M. P. de Araujo, A. T. de Figueiredo, A. L. Bogado, G. V. Poelhsitz, J. Ellena, E. E. Castellano, C. L. Donnici, J. V. Comasseto, A. A. Batista, *Organometallics* 24 (2005) 6159.
4. C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Muñiz, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 13490.
5. M. Kitamura, M. Tsukamoto, Y. Bessho, M. Yoshimura, U. Kobs, M. Widhalm, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 6649.
6. S. D. Phillips, J. A. Fuentes, M. L. Clarke, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 8002.
7. C. P. Casey, S. E. Beetner, J. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 2285.
8. O. Levenspiel, *Ingeniería de las Reacciones Químicas* (2004), Limusa Wiley Tercera edición, México, capítulo 21.
9. J. J. Chiu, D. J. Pine, S. T. Bishop, B. F. Chmelka, *J. Catal.* 221 (2004) 400.
10. N. Thakar, Schildhauer, W. Buijs, F. Kapteijn, J. A. Moulijn, *J. Catal.* 248 (2007) 249.
11. G. A. Grasa, A. Zanolli-Gerosa, J. A. Medlock, W. P. Helms, *Org. Lett.* 7 (2005) 1449.
12. K. Abdur-Rashid, S. E. Clapham, A. Hadzovic, J. N. Harvey, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 15104.
13. F. Proutiere, M. Aufiero, F. Schoenebeck, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 606.
14. P. A. Dub, A. Béthegnies, R. Poli, *Organometallics* 31 (2012) 294.
15. M. N. Missaghi, J. M. Galloway, H. H. Kung, *Applied Catalysis A: General* 391 (2011) 297.
16. S. J. Gregg, K. S. W. Sing, *Adsorption, Surface Area and Porosity* (1982), Academic Press, Segunda edición, Estados Unidos, pags 1-10.
17. G. A. Fuentes, *Applied Catal.* 15 (1985) 33.
18. R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 40.
19. R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 2008.

20. K. Abdur-Rashid, M. Faatz, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 7473.
21. R. H. Crabtree, *THE ORGANOMETALLIC CHEMISTRY OF THE TRANSITION METALS* (2005), John Wiley & Sons, Estados Unidos, pag 76.
22. R. H. Crabtree, *THE ORGANOMETALLIC CHEMISTRY OF THE TRANSITION METALS* (2005), John Wiley & Sons, Estados Unidos, pag 284.

## Capítulo 6

### Conclusiones

Se desarrolló una serie de catalizadores novedosos del tipo bisfosfina/diamina-Ru útiles en la hidrogenación asimétrica de la acetofenona. Todos los catalizadores de Ru fueron 100% selectivos hacia la hidrogenación del grupo carbonilo, y en todos los experimentos se favoreció a la formación del producto (*R*). Se logró obtener hasta un 100% de conversión, y un 43% de exceso enantiomérico (ee).

La diamina que se adicionó a los compuestos de Ru, contaba con quiralidad axial similar a la mayoría de los ligantes de bisfosfinas. Esta naturaleza de quiralidad en las diaminas ha sido escasamente estudiada, es el primer trabajo que utiliza diaminas con quiralidad axial en compuestos de Ru para la hidrogenación de la acetofenona.

La concentración de la base modificó en gran medida los valores que se obtenían de conversión y de ee. Para los compuestos en los que se utilizó BINAP (RR-BD, RR-BM), se encontró un óptimo en la conversión con la concentración de la base, una relación molar B/C de 2.5 y 20 mL de disolvente; los valores de ee fueron similares. Al mantener la relación B/C=2.5 y variar las concentraciones de base y catalizador, la conversión aumentó a medida que las concentraciones disminuían y lo contrario sucedió con el ee. Utilizar *t*-BuOK y KOH no afectó apreciablemente las conversiones, aunque se obtuvieron mejores valores de ee con *t*-BuOK.

Utilizando RR-TD con una relación B/C de 2.5 y modificando las concentraciones de base y catalizador, se encontró un mínimo en la conversión, sin embargo en ese mínimo se encontraron los valores de ee mayores. Al aumentar la relación B/C=10 y variar las concentraciones de base y catalizador, nuevamente se obtuvo un mínimo en la conversión donde se encontró el mayor ee. Cuando se agregó *t*-BuOK o KOH, no se apreció un comportamiento diferente en la conversión pero si para los valores de ee, ya que con *t*-BuOK se vieron favorecidos.

Con el compuesto RR-TM se utilizaron dos niveles de disolventes y en cada caso se varió la concentración de la base (relación B/C). Se encontró un óptimo para la conversión y el ee

en cada caso, aunque la relación B/C para el óptimo en la conversión fue diferente. Variando *t*-BuOK y KOH, a tiempos cortos de reacción se observaron ligeras diferencias en los valores de conversión, y éstas disminuyeron a tiempos largos. Los ee obtenidos resultaron siempre mayores con *t*-BuOK.

A partir de los resultados experimentales se pudo determinar la función de los ligantes. El ligante de diamina influenciaba principalmente la tasa de reacción, mientras que el ligante de bisfosfinas modificaba los valores de ee. Con MAB se obtuvieron valores de TOF más elevados que con DABN.

Se propone un modelo con desactivación que ajusta de manera satisfactoria los datos experimentales. También se presenta un posible mecanismo de reacción que contempla isomerización de los compuestos de Ru durante reacción para explicar la caída del ee. Es de los pocos trabajos en proponer un modelo de desactivación y ajustarlo para hidrogenaciones asimétricas con compuestos de bisfosfina/diamina-Ru.

## Apéndice I

### Reactivos y sus purezas

**Tabla I.1.** Lista de reactivos con sus purezas correspondientes que fueron utilizados en el trabajo que aquí se presenta.

Reactivo	Pureza (%)
Anhídrido acético	99.5
<i>o</i> -toluidina	99.5
Ácido nítrico	70.0
Alcohol etílico	99.8
KOH	99.9
KCl	99.0
HCl concentrado	37.0
Ácido acético glacial	99.7
Nitrito de sodio	99.0
Ácido sulfúrico concentrado	95.0
Urea	40.0
KI	99.5
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	98.0
Limadura de cobre	99.5
Benceno	99.8
Celita® S	
5% Pd/C	
D-ácido tartárico	99.0
L-ácido tartárico	99.7
NH <sub>4</sub> OH	30.0
( <i>R</i> )-BINAP	94.0
Dímero de RuCl <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )	97.0
Dimetilformamida	99.8
( <i>R</i> )-DABN	99.0
( <i>R</i> )-Tol-BINAP	94.0
Isopropanol	99.7
<i>t</i> -BUOK	99.9

## Apéndice II

### Obtención de las ecuaciones para efectuar los ajustes

#### 1. Primer Orden

En este caso el modelo tiene como orden de reacción 1 respecto al consumo de la acetofenona, de lo que resultan las ecuaciones II.1 y II.2 en concentración y conversión respectivamente:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k \cdot (C_A) \quad \text{II.1}$$

$$\frac{dX_A}{dt} = k \cdot (1 - X_A) \quad \text{II.2}$$

Reacomodando la ec. II.2 y sustituyendo los límites en la integral:

$$\int_0^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)} = \int_0^t k \cdot dt \quad \text{II.3}$$

Resolviendo II.3:

$$-\ln(1 - X_A) = k \cdot t \quad \text{II.4}$$

Despejando  $X_A$  de la ecuación II.4:

$$1 - X_A = e^{-k \cdot t} \quad \text{II.5}$$

$$X_A = 1 - e^{-k \cdot t} \quad \text{II.6}$$

## 2. Segundo orden

A continuación se supone que el orden de reacción es 2:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k \cdot (C_A)^2 \quad \text{II.7}$$

$$\frac{dX_A}{dt} = k \cdot C_{A0}(1 - X_A)^2 \quad \text{II.8}$$

Reagrupando la ec. II.8, agregando los valores de los límites y resolviendo:

$$\int_0^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)^2} = \int_0^t k \cdot C_{A0} \cdot dt \quad \text{II.9}$$

$$\frac{1}{(1 - X_A)} - 1 = k \cdot C_{A0} \cdot t \quad \text{II.10}$$

Despejando  $X_A$  de la ec. II.10:

$$\frac{1}{(1 - X_A)} = k \cdot C_{A0} \cdot t + 1 \quad \text{II.11}$$

$$1 - X_A = \frac{1}{k \cdot C_{A0} \cdot t + 1} \quad \text{II.12}$$

$$X_A = 1 - \frac{1}{k \cdot C_{A0} \cdot t + 1} \quad \text{II.13}$$

### 3. Tercer orden

Suponiendo un orden de reacción 3:

$$-\frac{dC_A}{dt} = k \cdot (C_A)^2 \quad \text{II.14}$$

$$\frac{dX_A}{dt} = k \cdot C_{A0}^2 (1 - X_A)^3 \quad \text{II.15}$$

Reagrupando la ec. II.15:

$$\int_0^{X_A} \frac{dX_A}{(1 - X_A)^3} = \int_0^t k \cdot C_{A0}^2 \cdot dt \quad \text{II.16}$$

$$\frac{1}{(1 - X_A)^2} - 1 = k \cdot C_{A0}^2 \cdot t \quad \text{II.17}$$

Despejando  $X_A$ :

$$\frac{1}{(1 - X_A)^2} - 1 = k \cdot C_{A0}^2 \cdot t \quad \text{II.17}$$

$$\frac{1}{(1 - X_A)^2} = k \cdot C_{A0}^2 \cdot t + 1 \quad \text{II.18}$$

$$(1 - X_A)^2 = \frac{1}{k \cdot C_{A0}^2 \cdot t + 1} \quad \text{II.19}$$

$$(1 - X_A) = \sqrt{\frac{1}{k \cdot C_{A0}^2 \cdot t + 1}} \quad \text{II.20}$$

$$X_A = 1 - \sqrt{\frac{1}{k \cdot C_{A0}^2 \cdot t + 1}} \quad \text{II.21}$$

#### 4. Modelo con desactivación

Primeramente se procedió a resolver la ec. de desactivación:

$$\int_1^a \frac{da}{(a - a_{SS})} = -\int_0^t k_d \cdot dt \quad \text{II.22}$$

Resolviendo la integral despejando  $a$ :

$$\ln \frac{a - a_{SS}}{1 - a_{SS}} = -k_d \cdot t \quad \text{II.23}$$

$$\frac{a - a_{SS}}{1 - a_{SS}} = e^{-k_d \cdot t} \quad \text{II.24}$$

$$a - a_{SS} = (1 - a_{SS}) e^{-k_d \cdot t} \quad \text{II.25}$$

$$a = a_{SS} + (1 - a_{SS}) e^{-k_d \cdot t} \quad \text{II.26}$$

La ecuación II.26 se sustituye dentro de la ec. que describe la reacción:

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_c (C_A) \left[ a_{SS} + (1 - a_{SS}) e^{-k_d \cdot t} \right] \quad \text{II.27}$$

Reacomodando II.27 y sustituyendo los límites:

$$\int_{C_{A0}}^{C_A} \frac{dC_A}{C_A} = \int_0^t -k_c \left[ a_{SS} + (1 - a_{SS}) e^{-k_d \cdot t} \right] dt \quad \text{II.28}$$

Resolviendo II.28:

$$\ln \frac{C_A}{C_{A0}} = \frac{k_c \left( e^{-k_d \cdot t} - 1 \right)}{k_d} - \frac{a_{SS} \cdot k_c \left( e^{k_d \cdot t} - 1 \right)}{k_d} - a_{SS} \cdot k_c \cdot t$$

II.29

Reacomodando II.29 y cambiando concentraciones a conversiones:

$$\frac{C_A}{C_{A0}} = e^{\left[ \frac{k_c(e^{-k_d t} - 1)}{k_d} - \frac{a_{SS} \cdot k_c(e^{k_d t} - 1)}{k_d} - a_{SS} \cdot k_c \cdot t \right]} \quad \text{II.30}$$

$$X(t) = 1 - \frac{C_A}{C_{A0}} = 1 - e^{\left[ \frac{k_c(e^{-k_d t} - 1)}{k_d} - \frac{a_{SS} \cdot k_c(e^{k_d t} - 1)}{k_d} - a_{SS} \cdot k_c \cdot t \right]} \quad \text{II.31}$$