



Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica

Tesis para Obtener el Grado de
Doctor en Ciencias (Ingeniería Química)

*Síntesis y Uso de Catalizadores Quirales a Base de
Paladio para la Hidrogenación Asimétrica
de Ácidos α , β -insaturados*

Presenta:

M. en C. Victor Manuel Rivera Arredondo

Asesor:

Dr. Gustavo Ariel Fuentes Zurita

Abril 2014

MIS MÁS SINCEROS AGRADECIMIENTOS

A mi asesor, el Doctor Gustavo Ariel Fuentes Zurita, por todo su apoyo, dedicación, tolerancia y, grandes consejos y conocimientos que compartió conmigo para la realización de este trabajo, gracias.

A la Dra. Gloria del Ángel Montes por la dedicación a la revisión de este trabajo.

Al Dr. Carlos Omar Castillo Araiza por la dedicación para la revisión y enriquecimiento de éste trabajo.

Al Dr. José Luis García Gutiérrez ya que con sus valiosos y atinados comentarios y sugerencias enriquecieron el contenido técnico y mejora de la presentación de este trabajo.

Al Dr. Héctor Manuel Luna Contla por dedicarle tiempo a la revisión de este trabajo para llevarlo, con sus sugerencias, a un mejor contenido.

Al apoyo financiero al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, Proyecto 400200-5-29272U y -38049U y beca 180425) y a la Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa (UAM-I) por la infraestructura proporcionada.

ÍNDICE

	PAG.
RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 Objetivo	3
2. ANTECEDENTES	5
2.1 Catálisis enantioselectiva	7
2.2 Complejos de Ru y Rh como centro metálico	12
2.3 Complejos de Pd como centro metálico e introducción de diaminas como ligantes quirales	13
3. SECCIÓN EXPERIMENTAL	16
3.1 Síntesis del ligante (<i>S</i>)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil [(<i>S</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'-dinitrofenilo	19
3.2 Síntesis de catalizadores	21
3.2.1 Dicloro(<i>S</i>)-MAB)paladio a partir de Dicloro(1,5-ciclooctadien) paladio(II) (COD-Pd-Cl ₂)	21
3.2.2 Dicloro(<i>S</i>)-MAB)paladio a partir de Bis(acetonitrilo) dicloropaladio(II)	21
3.2.3 Trifluoroacetato(<i>S</i>)-MAB)paladio a partir de Trifluoroacetato de Paladio(II) (TFA-Pd)	22
3.3 Caracterización de materiales y catalizadores	22
3.4 Hidrogenación asimétrica de sustratos proquirales	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
4.1 Síntesis de ligante MAB, evidencias RMN de ¹³ C	25
4.2 Evidencia de formación de complejos de Pd por RMN de ¹ H	31
4.3 Hidrogenaciones asimétricas de sustratos proquirales	43
4.4 Ajuste cinético de hidrogenaciones asimétricas	57
5. CONCLUSIONES	66
6. BIBLIOGRAFÍA	68

RESUMEN

En esta tesis reportamos la síntesis de nuevos complejos catalíticos que tienen como centro un anillo quelato de siete miembros entre ellos al Paladio y las aminas de un ligante con quiralidad axial ((*S*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil). Los nuevos catalizadores sintetizados necesitan un equivalente molar de la mitad del ligante quiral de acuerdo a los catalizadores sintetizados con Rutenio o Rodio.

Los complejos catalíticos se evaluaron en las hidrogenaciones asimétricas de los substratos proquirales ácido itacónico y ácido α -acetamidocinámico. En todos los casos la quimioselectividad hacia el enlace C=C fue del 100%.

Se encontró que al utilizar bencilamina como aditivo en las reacciones de hidrogenación asimétrica de los substratos proquirales se favorece el exceso enantiomérico. El exceso enantiomérico varía también con el disolvente empleado como medio de reacción, que se atribuye a la nucleofilicidad del disolvente hacia los grupos salientes opuestos al ligante quiral (Cl y OCOF₃).

Los mejores resultados con ácido itacónico fueron de 61 de conversión y 56% de exceso enantiomérico (ee) y, 55 de conversión y 52% de ee con ácido α -acetamidocinámico, ambos substratos catalizados con Pd(OCOF₃)₂ ((*S*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil) usando 2,2,2-trifluoroetanol como medio de reacción, y en específico para el mejor resultado utilizando bencilamina como aditivo.

El ajuste de los datos conversión-tiempo se hizo con el modelo de primer orden con desactivación de primer orden, descartando el modelo de cambio de orden. Lo que atribuye la pérdida de actividad a la desactivación del catalizador y no a una posible inhibición por la reversibilidad de la reacción de interacción complejo-reactivos (substrato e hidrogeno).

1. INTRODUCCIÓN

El empleo de mezclas racémicas de sustancias ópticamente activas en la producción de fármacos, agroquímicos, aromatizantes y saborizantes puede provocar efectos laterales o secundarios no deseados. En el caso particular de fármacos, se han modificado las legislaciones sobre el uso de estas sustancias para el consumo humano, estableciendo que sólo se permite el uso de uno de los dos isómeros ópticos en el producto final. Esto se debe a que uno de ellos no presenta actividad y en algunos casos puede ser tóxico. Algunos de los pasos químicos en la síntesis de enantiómeros puros requieren del control preciso del isómero óptico a ser producido. La catálisis asimétrica es una de las alternativas de síntesis enantioselectiva que más atención ha recibido los últimos años. ^[1]

Esta última técnica, aplicada con mayor frecuencia y que ha ganado amplia aceptación en términos de su eficiencia y selectividad, emplea complejos de metales de transición con ligantes quirales (catalizadores homogéneos quirales) en la hidrogenación enantioselectiva de sustratos insaturados, incluso algunos de estos son utilizados a escala industrial. ^[1-3] Los complejos formados con Ru y Rh han sido los catalizadores más utilizados y con mejores resultados. ^[1-5] Dentro de este campo la hidrogenación de derivados de deshidroaminoácidos y ácidos carboxílicos α , β -insaturados con catalizadores quirales se estudia extensamente debido a la importancia farmacéutica de aminoácidos y ácidos carboxílicos quirales tales como L-DOPA (con Rh(DiPAMP)), ^[4] y naproxeno e ibuprofeno (con Ru-(S)-BINAP).^[5]

Por otro lado, como menciona Zhou y colaboradores, ^[6] en la tabla periódica, Pd, Ru y Rh son todos los elementos del quinto periodo y el grupo VIII por lo que en tiempos recientes el sistema LQ-Pd-(CF₃CO₂)₂ (donde LQ es un ligante quiral) ha tenido aplicación en la hidrogenación enantioselectiva de distintos sustratos proquirales α -iminoésteres fluorados, ^[7] cetonas funcionalizadas, ^[8] iminas activadas, ^[6] iminas cíclicas ^[9] e iminas fluoradas. ^[10] En todos los casos se emplean ligantes comerciales como SynPhos, SegPhos, BINAP, BIPHEP, entre otros.

Aunque se ha desarrollado un gran número de sistemas catalíticos basados en el paladio, como los mencionados anteriormente, para distintos tipos de reacción y para un amplio rango de compuestos se continúa con la investigación en torno al mejoramiento de reacciones catalizadas por este metal con la finalidad de incrementar la diversidad de substratos posibles y tipos de reacciones. ^[11, 12]

Por ejemplo Thomas y colaboradores ^[13] reportan el uso de un complejo de Paladio con una diamina quirál para la hidrogenación de C=C. Ellos argumentan que catalizadores con diaminas presentan ventajas desde los puntos de vista de estabilidad y bajo costo comparados con lo que tiene bifosfinas, aunque este argumento es aplicado cuando solamente un ligante quirál orgánico es empleado.

A su vez en el 2003 Pérez y colaboradores sintetizaron y evaluaron la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos α , β -insaturados utilizando (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil ((S)-MAB) complejoado con Ru, mostrando la viabilidad de utilizar MAB como una nueva diamina ligante con quiralidad axial originada por impedimento rotacional. ^[14] Y aunque los grupos amino y fosfino son isoelectrónicos, y por consecuencia pueden formar compuestos similares, el uso de los ligantes diamina ha recibido significativamente menos atención que las bifosfinas.

1.1 Objetivo y objetivos específicos

Objetivo

El objetivo de esta tesis es sintetizar catalizadores homogéneos utilizando Pd como centro metálico formando compuestos de coordinación con una diamina que funciona como ligante con quiralidad axial, (S)-MAB, y utilizarlos en la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos α , β -insaturados para determinar su capacidad de inducción asimétrica, así como hacer un estudio cinético de la reacciones de hidrogenación asimétrica aquí

involucradas. Buscando ampliar así la diversidad de sustratos y tipos de reacciones para la obtención de compuestos con actividad óptica de alto valor agregado.

Objetivos específicos:

- Sintetizar y caracterizar el ligante quiral (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil [(S)-MAB].
- Sintetizar y caracterizar los complejos de coordinación que se emplearan como catalizadores en la hidrogenación asimétrica de ácidos α -, β -insaturados, a partir del ligante (S)-MAB y las sales precursoras de paladio.
- Evaluar la actividad e inducción asimétrica de los compuestos de coordinación sintetizados a través de las reacciones de hidrogenación de los ácidos itacónico y α -acetamidocinámico, sustratos proquirales modelo de los ácidos α -, β -insaturados, siguiendo los resultados a lo largo del tiempo.
- Ajustar cinéticamente los datos de conversión en el tiempo, para tener un mayor entendimiento del mecanismo de reacción de hidrogenación asimétrica.

2. ANTECEDENTES

La tendencia hacia la aplicación de enantiómeros simples de compuestos quirales está indudablemente creciendo. Esto debido a que numerosos fármacos, aromatizantes, saborizantes y agroquímicos son activos en una única forma enantiomérica, de manera que el enantiómero no activo representa una fuente de posibles efectos adversos o, en el mejor de los casos, sólo obliga a la producción innecesaria de la mitad del producto (con el correspondiente impacto económico y ambiental).

Una molécula quiral se manifiesta como tal sólo cuando es afectada por una influencia quiral tal como la luz polarizada o reactivos quirales. Pero no sólo en la rotación óptica difieren las moléculas enantioméricas: de la misma manera que la mano derecha se complementa con el guante derecho pero no con el izquierdo, así a nivel biológico los sustratos quirales encajan o no en los receptores sensoriales, enzimáticos, etcétera. Esto se debe a que dichos receptores también están constituidos por moléculas quirales (los aminoácidos, proteínas y carbohidratos, entre otros) y tiene como consecuencia que los enantiómeros generalmente presentan diferencias en su actividad biológica. Por ejemplo, nuestros receptores nasales distinguen claramente al (*R*)-limoneno, que huele a pino, del (*S*)-limoneno, que tiene olor a limón (Figura 2.1). ^[15]

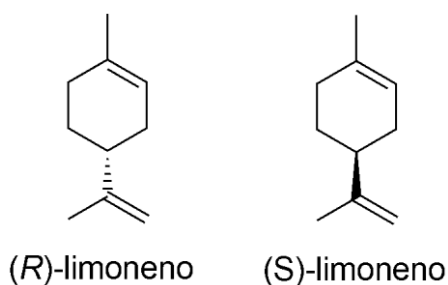


Figura 2.1. El (*R*)-limoneno presenta un olor a pino, mientras que su enantiómero (*S*) huele a limón. ^[15]

En la actualidad se disponen de numerosas alternativas para la obtención de centros quirales puros, a grandes rasgos se dividen en cuatro disciplinas y se resumen en el siguiente cuadro sinóptico (Figura 2.2):

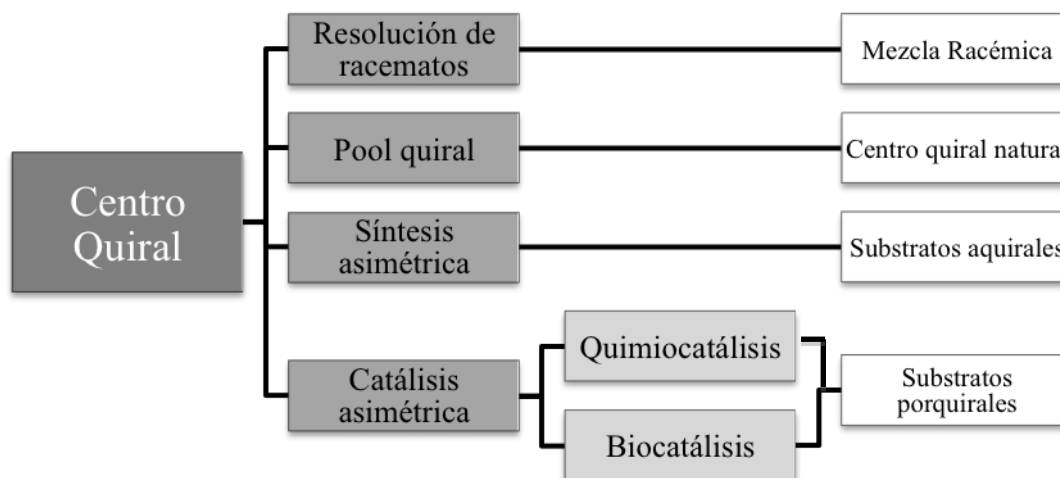


Figura 2.2. Métodos sintéticos para la obtención de enantiómeros puros.

La separación de enantiómeros vía resolución clásica, es decir la cristalización de aductos diastereoméricos, cuenta aún con una producción mayor al 50% de las drogas enantioenriquecidas. ^[16] Una tecnología emergente es la separación por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando la tecnología de lecho móvil simulado. ^[17-18] Mientras que la resolución racémica puede ser aplicada a cualquier escala, la aplicación vía HPLC es probablemente más importante en la fase temprana de la producción y es restringida a escalas menores de 100 kg a toneladas. En ambos casos, se utilizan elevadas cantidades de disolventes y, por supuesto, al menos el 50% del material con la configuración absoluta no deseada debe ser reciclado o desechado. ^[19]

La síntesis por pool quiral se basa en la formación de la molécula de interés alrededor de un centro quiral natural sin que la configuración absoluta final se vea afectada

por los múltiples pasos intermediarios. Este método es a menudo aplicado en el desarrollo temprano de los fármacos pero depende de la disponibilidad comercial del material de partida. Y dado que los productos naturales a menudo, pero no siempre, tienen alta pureza enantiomérica, los materiales obtenidos no necesitan futuros tratamientos de enantioenriquecimiento. Una complicación adicional es el hecho de que los productos de origen humano o animal deben ser declarados para la manufactura de medicamentos con el fin de minimizar los riesgos de transmisión de encefalopatía espongiforme animal. ^[19]

La síntesis enantioselectiva se realiza con la ayuda de auxiliares quirales unidos covalentemente. Estos no se incorporan en la molécula objetivo, sino que se eliminan después de que se han establecido los centros estereogénicos y pueden ser reciclados o desechados. ^[19]

Por último la catálisis asimétrica se divide en biocatálisis que emplea enzimas como catalizadores y la quimio-catálisis que es la que nos interesa, esta última se describe a detalle a continuación y a la cual nos referiremos solo como catálisis enantioselectiva.

2.1 Catálisis enantioselectiva

Entre los varios métodos para producir selectivamente un enantiómero simple de un compuesto quiral, la catálisis enantioselectiva es indiscutiblemente el método más atractivo. Con una mínima cantidad de un auxiliar quiral (usualmente costoso), pueden ser producidas grandes cantidades del compuesto deseado.

A lo largo de los años, tres tipos de catalizadores enantioselectivos han demostrado ser útiles sintéticamente. Algunos de los más versátiles son complejos metálicos homogéneos que contienen ligantes quirales bidentados con dos heteroátomos de coordinación. También útiles para esta aplicación son los catalizadores heterogéneos modificados con auxiliares quirales y finalmente la organocatálisis, es decir, el uso de bases y ácidos orgánicos quirales solubles. ^[12,19]

Los complejos metálicos homogéneos con ligantes quirales actualmente son los comúnmente usados. La catálisis homogénea enantioselectiva, que pretende la obtención selectiva de un único enantiómero de los dos posibles en aquellos procesos donde se generan compuesto quirales, ha emergido como una subdisciplina de particular importancia, reconocida entre otras cosas por la concesión del Premio Nobel de Química del 2001 a William Knowles, ^[4] Barry Sharpless ^[20] y Ryoji Noyori, ^[5] algunos de los pioneros que junto a otros desarrollaron los conceptos básicos y los llevaron a la práctica.

El pionero en el desarrollo de la catálisis asimétrica fue Knowles: ^[4] en 1968 elaboró un catalizador quiral. Utilizó un compuesto ópticamente activo de rodio para hidrogenar el estireno y producir de manera selectiva sólo una de las dos formas enantioméricas del ácido hidratrópico. Tal vez, la contribución más importante de Knowles fue la producción de la L-dopa por la compañía Monsanto; este proceso, empleado desde 1974, usa un catalizador preparado con un compuesto quiral de fósforo (DiPAMP) y un átomo metálico, el rodio. La transformación principal es la hidrogenación de un enlace doble (Figura 2.3).

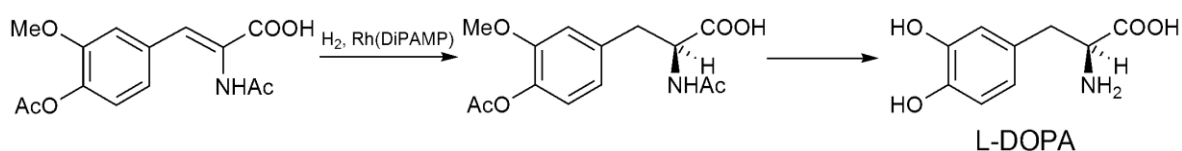


Figura 2.3. Síntesis de la L-dopa en la reacción de hidrogenación, el catalizador de rodio se prepara con uno de los posibles enantiómeros del DiPAMP. El compuesto reducido se obtiene con 97.5 % de ee.

Noyori, ^[5] por su parte basó su investigación en la preparación de otro catalizador de rodio con características similares al usado por Knowles. Según las palabras de Noyori,

la selección del catalizador a investigar se basó en su intuición química y en la elegancia de la forma de la molécula (BINAP). La empresa japonesa Takasago utilizó el catalizador para preparar (-)-mentol en cantidades de 1,500 toneladas anuales. En la figura 2.4 se muestra la reacción de hidrogenación que usa el catalizador de Noyori para la preparación industrial del medicamento anti-inflamatorio (*S*)-naproxeno. La misma empresa utiliza un complejo de rutenio derivado del mismo compuesto de fósforo (BINAP) en una hidrogenación para preparar el antibiótico levofloxacin.

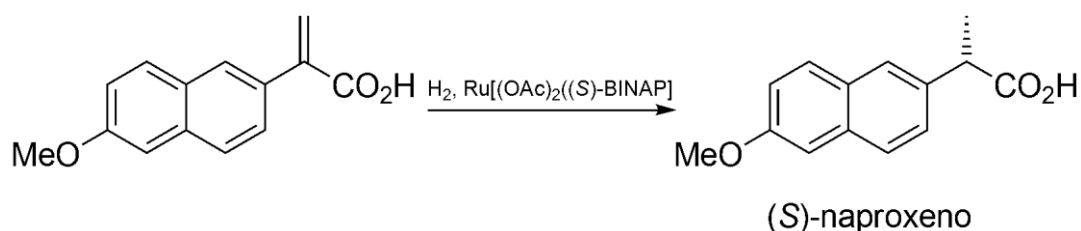


Figura 2.4. Hidrogenación asimétrica del ácido naftilacrílico para la obtención de (*S*)-naproxeno, un agente anti-inflamatorio, con un exceso enantiomérico (ee) del 97%.

Barry Sharpless ^[20] por su parte se ha dedicado a investigar reacciones de oxidación a través de la catálisis asimétrica; en especial desarrolló en los ochenta la reacción de epoxidación, es decir, la adición de oxígeno a un doble enlace C=C utilizando un catalizador quiral derivado de titanio y un tartrato. Esta reacción ha tenido numerosas aplicaciones en síntesis industriales que proceden con una selectividad excepcional y que han sido utilizadas también en la síntesis de medicamentos y plaguicidas. Sharpless ha contribuido a desarrollar catalizadores para la hidroxilación, es decir, para convertir un doble enlace C=C en un enlace sencillo con dos grupos hidroxilos. El catalizador es un derivado de un alcaloide cinchona y la parte metálica está en el dióxido de osmio (Figura 2.5).

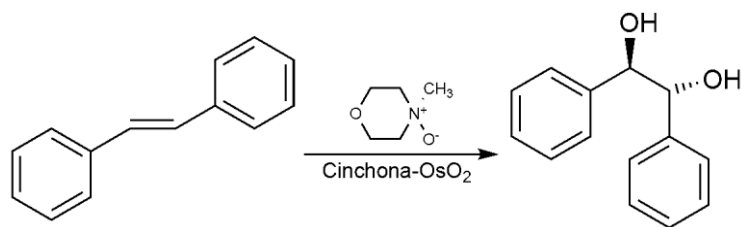


Figura 2.5. Reacción de oxidación asimétrica catalizada por osmio y cinchona.

El trabajo de William Knowles, Barry Sharpless y Ryoji Noyori ha sido seguido y emulado por muchos otros que han generado un gran avance en la producción de medicamentos. ^[2,21-26] También han estimulado el estudio de los mecanismos de las reacciones de catálisis asimétrica, dando buena idea de lo que ocurre en las enzimas, lo que a su vez permite diseñar y desarrollar sustancias cada vez más eficientes. ^[24]

Los catalizadores moleculares consistentes de un metal o ión metálico y un ligante quiral orgánico son ampliamente utilizados para síntesis asimétrica. La figura 2.6 ilustra un esquema típico (pero no general) de una reacción catalítica asimétrica. ^[5] El precatalizador inicial empleado **1A** es convertido en un catalizador real **1B** a través de un proceso de inducción. Un reactante aquiral A y un sustrato B son activados por **1B** para formar reversiblemente un intermediario **1C**. El entorno quiral de **1C** induce la transformación asimétrica de A y B al producto quiral A-B (*R* o *S*) por medio de un intermediario **1D** que termina transformándose de nuevo en **1B**. La eficiencia del catalizador depende de varios parámetros cinéticos y termodinámicos.

Los complejos quirales con metales de transición activan repetidamente una fuente de hidruro orgánica o inorgánica y transfieren el hidruro a olefinas, cetonas o iminas a partir de las dos enantiocaras selectivamente, resultando en el enantioenriquecimiento de alcanos, alcoholes o aminas, respectivamente. La estructura tridimensional y funcionalidad del ligante, entre otros factores, son la clave para una reducción asimétrica eficiente. ^[25] Las siguientes partes muestran distintos ejemplos adecuados a nuestro tema de investigación en torno al centro metálico empleado.

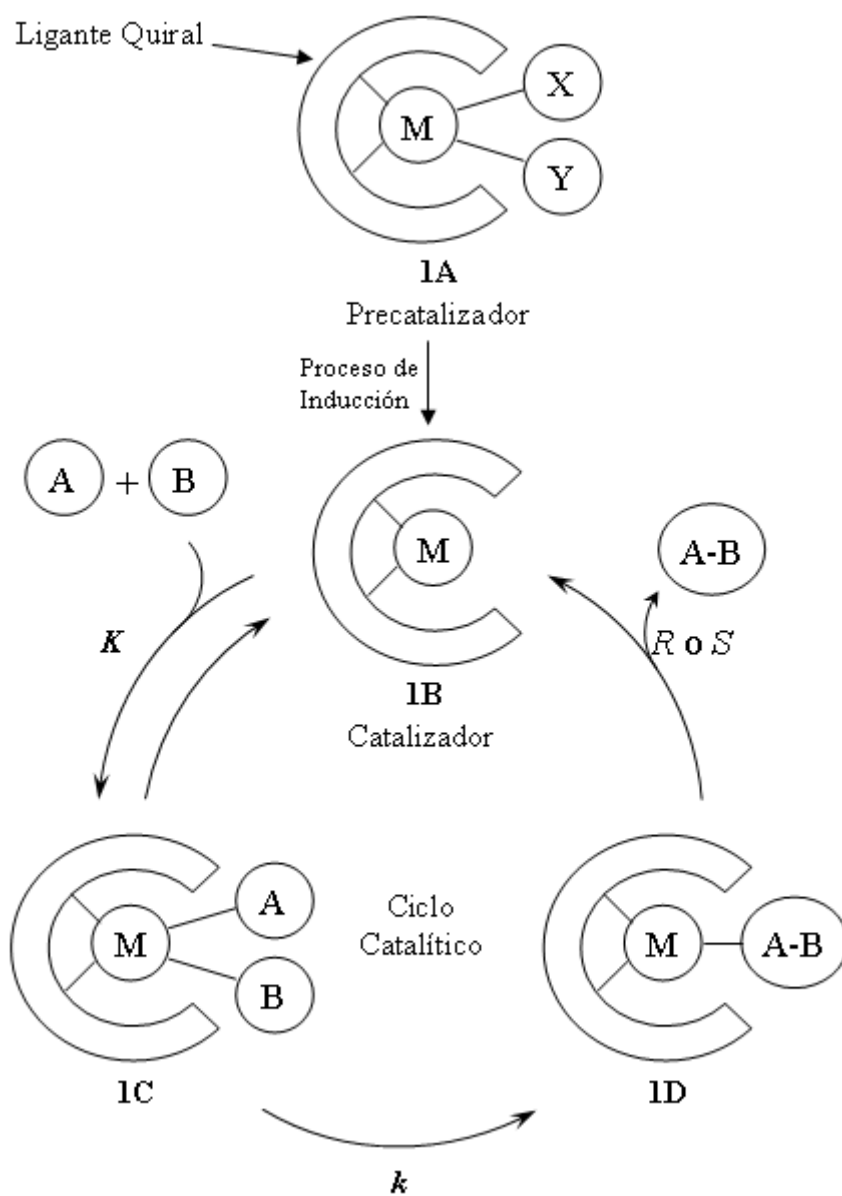


Figura 2.6. ^[5] Principio de la catálisis asimétrica con catalizadores quirales moleculares (M = metal; A, B = reactante y sustrato; X, Y = ligante neutral o aniónico).

2.2 Complejos con Ru y Rh como Centro Metálico

El descubrimiento del complejo de Wilkinson, $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$,^[27] actuando como un catalizador efectivo para la hidrogenación de olefinas abrieron la puerta al desarrollo de reacciones asimétricas catalizadas por complejos de rodio con fosfinas quirales como ligante.^[4-5, 26, 28] Los factores claves para el diseño de estos ligantes son: (1) monodentado o bidentado, (2) efectos estéricos (flexibilidad conformacional, esfera de coordinación, volumen, etc.), (3) efectos electrónicos, (4) simetría C_1 o C_2 para ligantes bidentados, y (5) quiralidad sobre el esqueleto o sobre los átomos de fósforo. Como ya se mencionaba anteriormente, el mejor ejemplo es la hidrogenación a nivel industrial de una enamida catalizada por DIPAMP-Rh para la obtención de L-dopa, droga empleada en el tratamiento del mal de Parkinson.^[4]

Por otro lado el $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})$ ^[23] cataliza hidrogenaciones con alta enantioselectividad de una variedad de substratos olefínicos tales como las enamidas, ácidos carboxílicos α,β - y β,γ -insaturados y, alcoholes alílicos y homoalílicos.^[26, 29-32] El citronelol quiral es producido en una cantidad de 300 toneladas por año a través de esta reacción.^[28]

Aunque el $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})$ exhibe excelentes rendimientos catalíticos en las hidrogenaciones asimétricas de olefinas funcionalizadas, éste es bajamente activo para la reacción con cetonas. Esta pérdida de actividad se debe a la propiedad de los ligantes aniónicos. Un simple reemplazamiento de los ligante carboxilato por haluros permite alcanzar altas actividades catalíticas con cetonas funcionalizadas.^[5, 23, 33-34] Así, los pre-catalizadores quirales incluyendo $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ (forma polimérica),^[34] $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}](\text{dmf})_n$ (forma oligomérica),^[35] $[\text{RuCl}\{(R)\text{-BINAP}\}(\text{areno})]\text{Cl}$,^[36] $[\text{NH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_2][\{\text{RuCl}[(R)\text{-BINAP}]\}_2-(\mu\text{-Cl})_3]$,^[34] y otros complejos de $(R)\text{-BINAP-Ru}$,^[37] formados in situ, son utilizados con éxito para la hidrogenación de β -cetoésteres, obteniendo los $(R)\text{-}\beta$ -hidroxiésteres correspondientes con ee's > 99%. Un intermediario para la síntesis de antibióticos carbapenemas se produce industrialmente por este método.^[23]

2.3 Complejos de Pd como Centro Metálico e Introducción de Diaminas como Ligantes Quirales

Los complejos de Ru y Rh empleados como catalizadores quirales han obtenido excelentes resultados, otros metales de transición tales como el Ir y Ti también han demostrado para casos específicos cierta efectividad. [4-5, 26, 28, 38-42] Y como menciona Zhou, [6] en la tabla periódica, Pd, Ru y Rh son todos los elementos en el quinto periodo y grupo VIII. Los sistemas catalíticos con paladio se han aplicado para promover una amplia gama de reacciones sintéticas. [11] Asimismo, el Pd/C es el catalizador heterogéneo más ampliamente utilizado, y algunos ejemplos de reacciones de hidrogenación asimétrica heterogénea catalizada por Pd(0) han sido documentados a detalle en la literatura, [28, 43-45] pero muy poca atención se ha prestado a las reacciones de hidrogenación asimétrica homogénea con complejos de Paladio.

El trabajo pionero de Amii y colaboradores, en el 2001, estableció el uso de Pd(CF₃CO₂)₂/BINAP como catalizador para la hidrogenación asimétrica de iminoesteres (*R*)-fluorados con excesos enantioméricos mayores a 91%; [7] sin embargo, este método es exitoso sólo para una cantidad limitada de substratos. Posteriormente en el 2003 Alper y colaboradores reportaron la doble carbohidroaminación asimétrica de yodobenceno catalizada por paladio para la síntesis quiral de (*R*)-aminoamidas, [46] el ciclo catalítico que sugieren involucra la hidrogenación asimétrica catalizada por paladio de la (*R*)-iminoamida intermediaria; sin embargo, no proporciona evidencias de ello. Ya para el 2006 el grupo de Zhang reporta también la hidrogenación asimétrica de *N*-tosiliminas usando complejos de Pd(CF₃CO₂)₂/TangPhos a 40°C en cloruro de metileno con excesos enantioméricos por encima del 99%. [47]

En tiempos recientes el grupo de Zhou se ha enfocado en sistemas catalíticos como los ya mostrados anteriormente para distintos substratos proquirales. En el 2005 reportan la primera hidrogenación asimétrica de cetonas funcionalizadas tipo ftalamida con alta enantioselectividad catalizadas por Pd, obtienen excesos enantioméricos de hasta 92% utilizando Pd(CF₃CO₂)₂/(*R,R*)-Me-DuPhos y 2,2,2-trifluoroetanol (2,2,2-TFE) como medio

de reacción.^[8] Posteriormente en el 2007 realizaron la hidrogenación asimétrica de iminas activadas, utilizaron Pd(CF₃CO₂)₂/(*S*)-SegPhos para *N*-difenilfosfinil cetiminas alcanzando ee's de hasta 99% y ee's de hasta 97% cuando el complejo Pd(CF₃CO₂)₂/(*S*)-SynPhos se uso como catalizador y *N*-tosilimidias como substratos proquirales modelo, ambas reacciones también llevadas a cabo en 2,2,2-trifluoroetanol.^[6]

El mismo grupo de Zhou en el 2008 llevó a cabo la hidrogenación de iminas cíclicas a temperatura ambiente en 2,2,2-TFE usando Pd(CF₃CO₂)₂/(*S,S*)-f-binafano, con este sistema de reacción se alcanzaron excesos enantioméricos de hasta 99%.^[9] Por último en el 2010 realizaron la hidrogenación asimétrica de iminas fluoradas simples con el complejo Pd(CF₃CO₂)₂/(*R*)-Cl-MeO-BIPHEP para el cual su valor máximo de exceso enantiomérico fue de 94%.^[10] Cabe destacar que en todas las reacciones de este grupo de trabajo se utilizaron distintos disolventes como medio de reacción, pero sus mejores resultados fueron todos en 2,2,2.trifluoroetanol.

Por otro lado Thomas y colaboradores^[13] reportan el uso de complejos de paladio con un ligante diamina para la hidrogenación de dobles enlaces C=C (ácido α -fenilcinámico) y C=O (metil benzoilformato) para los cuales obtuvo excesos enantioméricos de hasta 93 y 87%, respectivamente. Ellos argumentan que el contar con un catalizador que tiene un ligante diamina tiene ciertas ventajas comparado con los que contiene difosfinas, esto derivado de su estabilidad y bajo costo. Aunque este argumento es valido únicamente cuando se requiere de un solo ligante quiral orgánico. Aunque los grupos amina y fosfina son isoelectrónicos, y por consecuencia pueden formar compuestos similares, el uso de ligantes diamina quirales ha recibido menos atención que los ligantes difosfina.

En el 2003 Pérez y colaboradores^[14] trabajaron con un ligante diamina, 6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil (MAB). Éste ligante forma un anillo quelato de siete miembros con el metal, similar a la estructura formada por muchos de los principales ligante difosfina. El MAB también es un eficiente ligante en las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura y Mizoroki-Heck catalizadas por paladio^[48] y en la reacción de acoplamiento Suzuki-

Miyaura.^[49] Es así que en recopilación de toda esta información y de manera muy general retomamos el ligante diamina MAB y para formar compuestos de coordinación con el paladio de la forma en que Zhou lo reporta para la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos α -, β -insaturados de manera principal, con la finalidad de ampliar la diversidad reacciones de hidrogenación asimétrica que involucren sustratos proquirales para la obtención de compuestos enantiopuros con actividad óptica.

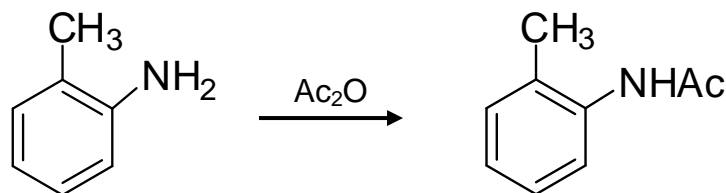
3. SECCIÓN EXPERIMENTAL

En esta sección se presentan los métodos y materiales empleados para la síntesis del ligante quiral y de los compuestos de coordinación, así como las técnicas empleadas para la caracterización de cada uno de ellos. Por último se presentan la técnica y condiciones a las que se evaluaron los complejos catalíticos en la hidrogenación asimétrica de los ácidos modelo proquirales, ácido itacónico y ácido α -acetamidocinámico.

3.1 Síntesis del ligante (*S*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil [(*S*)-MAB]

La síntesis del ligante MAB se basó en el trabajo de Pérez y colaboradores ^[14] con modificaciones en los primeros pasos de la síntesis. A continuación se describe los pasos de la síntesis ya mencionada. La caracterización de los productos se realizó por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹³C (RMN de ¹³C), la cual se presenta y discute en la sección de resultados. Todos los reactivos y disolventes empleados se compraron de Sigma-Aldrich y se utilizaron como se recibieron del proveedor, sin previo tratamiento a menos que se indique lo contrario.

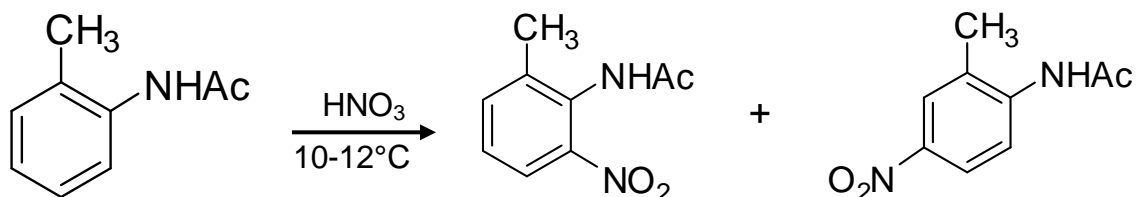
3.1.1 Acetilación de *o*-toluidina ^[50, 51]



En un matraz de tres bocas acondicionado con un agitador, un refrigerante y un embudo de adición, se colocan 650 mL de anhídrido acético, y mediante el embudo se le adiciona gota a gota 107 g de *o*-toluidina acabada de destilar, con lo que la mezcla se torna muy caliente. Una vez que se concluye la adición de la amina, la mezcla se enfría a 12-13 °C en un baño de hielo-sal y el embudo de adición y el refrigerante se sustituyen por

otro embudo de adición conteniendo 126 mL de ácido nítrico al 70 % y un termómetro con resolución de 0.5 °C en el rango de 10 a 20 °C.

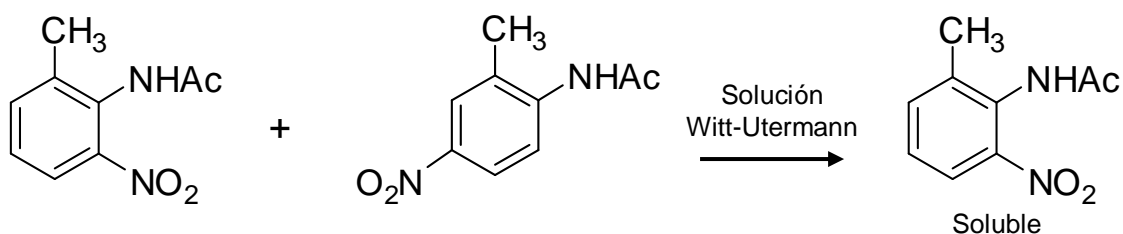
3.1.2 Nitración de 2-metilacetanilida ^[50, 51]



El ácido nítrico se adiciona gota a gota a la mezcla fría manteniendo la temperatura entre 10-12 °C (sí la temperatura sube por encima de los 18 °C puede producirse una descomposición violenta). Si la temperatura persiste en bajar del rango indicado, la adición se detiene por 5 minutos y el baño de hielo se retira; una vez que la temperatura se incrementa 0.5 °C el baño de hielo se coloca nuevamente y la adición se continúa. A medida que la reacción avanza, la 2-metilacetanilida puede formar un precipitado que nuevamente se disuelve, y la solución adquiere un color amarillo intenso transparente. La adición se completa en un lapso de 1 a 2 horas.

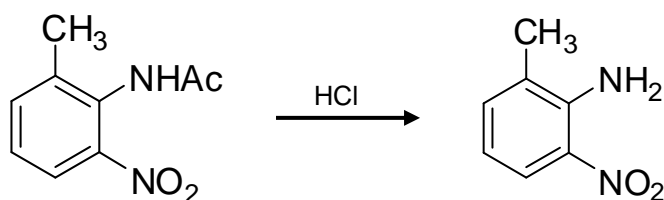
La solución se vierte, sin dejar de agitar, en 3 L de agua-hielo. La mezcla del 4- y de la 6-nitroaceto-*o*-toluida precipita como un sólido color crema el cual se filtra a vacío en un embudo Büchner, se lava con cuatro porciones de 500 mL de agua-hielo y se seca al vacío.

3.1.3 Separación de 2-acetilamino-3-nitrotolueno ^[50, 51]



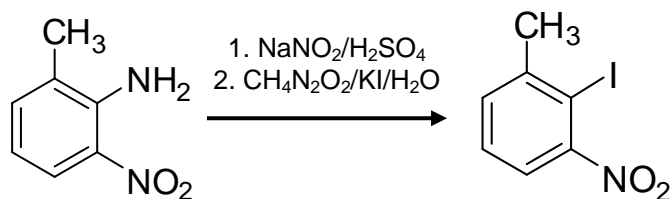
El producto sólido de la nitración de 2-metilacetanilida es tratado con una solución Witt-Utermann, la cual consiste de agua-etanol-hidróxido de potasio al 50 % en H₂O con una relación en volumen de 4:1:1, previamente enfriada a 0 °C. El 2-acetilamino-5-nitrotolueno es insoluble en esta solución, mientras que el isómero 3-nitro es soluble y puede ser recuperado con alto rendimiento y pureza al acidificar el filtrado rojo con HCl concentrado suficiente estequiométricamente para neutralizar el KOH de la solución Witt-Utermann. El 2-acetamino-3-nitrotolueno se separa en un embudo Büchner y se lava con agua fría para remover el KCl.

3.1.4 Hidrólisis del 2-acetilamino-3-nitrotolueno ^[50, 51]



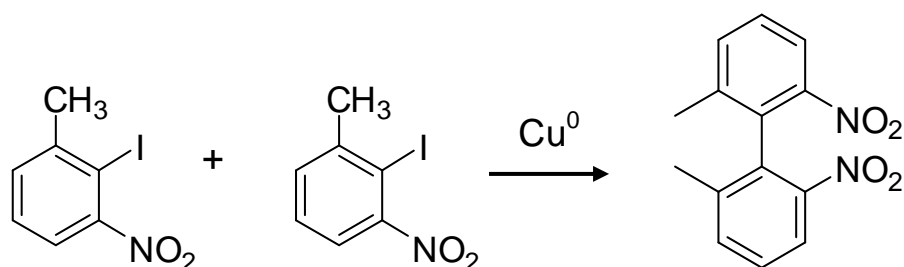
En un matraz bola que contiene agua bajo agitación se agrega primeramente la 2-acetamino-3-nitrotolueno y posteriormente HCl concentrado en cantidad estequiométrica. La hidrólisis es instantánea, dando lugar a la precipitación del 2-amino-3-nitrotolueno. Al término de este periodo la mezcla se vierte en 1000 mL de agua-hielo y se agita por 1 hora, el producto se filtra a vacío. El producto seco, agujas de color naranja, presentan un punto de fusión de 95-96 °C.

3.1.5 Preparación de 6-metil-2-nitroyodobenceno ^[52]



En un vaso de precipitado de 500 mL se colocan 50 g de 2-amino-3-nitrotolueno y 400 mL de ácido acético glacial, la mezcla se enfría a 15 °C en un baño de hielo. En otro vaso de precipitado se colocan 33 g de nitrito de sodio y se le agregan 185 mL de ácido sulfúrico concentrado frío, una vez concluida la adición la mezcla se calienta a 75 °C y se enfría. Ésta última solución se añade a la primera solución manteniendo una temperatura menor a 25 °C. La solución se agita por 30 minutos y se vierte en 1500 mL de agua-hielo. Posteriormente, la solución se mantiene en agitación y se le agrega una tercera solución de 33 g de urea y 79 g de yoduro de potasio en 400 mL de agua, al término se le adiciono Na_2SO_3 hasta que se perciba el olor característico del dióxido de azufre. El producto sólido crudo se recupera por filtración a vacío y se recristaliza en etanol. El producto es un sólido amarillo pálido con un punto de fusión entre 66-68 °C.

3.1.6 Preparación de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrofenilo ^[52]



A 5 g de 6-metil-2-nitroyodobenceno se le adicionaron 5 g de limadura de cobre y se calienta a 200 °C durante 10 h. Posteriormente a la mezcla se le realiza una extracción con benceno, el benceno de la extracción se filtra en una cama de celita humedecida con el mismo disolvente. El benceno de la extracción es removido del extracto por destilación, el sólido resultante se cristaliza en etanol, se filtra y se seca a vacío. De esta manera el 6-metil-2-nitroyodobenceno da un 79 % de rendimiento de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrofenilo, agujas amarillas con punto de fusión entre 109-110 °C.

A partir de este paso y para obtener finalmente al ligante (*S*)-MAB se continúa con los pasos de síntesis de acuerdo al trabajo de Pérez ^[14] y Uehara ^[53], (Figura 3.1).

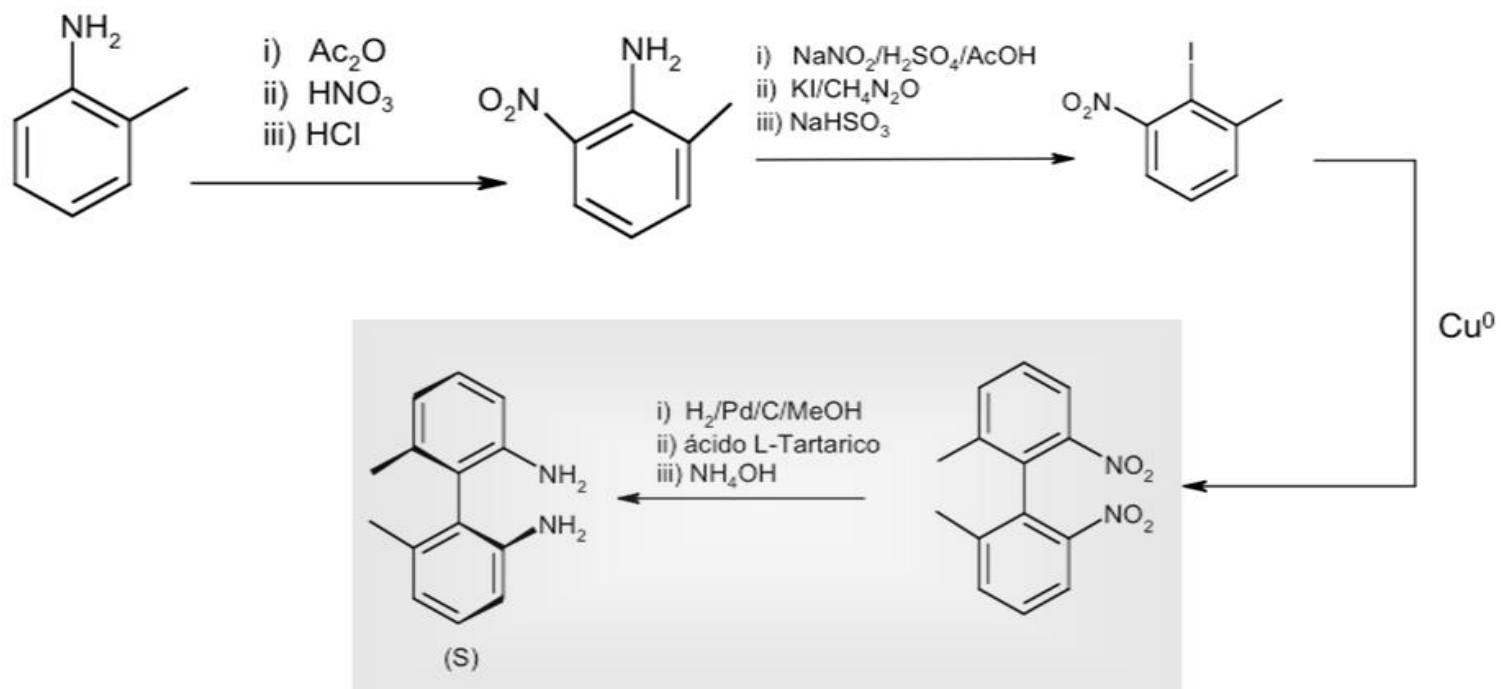
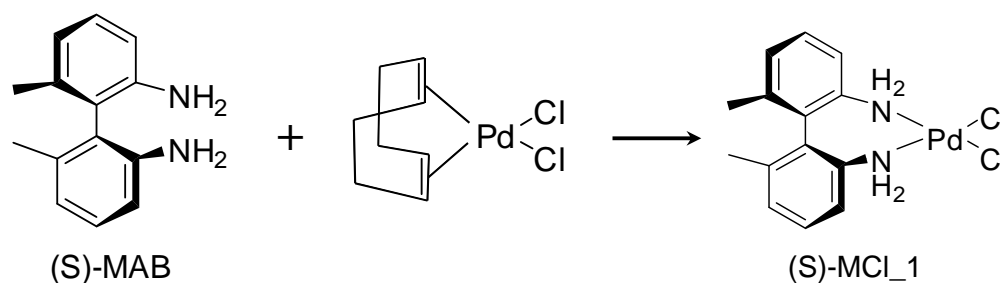


Figura 3.1 Esquema de reacción de síntesis del ligante (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil [(S)-MAB].

3.2 Síntesis de catalizadores

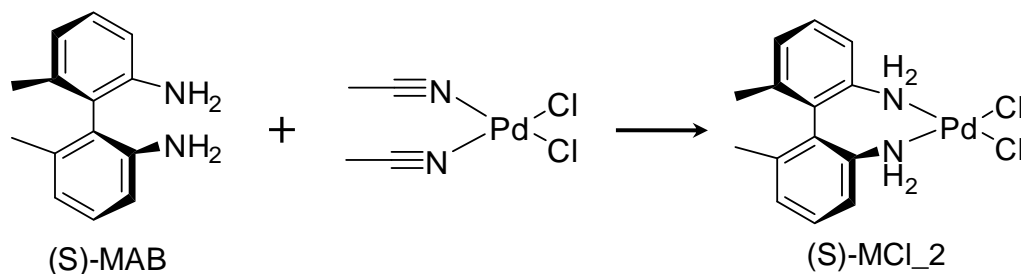
Los reactivos y estándares para la síntesis de los catalizadores se compraron de Sigma-Aldrich y fueron empleados sin tratamiento previo, todos los disolventes se secaron y degasificaron de acuerdo a los métodos reportados por Leonard,^[54] a excepción del 2,2,2-trifluoroetanol que se uso tal cual se compró.

3.2.1 Dicloro((S)-MAB)paladio a partir de Dicloro(1,5-ciclooctadien)paladio(II) (COD-Pd-Cl₂)



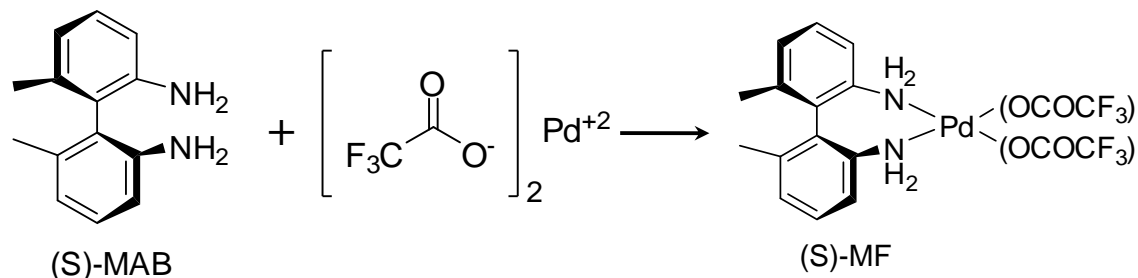
Se colocaron (S)-MAB (1.2 equivalentes mol) y COD-Pd-Cl₂ (1 equivalente mol) en un tubo Schlenk completamente seco bajo una atmosfera de nitrógeno, se adiciono N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra y degasificada. La mezcla se agito a 100 °C durante 3 horas. El disolvente fue removido por vacío para obtener el catalizador que se almaceno en una atmosfera de nitrógeno dentro del tubo Schlenk previo a su utilización. Complejo identificado como S-MCl₁.

3.2.2 Dicloro((S)-MAB)paladio a partir de Bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II)



Se colocaron (*S*)-MAB (1.2 equivalentes mol) y PdCl₂·(CH₃CN)₂ (1 equivalente mol) en un tubo Schlenk completamente seco bajo una atmosfera de nitrógeno, se adiciono diclorometano (DCM) anhidro y desgasificado. La mezcla se agito en reflujo durante 8 horas. Para que posteriormente se concentrara al máximo la disolución y se precipitara el catalizador con hexano desgasificado y seco. El catalizador se almaceno en una atmosfera de nitrógeno dentro del tubo Schlenk previo a su utilización. Complejo identificado como S-MCl₂.

3.2.3 Trifluoroacetato((*S*)-MAB)Paládio a partir de Trifluoroacetato de Paládio(II) (TFA-Pd)



Se colocaron (*S*)-MAB (1.2 equivalentes mol) y Pd(OCOCF₃)₂ (1 equivalente mol) en un tubo Schlenk completamente seco bajo una atmosfera de nitrógeno, se adiciono acetona desgasificada y seca. La mezcla se agito durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente fue removido al vacío para obtener el catalizador que se almaceno en una atmosfera de nitrógeno dentro del tubo Schlenk antes de su utilización. Complejo identificado como S-MF.

3.3 Caracterización de Materiales y Catalizadores

Para caracterizar los compuestos intermedios durante la síntesis del ligante (*S*)-MAB se recurrió a la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C en fase líquida, diluyendo las muestras analizadas en CDCl₃, en un espectrómetro RMN (Bruker)

de 300 MHz modelo ASX 300. Los espectros de RMN de ^{13}C fueron obtenidos a 75.47 MHz.

La caracterización de los complejos finales de Paladios se hizo por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H en fase líquida, utilizando DMSO-d_6 como disolvente.

3.4 Hidrogenación asimétrica de sustratos proquirales

El manejo del reactor y los complejos catalíticos se hicieron dentro de una bolsa de guantes con atmósfera de nitrógeno. El complejo de Pd correspondiente (0.05 mmol) se colocó dentro de un reactor de vidrio (Mini Clave Drive de 100 mL, Büchi AG) y se disolvió con 15 mL de Metanol (MeOH) o 2,2,2-trifluoroetanol (TFE). A continuación se adicionó el sustrato proquiral (10 mmol), ácido itacónico (IA) o ácido α -acetamidocinámico (AA) (Figuras 3.2 y 3.3, respectivamente). En algunos casos se utilizó bencilamina (BA) como aditivo (0.05 mmol). Después de armar el reactor, éste fue purgado 5 veces con H_2 puro, para finalmente fijar la presión con el mismo gas a 100 psi y dar inicio a la reacción. Se tomaron muestras (0.15 mL) de la mezcla de reacción para determinar la cinética en función del tiempo.

Es importante mencionar que se usaron relaciones bajas de sustrato/catalizador (200:1), ya que es común encontrar en la literatura ^[6-8, 13, 46-47] que no se toma en cuenta la desactivación debido a que frecuentemente se alcanza un 100% de conversión debido a una sobrecarga de catalizador. No tomando en cuenta así la desactivación que puedan sufrir los catalizadores.

Los productos de reacción fueron analizados por cromatografía de gases (HP 5890 con un detector FID, Agilent) usando una columna quiral (ChiralSil-Dex CB 25M, 0.25). La configuración absoluta de los enantiómeros se determinó por comparación con los estándares (*R*)- y (*S*)- correspondientes, ácido metilsuccínico y ácido 2-acetamido-3-fenilpropanoico, para el producto de hidrogenación del IA y AA, respectivamente.

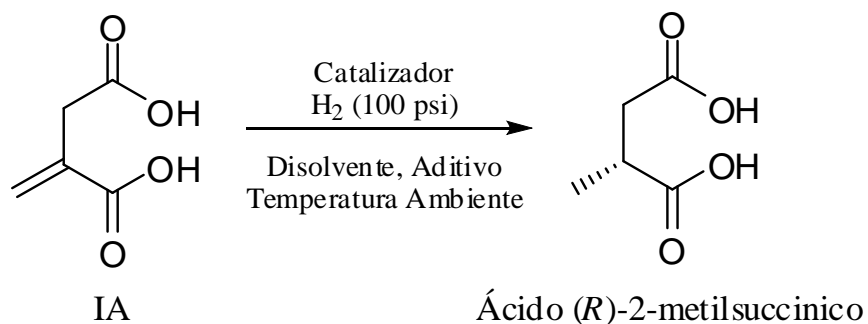


Figura 3.2 Reacción de hidrogenación asimétrica de ácido itacónico (IA).

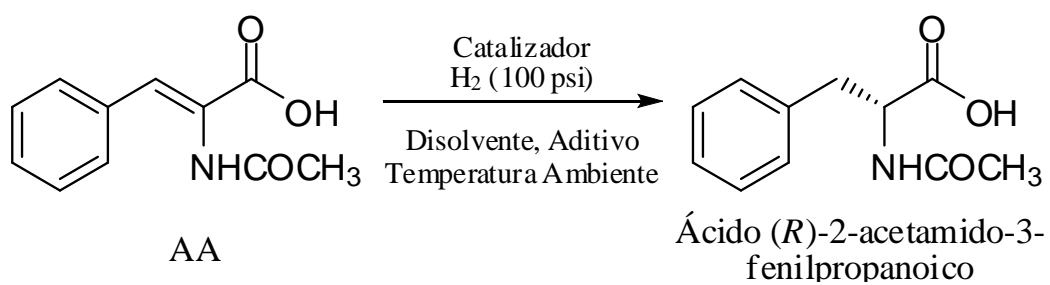


Figura 3.3 Reacción de hidrogenación asimétrica de ácido α -acetamidocinámico (AA).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la caracterización, experimentación y, análisis y discusión de los resultados de reacción. En primera instancia se muestran los resultados de la caracterización del ligante (*S*)-MAB ya que, como anteriormente se menciona, se hicieron modificaciones a la síntesis propuesta por Pérez y colaboradores.^[14] Posteriormente se presentan los resultados de RMN de ¹H que evidencian la formación de los complejos planteados ha utilizarse como catalizadores en la hidrogenación asimétrica de los sustratos proquirales elegidos para este estudio, en esta misma sección se presenta la energías mínimas de las geometrías de equilibrio obtenida en SPARTAN '04 de los complejos catalíticos. Para que por último se discutan los resultados obtenidos de las reacciones a través de los estudios cinéticos planteados y de un análisis detallado de la literatura, proponiendo un mecanismo de reacción general para las reacciones en estudio.

4.1 Síntesis de ligante MAB, evidencias ¹³C-RMN

Para evidenciar la formación de intermediarios claves, mostrados en la parte experimental, durante la síntesis del ligante (*S*)-MAB se recurrió a la RMN de ¹³C. Éste estudio se hace necesario debido a las modificaciones ya descritas de la síntesis planteada por Pérez y colaboradores,^[14] donde se encontraron detalles con ciertas condiciones de reacción.

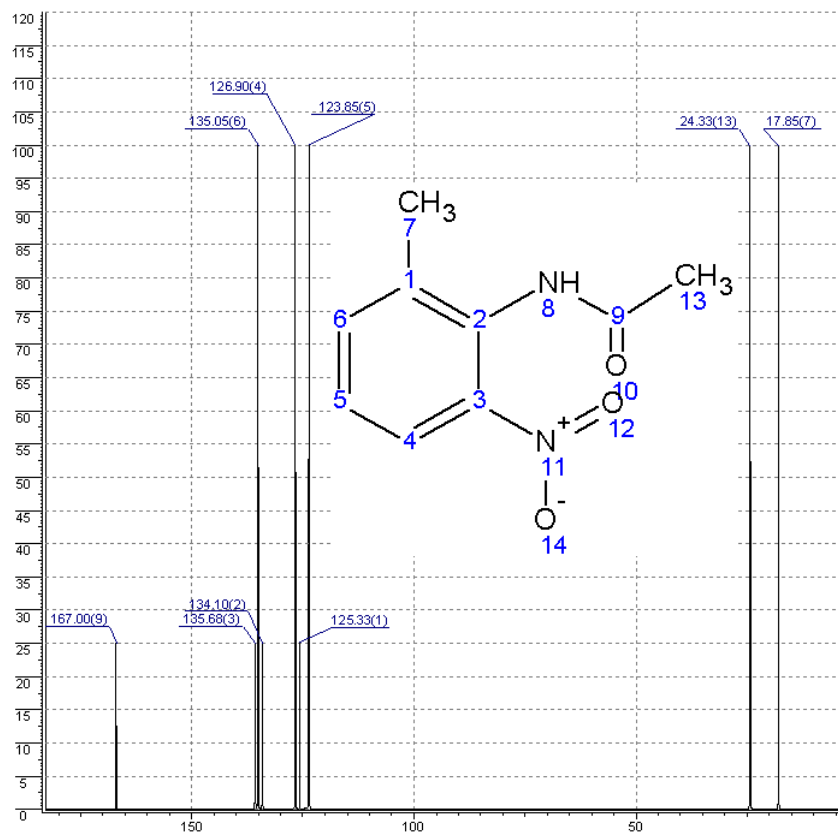
La Figura 4.1 muestra tanto la simulación en ACD/Labs (*a*) como el espectro de RMN de ¹³C (*b*) del 2-acetilamino-3-nitrotolueno, que es el primer compuesto a caracterizar, puesto que se puede aislar y es clave verificar que no contenga 2-acetilamino-5-nitrotolueno. De acuerdo a la molécula de interés y a la simulación hecha para esta muestra, notamos que debe haber nueve señales características: dos a campo alto correspondientes a los carbonos de los grupos metilo y siete señales a campo bajo correspondientes a los carbonos del anillo bencénico, ver asignaciones en la Tabla 4.1.

En la Tabla 4.1 notamos que la señal correspondiente al carbono 2 no aparece lo que hace suponer que éste carbono es accidentalmente equivalente al carbono 6, anulando así su señal. También cabe destacar que el espectro de RMN de ^{13}C del 2-acetilamino-3-nitrotolueno (Figura 4.1), solo presenta, a parte de las señales indicadas en la Tabla 4.1, la señal del cloroformo deuterado (~ 77 ppm) empleado para la disolución de la muestra. Por lo que, dentro del margen de error que tiene la espectroscopia de RMN, nuestro compuesto tiene la pureza satisfactoria para continuar con la síntesis del ligante quiral (*S*)-MAB.

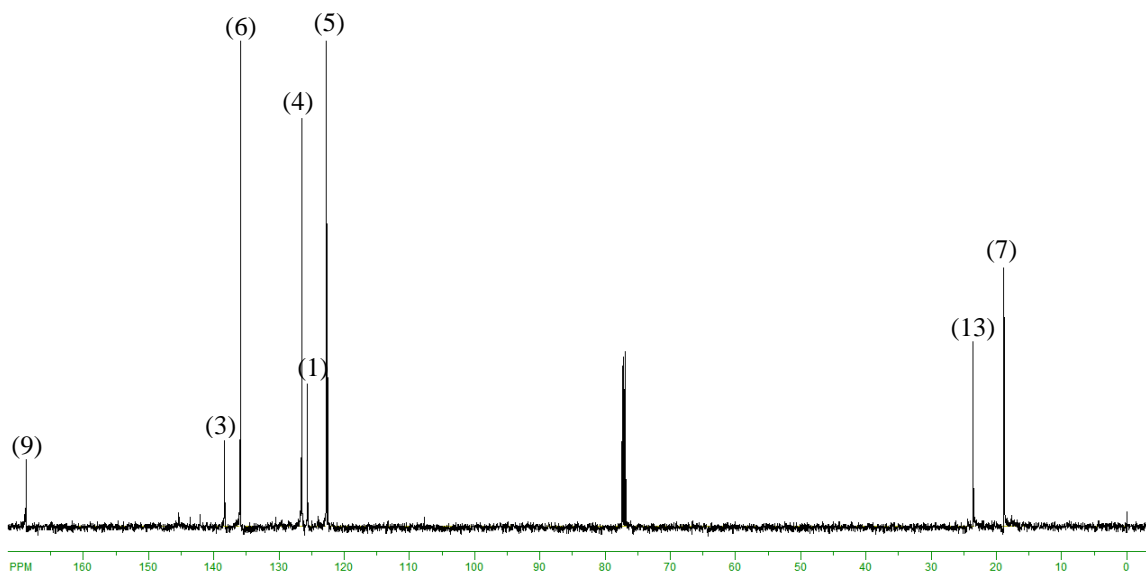
El siguiente paso de la síntesis del ligante (*S*)-MAB también se caracterizó por RMN de ^{13}C debido a que también se hizo cambios considerables en las condiciones de síntesis y por consecuencia se asegura que el producto obtenido sea el deseado. La Figura 4.2 presenta tanto la simulación en ACD/Labs como el espectro obtenido de RMN de ^{13}C del 2-amino-3-nitrotolueno. El espectro de acuerdo a la simulación, debe presentar siete señales: una a campo alto correspondiente al carbono del único grupo metilo y seis a campo bajo correspondientes a los carbonos aromáticos, ver asignación en la Tabla 4.2.

Al igual que el caso anterior, podemos notar en la Tabla 4.2 la ausencia de una señal, la correspondiente al carbono 6, la cual también se atreve a suponer que es accidentalmente equivalente a la del carbono 3. Estas suposiciones se pueden justificar más adelante al obtener el espectro de resonancia magnética para el ligante final el cual concuerda adecuadamente con la molécula deseada. Por último, también se puede apreciar significativamente el triplete alrededor de 77 ppm correspondiente al cloroformo deuterado empleado para la disolución de la muestra a analizar.

Los siguientes pasos se caracterizan en base al punto de fusión, ya que la metodología de síntesis se siguió de acuerdo a lo reportado por Pérez y colaboradores ^[14], llegando así hasta el ligante (*S*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil, cuyo espectro de RMN de ^1H se presenta en la Figura 4.3.



(a)



(b)

Figura 4.1 Espectrograma de RMN de ¹³C del 2-acetilamino-3-nitrotolueno; (a) simulación en ACD/Labs y (b) espectro real obtenido.

Carbono asignado	Desplazamiento, Simulación ACD/Labs (δ, ppm)	Desplazamiento Real (δ, ppm)
7	17.85	~19.0
13	24.33	~23.5
5	123.85	~122.5
1	125.33	~125.5
4	126.90	~126.5
2	134.10	-
6	135.05	~136.0
3	135.68	~138.0
9	167.00	~169.0

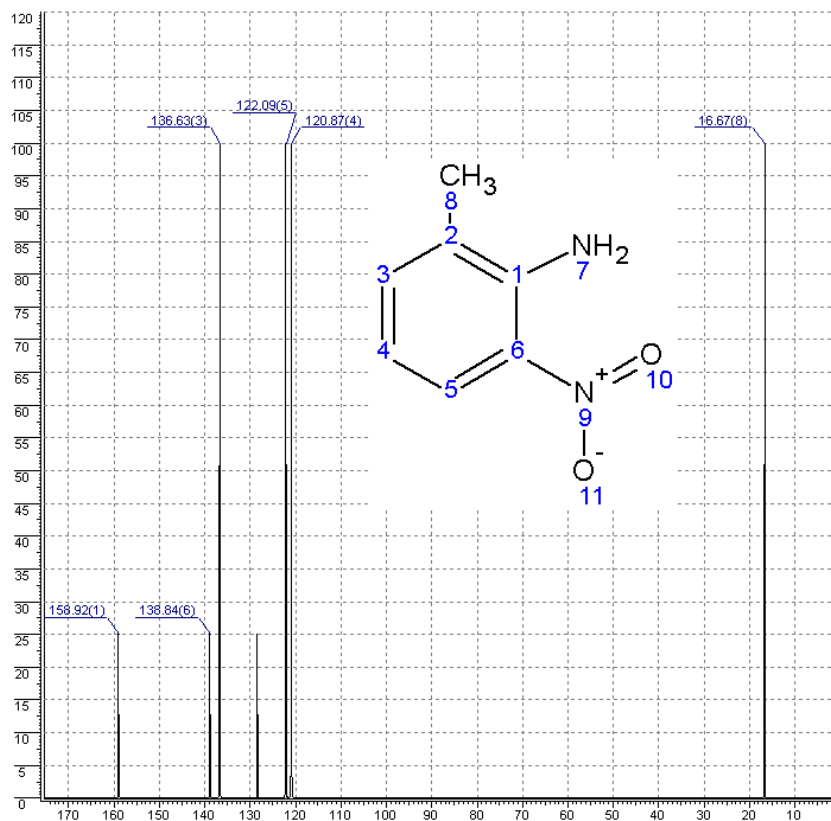
Tabla 4.1 Asignación de señales de RMN de ^{13}C a carbonos del 2-acetilamino-3-nitrotolueno (ver Figura 4.1).

Carbono asignado	Desplazamiento, Simulación ACD/Labs (δ, ppm)	Desplazamiento Real (δ, ppm)
8	16.67	~17.05
4	120.87	~116.0
5	122.09	~124.0
2	~128.5	~125.5
3	136.63	~136.0
6	138.84	-
1	158.92	~143.5

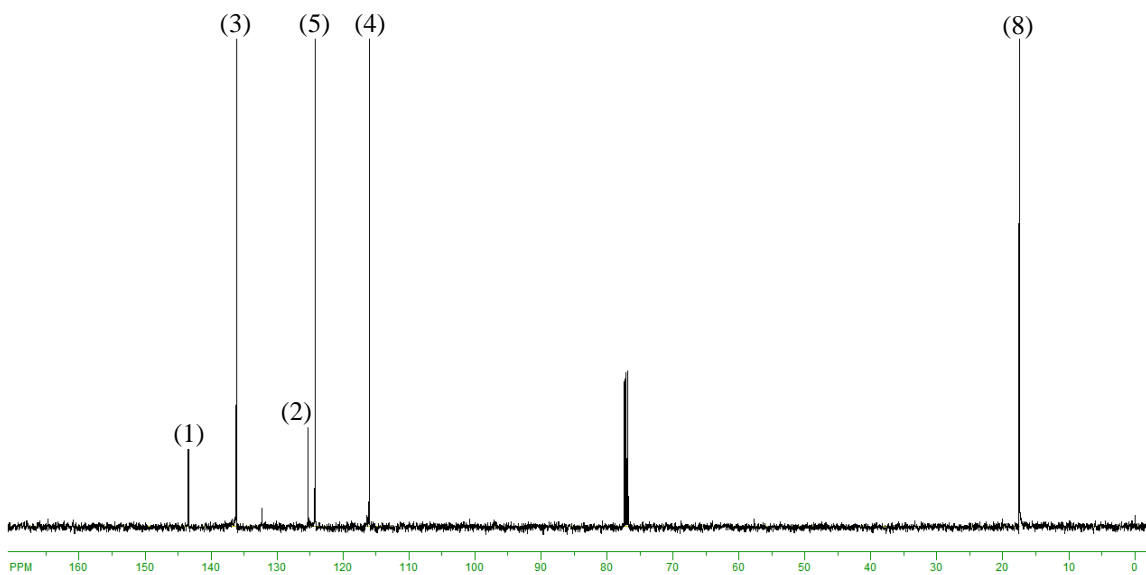
Tabla 4.2 Asignación de señales de RMN de ^{13}C a carbonos del 2-amino-3-nitrotolueno (ver Figura 4.2).

Hidrógeno asignado	Desplazamiento, Simulación ACD/Labs (δ, ppm)	Desplazamiento Real (δ, ppm)
14, 16	2.42	~1.95
15, 7	3.38	~3.38
6, 10	~6.45	~6.62
4, 12	6.78	~6.71
5, 11	7.25	~7.07

Tabla 4.3 Asignación de señales de RMN de ^1H a hidrógenos del ligante (*S*)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil ((*S*)-MAB) (ver Figura 4.3).

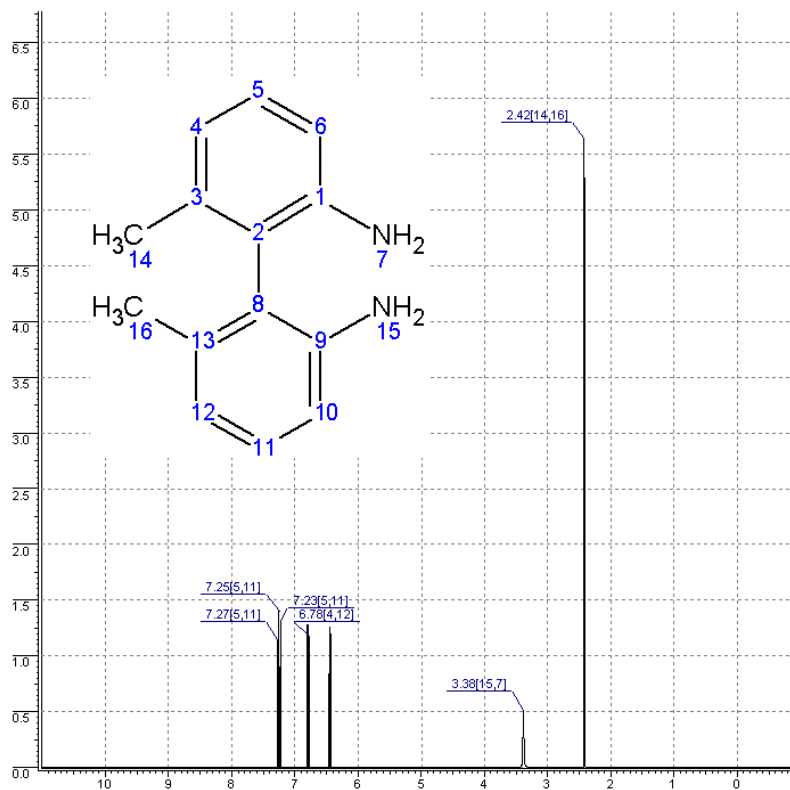


(a)

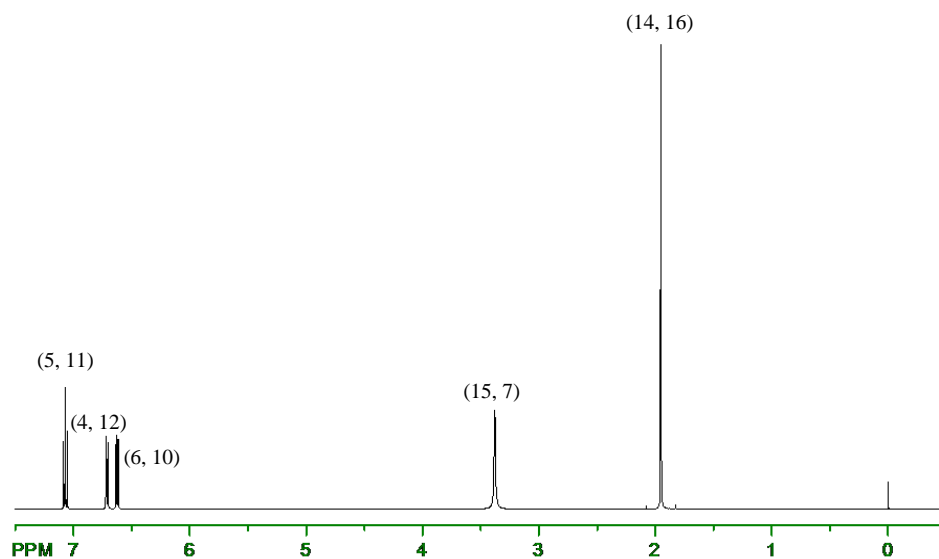


(b)

Figura 4.2 Espectrograma de RMN de ¹³C del 2-amino-3-nitrotolueno; (a) simulación en ACD/Labs y (b) espectro real obtenido.



(a)



(b)

Figura 4.3 Espectrograma de RMN de ^1H del ligante *(S)*-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil (*(S)*-MAB); (a) simulación en ACD/Labs y (b) espectro real obtenido.

El espectro del ligante (*S*)-MAB (Figura 4.3) muestra cinco señales características correspondientes a los hidrógenos equivalentes que contiene su molécula. Puesto que la molécula del ligante es simétrica notamos que los hidrógenos del anillo bencénico de la parte superior son química y magnéticamente equivalentes en RMN a los hidrógenos del anillo inferior, ver asignaciones correspondientes en la Tabla 4.3.

Es claro que la enantiopureza del ligante no se puede determinar por medio de RMN, es así que al producto obtenido de la resolución quirral se le determino su rotación óptica en un polarímetro (Perkin Elmer, mod. 341), para lo anterior se disolvió 1/2000 mol de ligante (*S*)-MAB en 1 cm³ de una solución acuosa 1 N de HCl y se lleva a 10 cm³ con agua destilada. La rotación óptica máxima alcanzada después de los procesos de recristalización fue de $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$, rotación aceptable comparada con la de literatura, $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$. [53]

4.2 Evidencia de formación de complejos de Pd por ¹H-RMN

A continuación se muestra los espectros de RMN de ¹H (Figuras 4.4 – 4.7) que evidencian la formación de los complejos entre el ligante quirral (*S*)-MAB y las distintas sales precursoras de paladio.

La Figura 4.4 muestra los espectros completos de los tres complejos de paladio utilizados para este estudio comparados con el ligante (*S*)-MAB. Se nota que todos los complejos de Pd tienen solamente cinco señales RMN de ¹H derivadas de los hidrógenos químicamente equivalentes de acuerdo a la asignación hecha ya previamente (ver Tabla 4.3), lo cual nos indica que no sufre modificación el ligante durante la formación de los compuestos de coordinación con las sales precursoras de paladio.

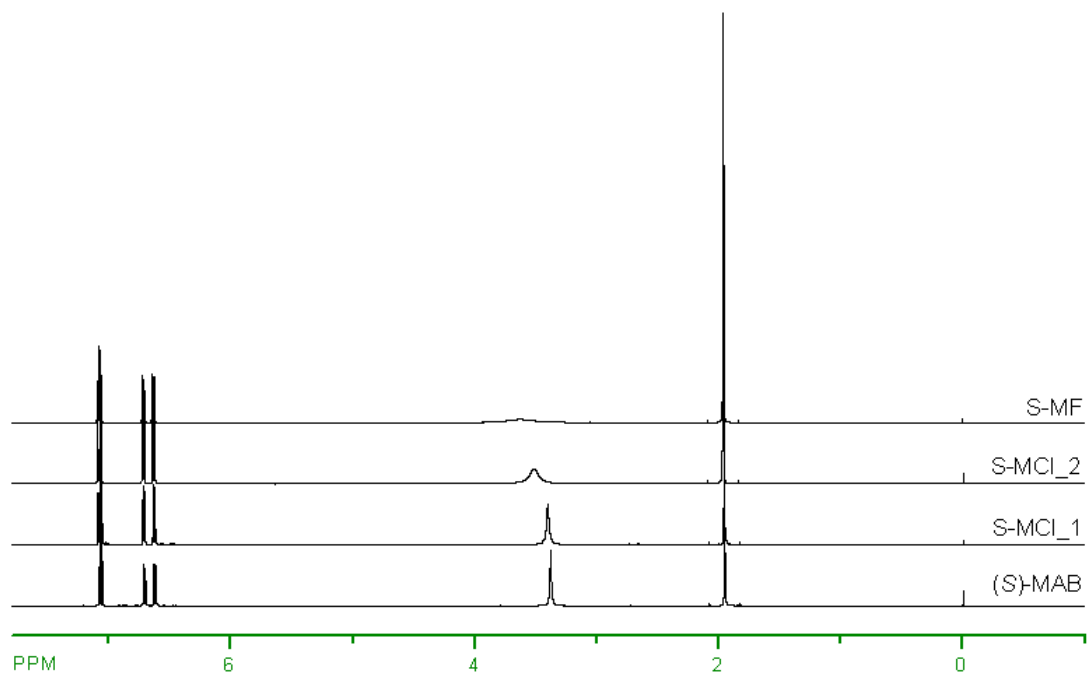


Figura 4.4 Comparativa de los espectrogramas de RMN de ^1H del ligante (S)-MAB y los compuestos de coordinación de paladio sintetizados.

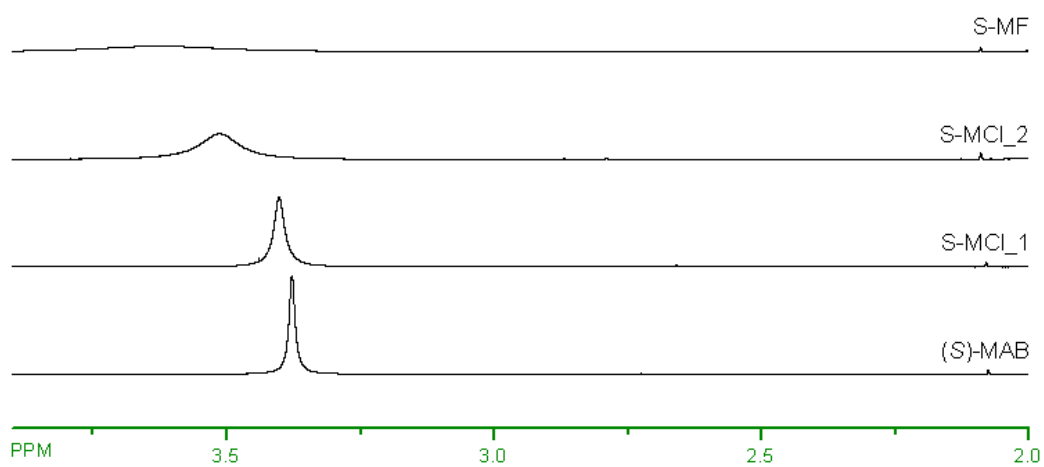


Figura 4.5 Ampliación a campo intermedio de los espectrogramas de RMN de ¹H del ligante (S)-MAB y los compuestos de coordinación de paladio sintetizados.

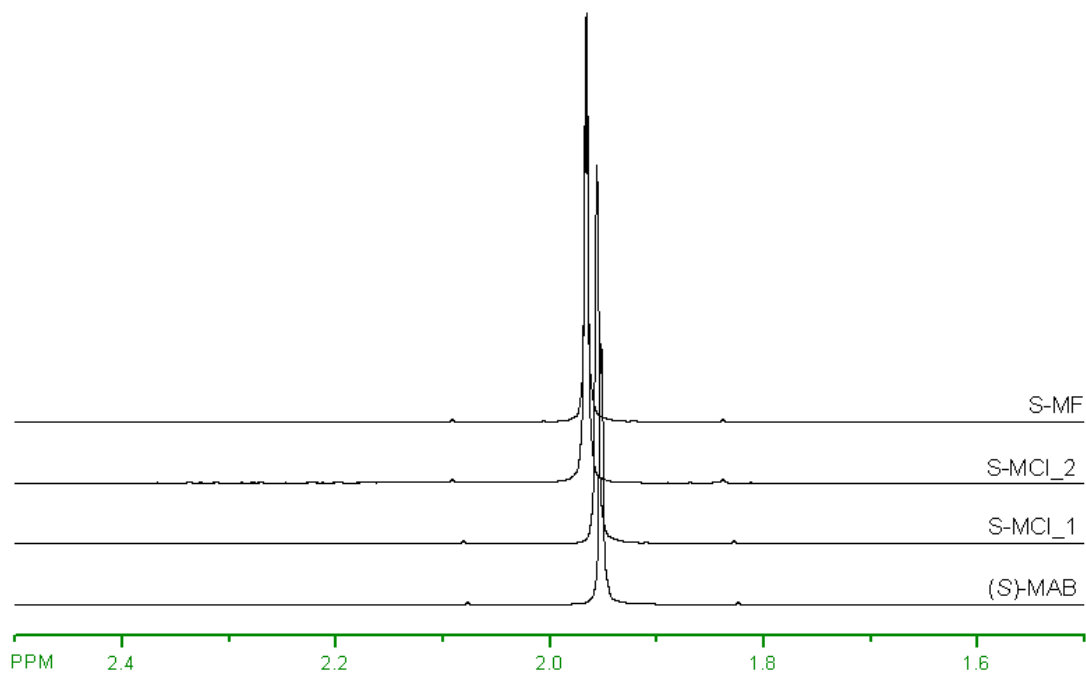


Figura 4.6 Ampliación a campo alto de los espectrogramas de RMN de ^1H del ligante (S)-MAB y los compuestos de coordinación de paladio sintetizados.

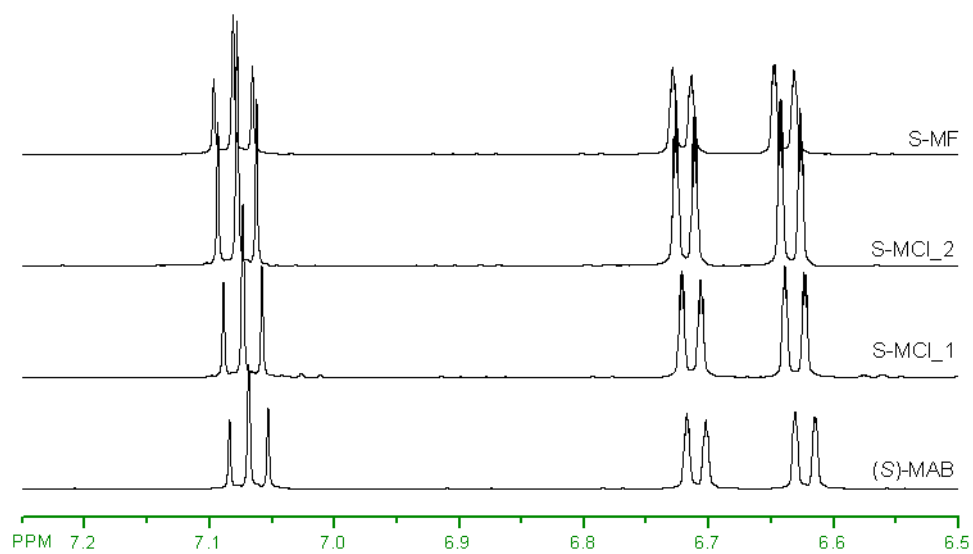


Figura 4.7 Ampliación a campo bajo de los espectrogramas de RMN de ^1H del ligante (S)-MAB y los compuestos de coordinación de paladio sintetizados.

Ligante y compuestos de coordinación	Desplazamiento (δ , ppm)				
	N-H ₂	C ² -H	C ³ -H	C ⁴ -H	C-H ₃
(<i>S</i>)-MAB	3.38	6.70	7.06	6.62	1.95
S-MCl_1	3.40	6.71	7.07	6.63	1.96
S-MCl_2	3.50	6.72	7.08	6.63	1.97
S-MF	3.62	6.72	7.09	6.64	1.97

Tabla 4.4 Señales RMN de ¹H para el ligante diamina, (*S*)-MAB, y los compuestos de coordinación de Pd-MAB.

La Figura 4.5 muestra una ampliación a campos intermedios de los espectros de RMN de ^1H mostrados en la Figura 4.4, donde se aprecia un desplazamiento de las señales hacia campo bajo comparados con el ligante (*S*)-MAB. Mismo efecto pero en menor cantidad se aprecia en campo alto y campo bajo de los espectros de RMN de ^1H , Figuras 4.6 y 4.7, respectivamente. Estos resultados se resumen en la Tabla 4.4.

Este desplazamiento hacia campo bajo de las señales está de acuerdo con el efecto de desapantallamiento de los núcleos de hidrógeno causado por la formación del enlace de los grupos amina con el paladio, de acuerdo a lo descrito por Milani y colaboradores. [55, 56] Es por ello también que el desplazamiento en los hidrógenos más alejados del enlace $\text{H}_2\text{N-Pd}$ es menos notable que el que sufren los hidrógenos del grupo amina, cuyo desapantallamiento es mayor. Cabe destacar, de acuerdo a los complejos de paladio formados (ver Figuras de los complejos empleados en la parte experimental), que no debe haber alguna otra señal ya que la parte opuesta al ligante quiral no contiene hidrógenos. Estas contribuciones obtenidas de los espectros de RMN de ^1H son consistentes con las estructuras esperadas de los complejos MAB-Pd.

Por otra parte, las simulaciones moleculares presentadas en las Figuras 4.8 – 4.12 nos permiten suponer la no formación de dímeros y más aún trímeros de los complejos catalíticos. La minimización de la energía de geometría de equilibrio nos indica una menor energía para el caso de los monómeros, lo cual nos hace suponer la preferencia energética a la formación de estas especies sobre los dímeros y trímeros. Estas simulaciones se hicieron por el método Semi-Empírico de minimización PM3 en SPARTA'04. Este método desprecia las interacciones de atracción electrón-núcleo y repulsión electrón-electrón, pero da una aproximación adecuada para moléculas orgánicas que incluyan metales de transición en su estructura molecular.

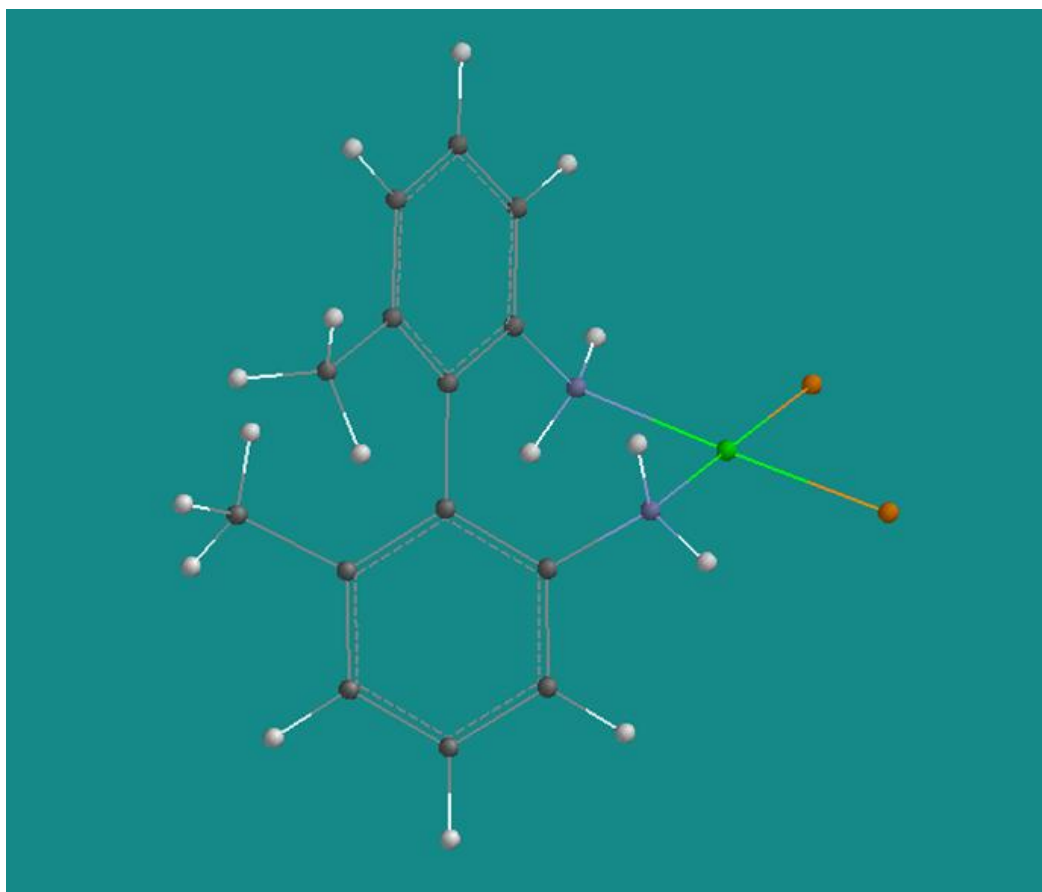


Figura 4.8 Complejo catalítico S-MCl₁ y ₂, E = -60.5372 kcal/mol.

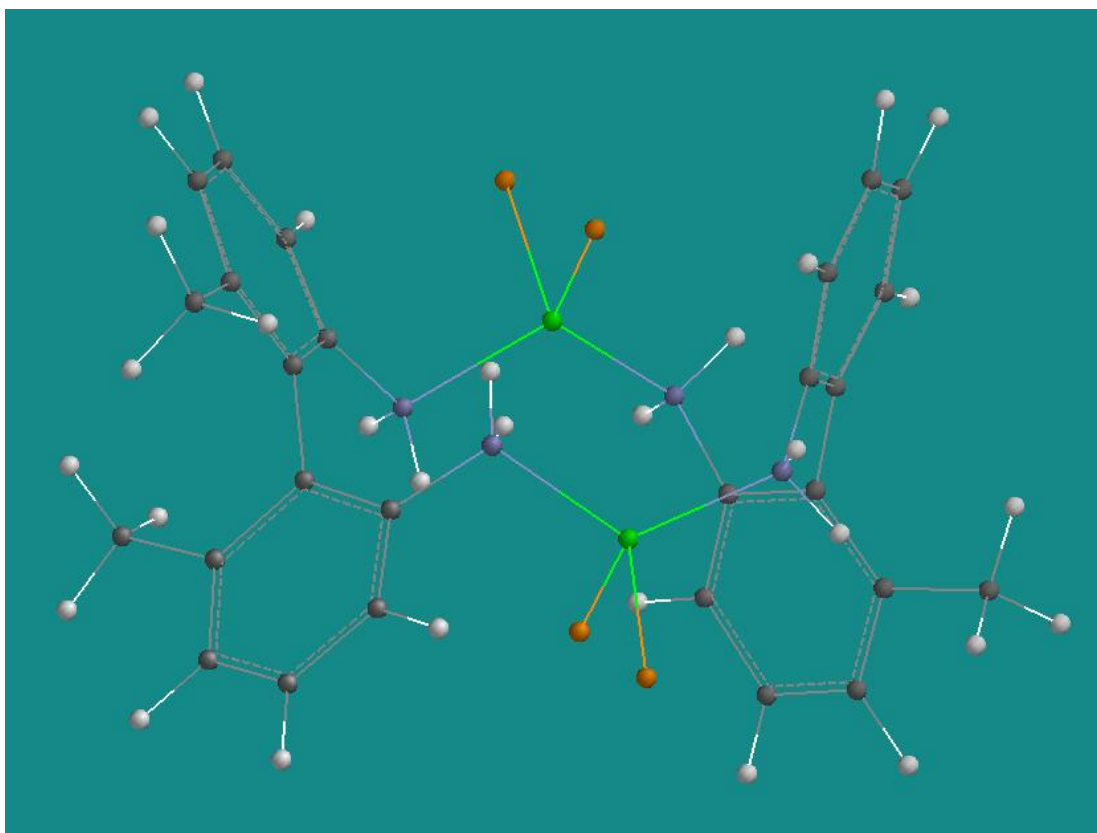


Figura 4.9 Posible dímero formado durante la síntesis de los complejos catalíticos S-MCl_1 y _2, E = 5.6525 kcal/mol.

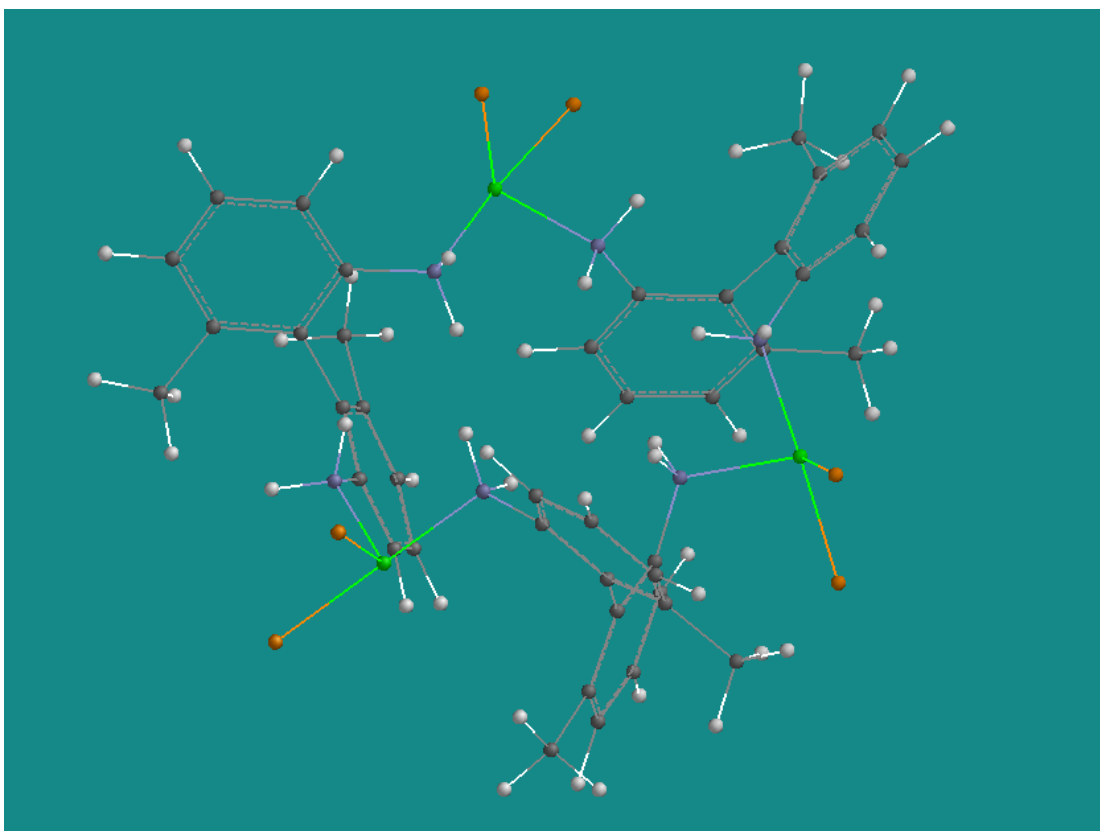


Figura 4.10 Posible trímero formado durante la síntesis de los complejos catalíticos S-MCl_1 y _2, E = 29.5294 kcal/mol.

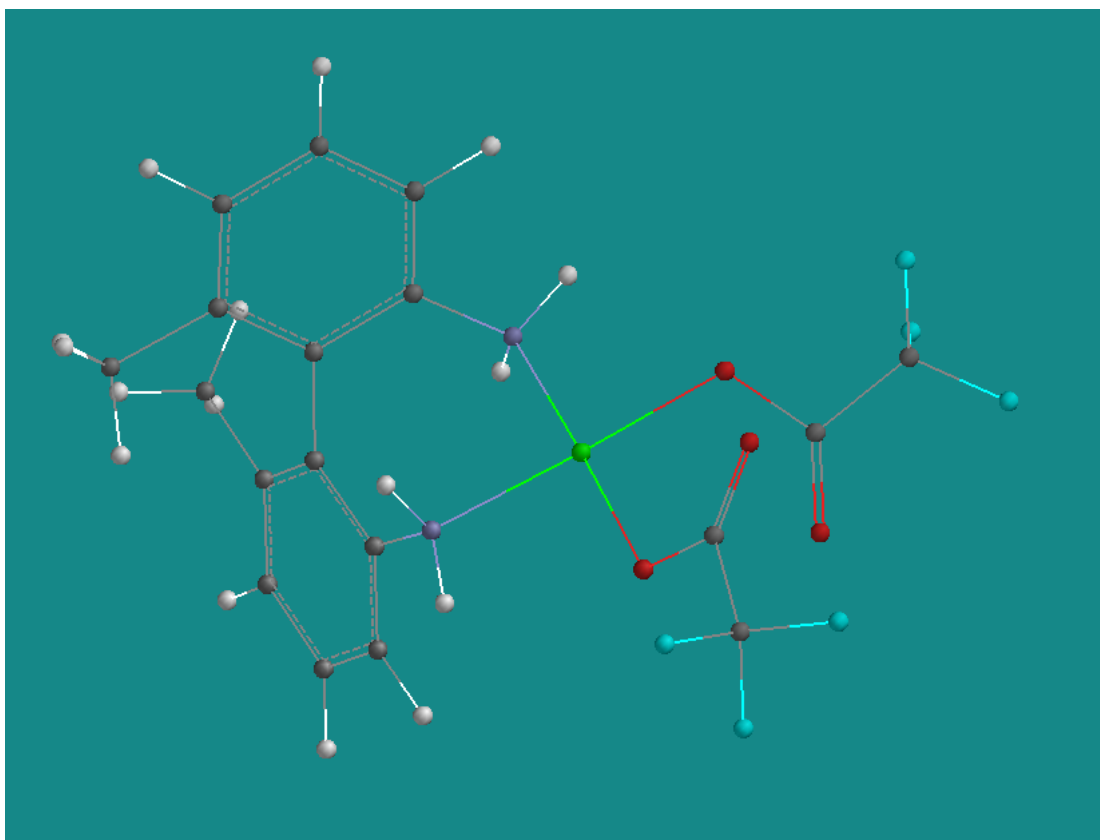


Figura 4.11 Complejo catalítico S-MF, $E = 75.2091$ kcal/mol.

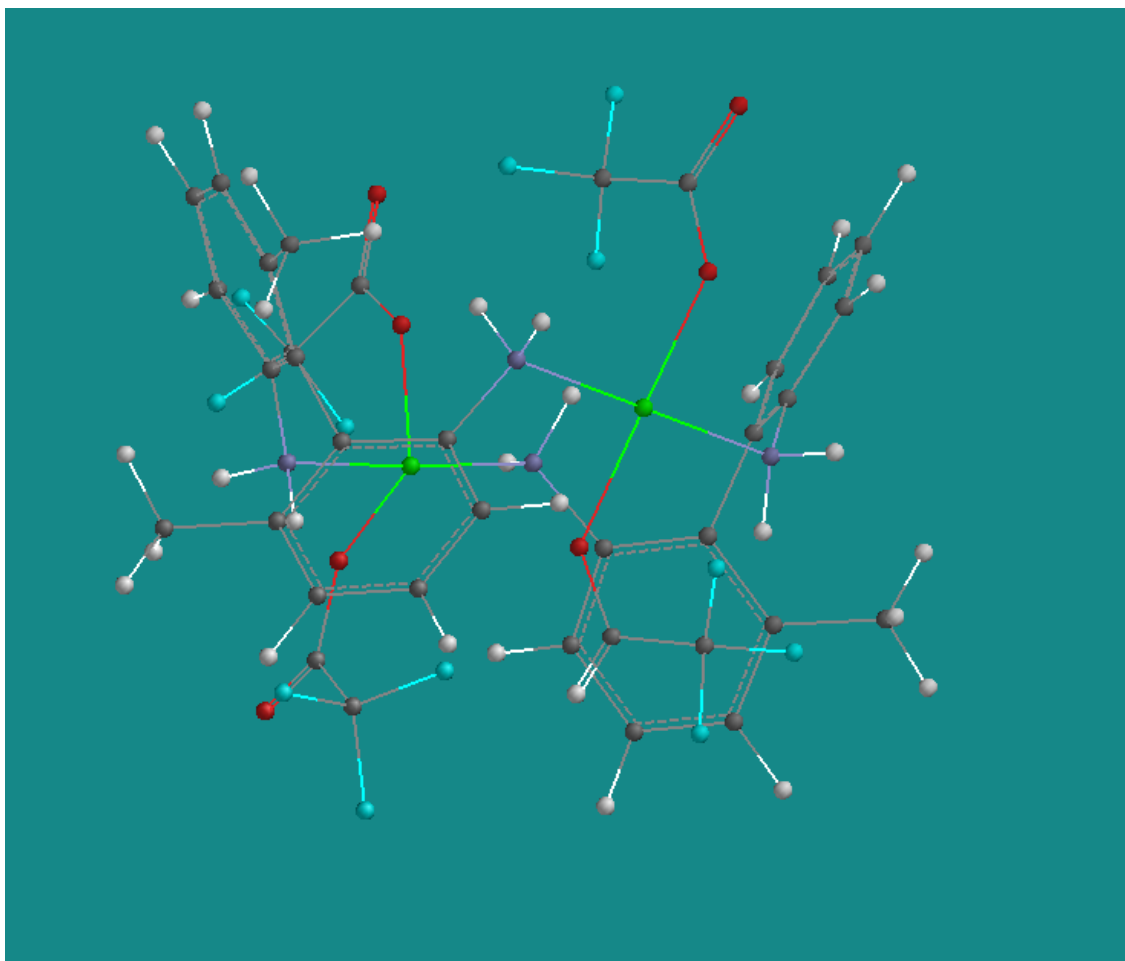


Figura 4.12 Posible dímero formado durante la síntesis del complejo catalítico S-MF, $E = 201.9916$ kcal/mol.

4.3 Hidrogenaciones asimétricas de substratos proquirales

Las Tablas 4.5 y 4.6 muestran los resultados obtenidos de las hidrogenaciones asimétricas de los ácidos itacónico (IA) y α -acetamidocinámico (AA), respectivamente, a las condiciones ya mencionadas con los catalizadores propuestos para este estudio, S-MCl_1, S-MCl_2 y S-MF, con y sin la adición de bencilamina (BA) usando metanol (MeOH) y 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) como medio de reacción. La relación sustrato/catalizador fue ajustada para permitir la adquisición de datos como función del tiempo de reacción que incluya el efecto de desactivación sin llegar a una conversión del 100%; ya que la mayoría de reportes en la literatura se refieren solo a datos de alta conversión donde comúnmente solo se toma la información al final de la reacción. Se piensa que si se incrementara la cantidad de catalizador cargado en el reactor utilizado en este estudio se alcanzaría conversiones altas, pero se perdería información importante. Las Figuras 4.13 – 4.18 muestran los resultados cinéticos de las reacciones de hidrogenación asimétrica de los substratos proquirales arriba mencionados, así como el exceso enantiomérico obtenido en cada caso.

Los ajustes cinéticos se hicieron con una ecuación que representa a una reacción de primer orden y desactivación de primer orden. ^[57] Los resultados de estos ajustes cinéticos y la ecuación empleada para ello se discutirán más adelante.

Todas las reacciones fueron 100% selectivas para el enlace C=C y los excesos enantioméricos (ee) permanecen prácticamente constante a lo largo de todas las reacciones (ver Tablas 4.5 – 4.6 y Figuras 4.13 – 4.18). El enantiómero (*R*) fue el predominante en todos los casos. Y también, para los tres complejos catalíticos la producción durante la hidrogenación del ácido itacónico fue mayor que la obtenida para el ácido α -acetamidocinámico, tanto con o sin bencilamina.

Catalizador	Disolvente ^a	Aditivo ^b	Conversión, % ^c	ee (R), % ^d
S-MCl_1	MeOH	-	42	8
S-MCl_1	TFE	-	23	0
S-MCl_1	MeOH	BA	42	13
S-MCl_2	MeOH	-	68	12
S-MCl_2	TFE	-	37	0
S-MCl_2	MeOH	BA	67	15
S-MF	MeOH	-	12	45
S-MF	TFE	-	62	51
S-MF	TFE	BA	61	56

Tabla 4.5 Resultados de la hidrogenación asimétrica del ácido itacónico.

Catalizador	Disolvente ^a	Aditivo ^b	Conversión, % ^c	ee (R), % ^d
S-MCl_1	MeOH	-	38	7
S-MCl_1	TFE	-	16	0
S-MCl_1	MeOH	BA	36	11
S-MCl_2	MeOH	-	62	6
S-MCl_2	TFE	-	30	0
S-MCl_2	MeOH	BA	60	13
S-MF	MeOH	-	9	38
S-MF	TFE	-	58	46
S-MF	TFE	BA	55	52

Tabla 4.6 Resultados de la hidrogenación asimétrica del ácido α -acetamidocinámico.

^aMeOH=Metanol, TFE=2,2,2-trifluoroetanol.

^bBA=Bencilamina.

$$^c \text{Conversión} = \frac{A_{E(R)} + A_{E(S)}}{A_{E(R)} + A_{E(S)} + A_{Sub}} \times 100,$$

donde:

A=Área de señales en cromatografía de gases,

E(R) = enantiómero (R),

E(S) = enantiómero (S)

Sub = sustrato proquiral.

$$^d ee(R) = \frac{A_{E(R)} - A_{E(S)}}{A_{E(R)} + A_{E(S)}} \times 100,$$

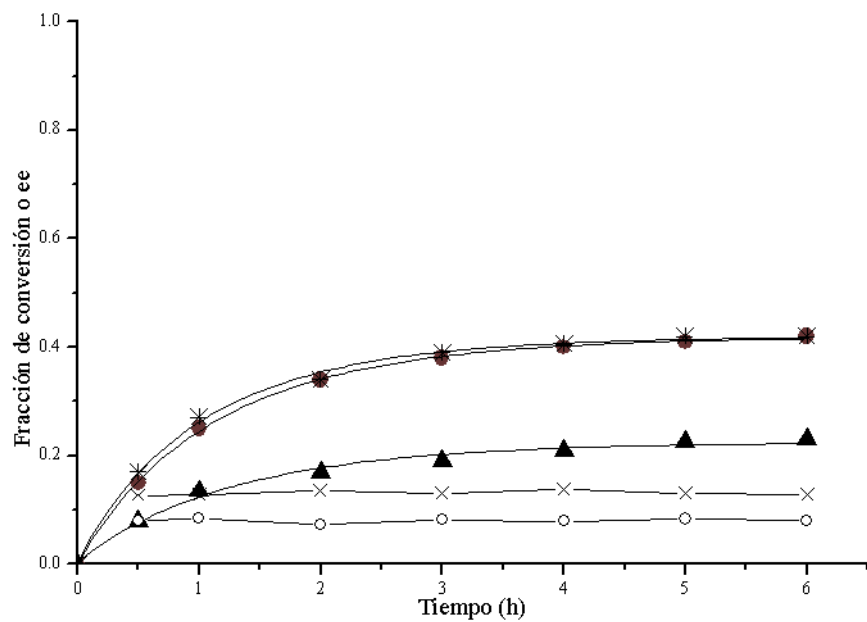


Figura 4.13 Hidrogenación catalítica de ácido itacónico con el complejo S-MCl₁.
 Fracciones de conversión en: (●) MeOH, (*) MeOH + BA, (▲) TFE;
 y exceso enantiomérico en: (○) MeOH, (×) MeOH + BA.

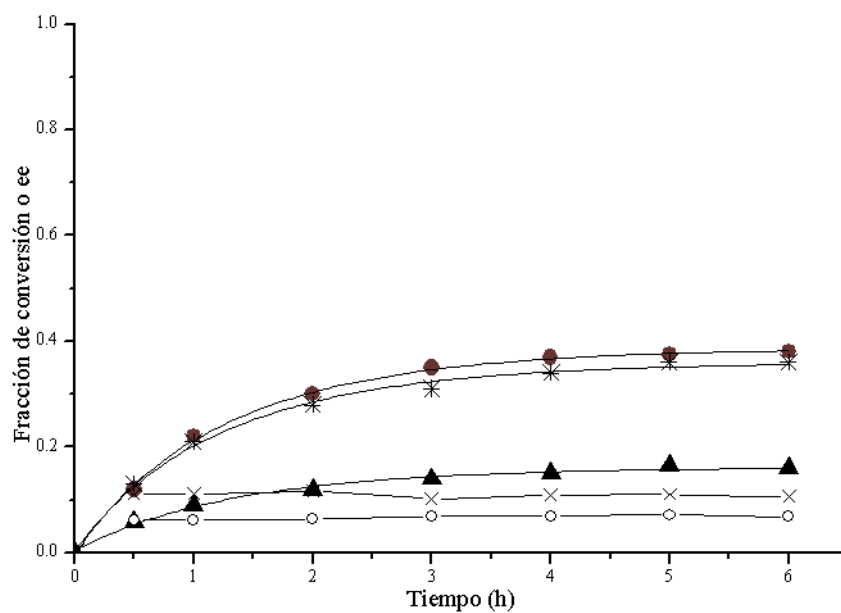


Figura 4.14 Hidrogenación catalítica de ácido acetamidocinámico con el complejo S-MCl₁.

Fraciones de conversión en: (●) MeOH, (*) MeOH + BA, (▲) TFE;
y exceso enantiomérico en: (○) MeOH, (×) MeOH + BA.

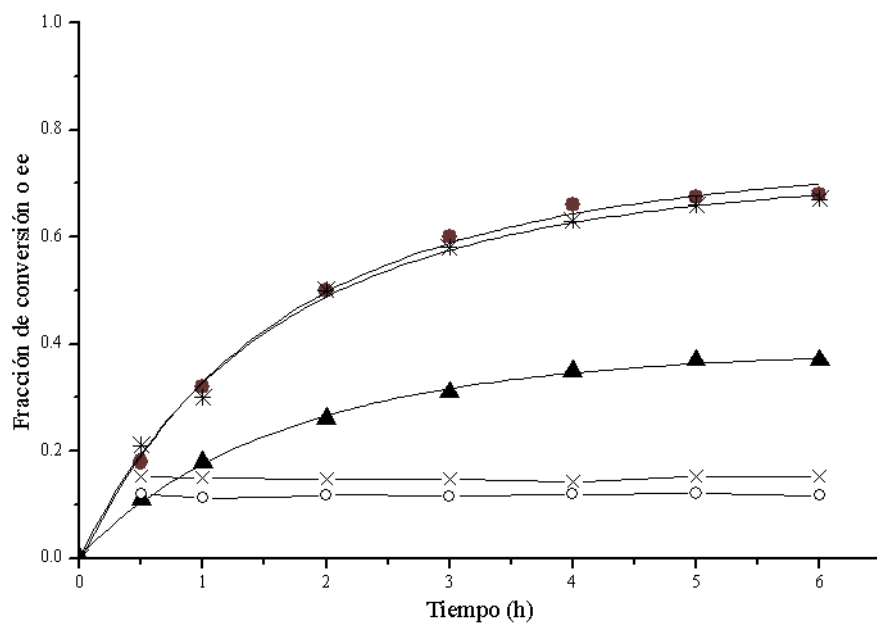


Figura 4.15 Hidrogenación catalítica de ácido itacónico con el complejo S-MCl₂.
 Fracciones de conversión en: (●) MeOH, (*) MeOH + BA, (▲) TFE;
 y exceso enantiomérico en: (○) MeOH, (×) MeOH + BA.

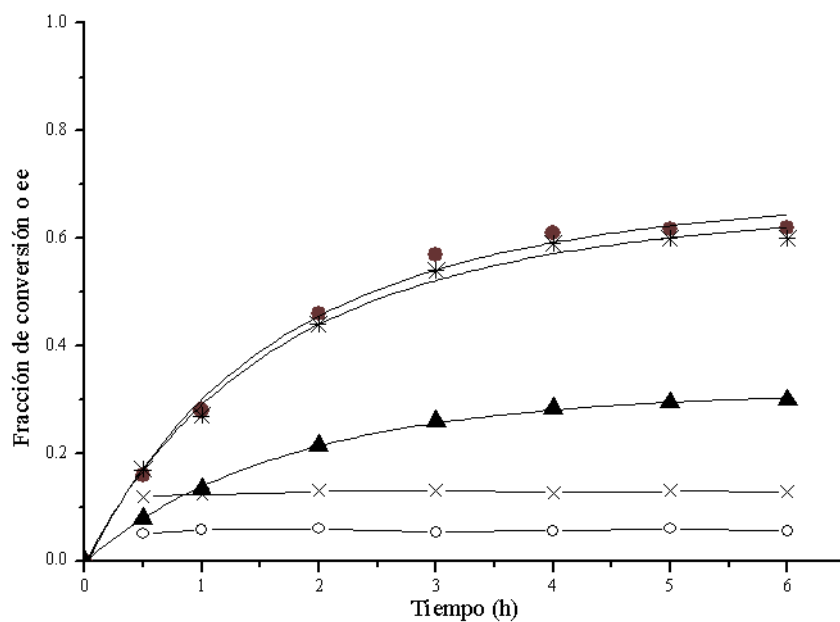


Figura 4.16 Hidrogenación catalítica de ácido acetamidocinámico con el complejo S-MCl₂.

Fraciones de conversión en: (●) MeOH, (*) MeOH + BA, (▲) TFE;
 y exceso enantiomérico en: (○) MeOH, (×) MeOH + BA.

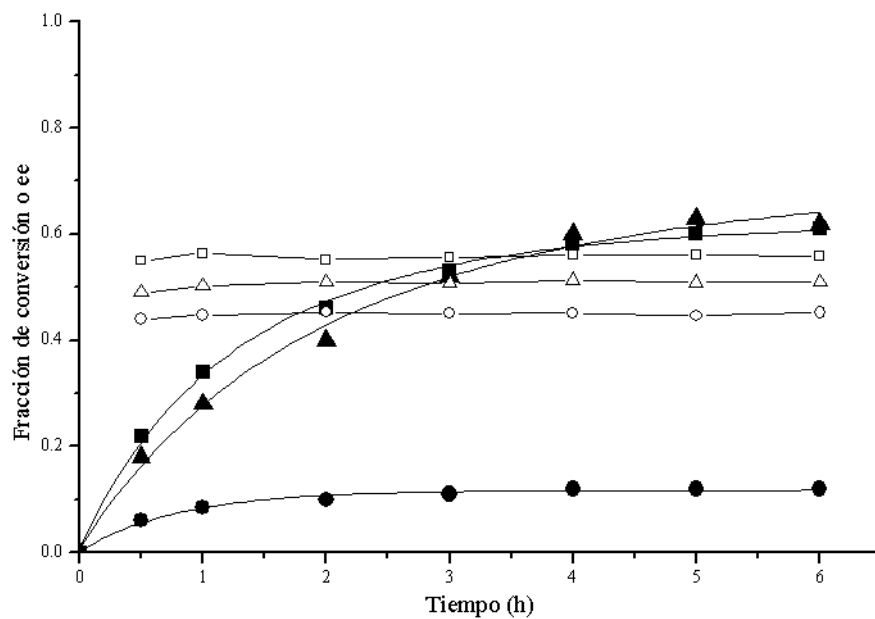


Figura 4.17 Hidrogenación catalítica de ácido itacónico con el complejo S-MF.
 Fracciones de conversión en: (▲) TFE, (■) TFE + BA, (●) MeOH;
 y exceso enantiomérico en: (△) TFE, (□) TFE + BA, (○) MeOH).

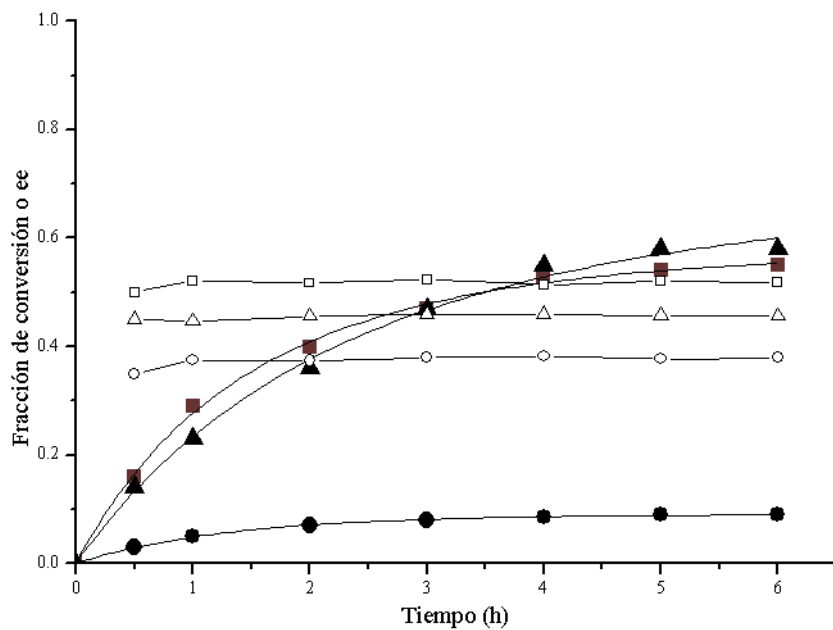


Figura 4.18 Hidrogenación catalítica de ácido acetamidocinámico con el complejo S-MF. (Fracciones de conversión en: (▲) TFE, (■) TFE + BA, (●) MeOH; y exceso enantiomérico en: (△) TFE, (□) TFE + BA, (○) MeOH).

Para iniciar la discusión primero se hará un análisis de los dos complejos similares, S-MCl_1 y S-MCl_2, y después se compara el mejor (que en todos los casos es el S-MCl_2) con el complejo sintetizado a partir de TFA-Pd, el S-MF.

La tendencia de los catalizadores S-MCl_1 y S-MCl_2 en cuanto a conversión se refiere es de una disminución de aproximadamente a la mitad cuando se cambia del disolvente MeOH al TFE. La conversión para ambos catalizadores es similar con o sin bencilamina (BA) como aditivo, sólo se nota una ligera mejoría en el ee de aproximadamente de 4 y 5 puntos porcentuales para los ácidos itacónico y α -acetamidocinámico, respectivamente.

Lo anterior basado en que la reacción entre el COD-Pd-Cl₂ y la (S)-MAB para formar el compuesto de coordinación S-MCl_1 (ver Figura del apartado 3.2.1) podría generar estructuras como la de la Figura 4.19. Como se puede apreciar esta estructura no es tetragonal plana alrededor del Paladio, por lo que el acceso a dicho metal para llevar a cabo la hidrogenación asimétrica luce más restringido, sobre todo si se busca atacar selectivamente para generar una cara enantiotópica que favorezca el exceso enantiomérico provocando, por consecuencia, que este sea menor con respecto al S-MCl_2.

Esta misma forma estructural, no tetragonal plana, cuando pretenda formar el paso intermediario 1C del esquema de reacción (Figura 4.21), se espera que pudiera generar un estado de mayor energía que desactivará el complejo catalítico por una descomposición parcial química, lo cual se refleja en un color gris más intenso de la mezcla de reacción al final de la hidrogenación para cuando se utiliza el complejo S-MCl_1 comparado con el S-MCl_2.

El compuesto de coordinación catalítico S-MCl_2 adquiere la forma tetragonal plana alrededor del Paladio (Figura 4.20). Arreglo en el que se ve favorecido el acceso al metal para generar una cara enantiotópica de manera preferencial más estable que se

reflejado en mayor exceso enantiomérico y menor desactivación del catalizador, con respecto al S-MCl_1.

La formación de las estructuras no tetragonal plana alrededor del Paladio para el catalizador S-MCl_1 y tetragonal plana para el catalizador S-MCl_2, la justificamos por el ancho que tienen las señales de RMN de la amina (~3.5 ppm, Figuras 4.4 y 4.5) para ambas moléculas (Figuras 4.19 y 4.20). Para el caso del catalizador S-MCl_1 (Figura 4.19) el ancho es menor con respecto que el catalizador S-MCl_2 (Figura 4.20), esto es debido a que en el primer caso la inversión de la amina (específicamente en el cambio de posición de los protones) genera posiciones a distancias muy similares de los demás núcleos que están alrededor de la amina, mientras que para el caso del S-MCl_2 si existe un acercamiento y alejamiento más marcado con respecto a los demás núcleos, efecto que se ve reflejado en un ensanchamiento en la señal RMN en cuestión.

Ahora para entender más a fondo las mejoras en función del disolvente, el sustrato, el aditivo y el complejo catalítico compararemos solo el catalizador S-MCl_2 con el S-MF.

Como ya mencionamos anteriormente, para todos los casos la conversión de AA es menor que para el IA, esta puede ser causada por restricciones estéricas puesto que la molécula del AA es de mayor tamaño que la del IA. Apreciamos también en las Tablas 4.5 – 4.8, y en las Figuras 4.13 – 4.16, que el uso de la bencilamina como aditivo favorece el exceso enantiomérico y la velocidad inicial en ambas reacciones (ver Tablas 4.7 – 4.8), en común acuerdo con los resultados de Szöllosi *et al.* ^[58] y Nitta ^[59]. De acuerdo a estos autores, la bencilamina facilita la descoordinación de los productos del catalizador por efectos de interacción entre el par electrónico antienlazante del Nitrógeno de la bencilamina y el Paladio del complejo catalítico (ver Figura 4.21, paso 1D → 1B, mecanismo de reacción adaptado a la hidrogenación asimétrica de los proquirales evaluados en este trabajo a partir del principio general de catálisis asimétrica propuesto por Noyori, Figura 2.6 ^[5] y Figura 4.22).

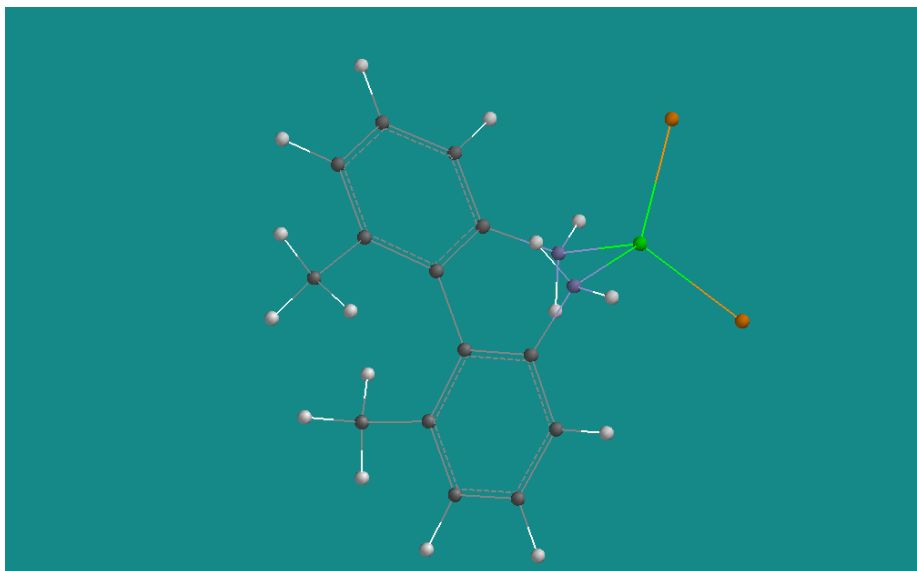


Figura 4.19 Posible arreglo espacial no tetragonal plano alrededor del metal Paladio para el compuesto de coordinación catalítico S-MCl₁.

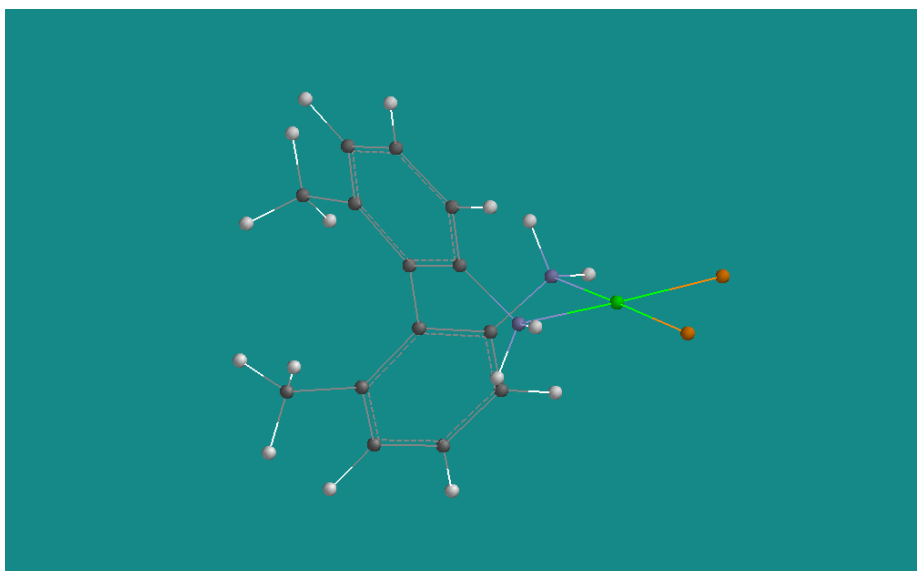


Figura 4.20 Posible arreglo espacial tetragonal plano alrededor del metal Paladio para el compuesto de coordinación catalítico S-MCl₂.

Por otra parte los complejos catalíticos se también se desactivan de manera distinta dependiendo del disolvente usado como medio de reacción. Para el caso del S-MCl_2 (Figura 4.15 y 4.16) el MeOH es el mejor disolvente. Sin embargo cuando se emplea S-MF (Figura 4.17 y 4.18) la reacción en TFE proporciona los mejores resultados. La desactivación es acompañada, de igual manera que ya se mencionó anteriormente, por la aparición de un precipitado gris oscuro, característico del paladio metálico.

El efecto disolvente observado con los distintos catalizadores empleados en este estudio puede ser asociado con la afinidad disolvente-centro metálico, y el remplazo de los ligantes -Cl y -OCOCF₃ en S-MCl_2 y S-MF, respectivamente, durante la formación de las especies catalíticas activas de Pd (ver Figura 4.21, paso 1A → 1B → 1C). La estabilidad de las especies activas depende del disolvente empleado, de acuerdo a Milani *et al.* [55, 56] En el caso de los resultados usando TFE, los valores más altos de ee obtenidos (Tabla 4.5 y 4.6) pueden ser debido por el tamaño mayor de las moléculas TFE en comparación con las de MeOH. Por lo que se cree que las especies activas de Pd formadas con TFE pueden tener mayor restricción estérica, llevando así a mayores ee junto con una ligera disminución en la actividad.

La hidrogenación de ambos substratos proquirales usando S-MCl_2 en TFE no tuvo éxito, dando un ee nulo y baja conversión (Tabla 4.5 y 4.6). Esto es aparentemente causado por la inestabilidad de las especies activas en TFE, conduciendo a una fácil descoordinación del ligante quiral, (S)-MAB, y por consecuencia perdida de actividad y de inducción quiral. En el caso de los complejos S-MF en MeOH existe también una pobre estabilidad de las especies activas, pero en este caso la desactivación parece derivarse de la descoordinación del ligante -OCOCF₃, ya que existe una baja conversión pero con ee de 45 y 38 % para el IA y AA, respectivamente, usando el complejo S-MCl_2.

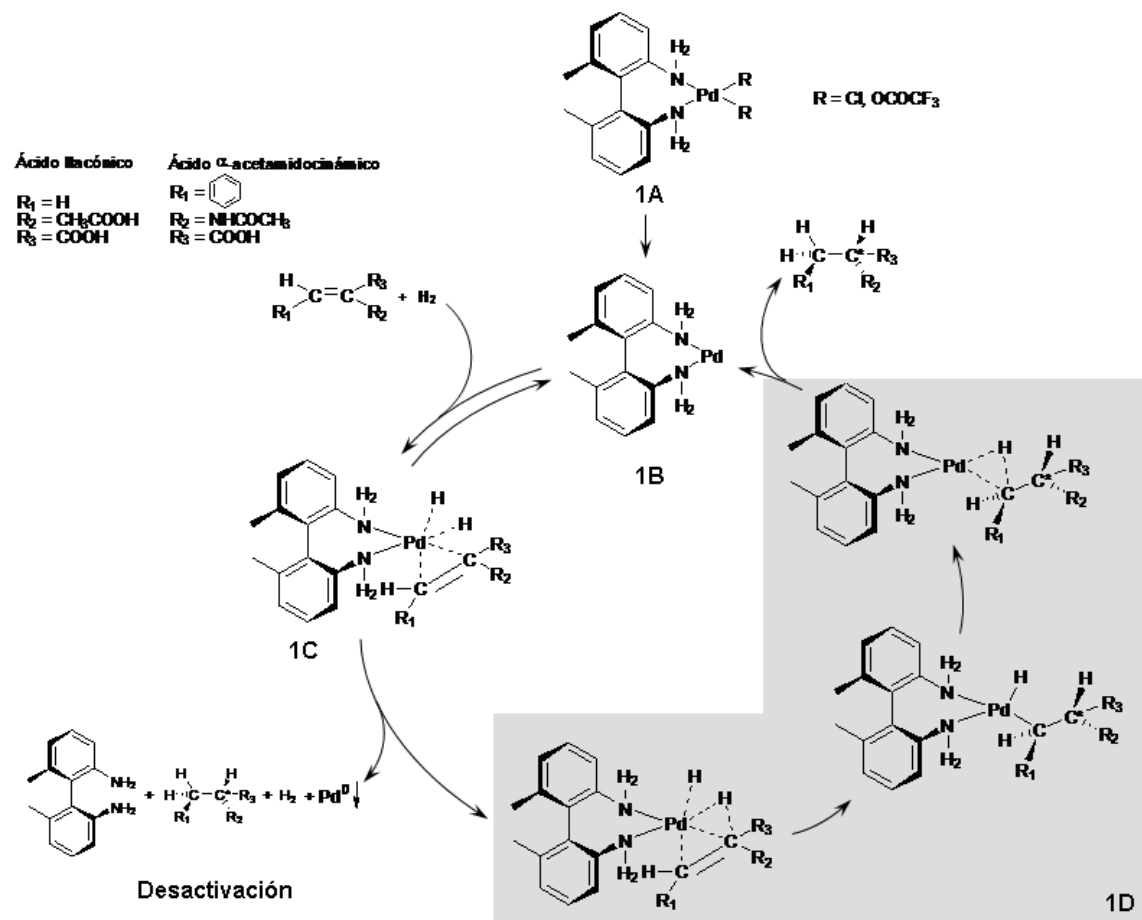


Figura 4.21 Mecanismo de reacción propuesto a partir del principio general de catálisis asimétrica propuesto por Noyori ^[5], para la hidrogenación asimétrica de los sustratos proquirales (ácido itacónico y ácido α -acetamidocinámico).

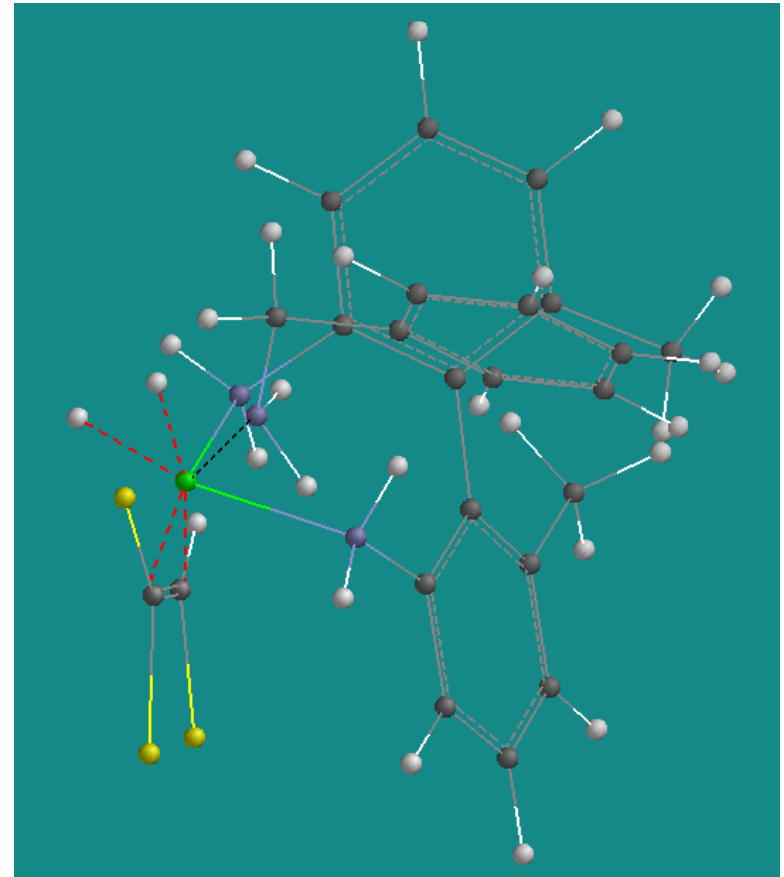
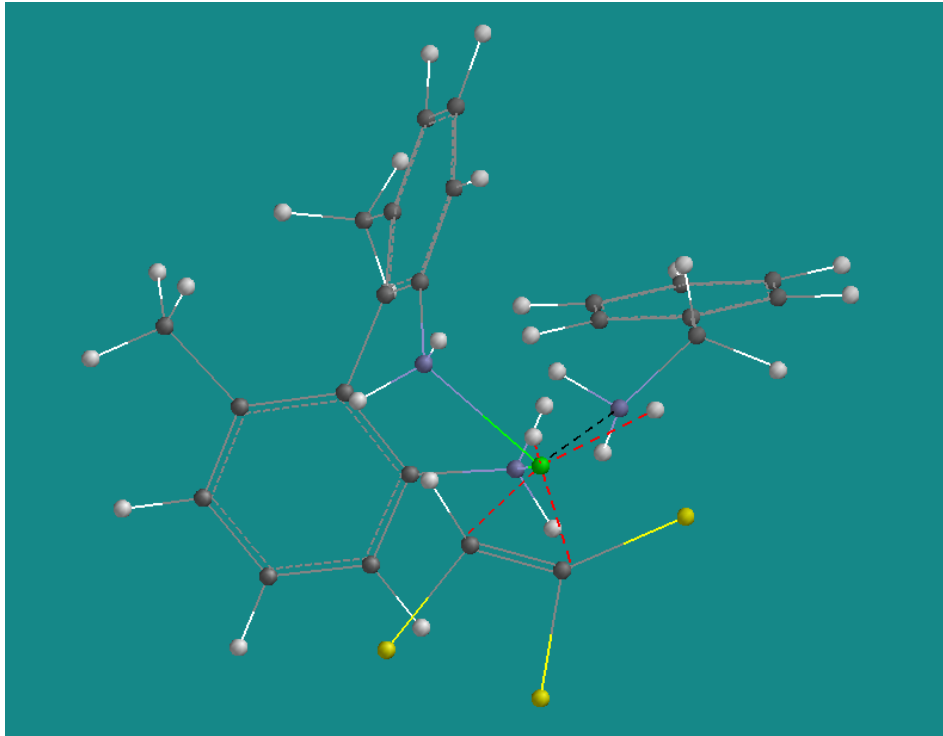


Figura 4.22 Posible efecto estérico provocado por la Bencilamina usada como aditivo, visto desde dos ángulos distintos.

4.4 Ajuste cinético de hidrogenaciones asimétricas

Como ya se mencionó anteriormente, los ajustes cinéticos para todas las reacciones se hicieron usando una ecuación que representa a una reacción de primer orden y desactivación de primer orden, y se muestra a continuación. ^[57]

El reactor de hidrogenación trabaja por lotes; por lo que para un reactor batch, una reacción de primer orden (1) y una desactivación de primer orden (2), usamos:

$$-r_A' = k' C_A a \quad (1)$$

$$-\frac{da}{dt} = k_d a \quad (2)$$

donde, C_A es la concentración del substrato proquiral (IA o AA), k' es lo constante de velocidad de reacción, a es la actividad del catalizador, k_d es la constante de desactivación y t el tiempo de reacción. Para este caso hacemos notar que el hidrogeno esta en exceso en la reacción por lo que la variación de su concentración a lo largo del tiempo es despreciable comparada con la del substrato proquiral.

Por otro lado, expresamos r_A' para nuestro sistema con una carga de catalizador (complejo metálico) W y una carga de fluido (medio de reacción) V . Y aplicando (1) en la expresión generada tenemos que:

$$-\frac{dC_A}{dt} = \frac{W}{V} \left(-\frac{1}{W} \frac{dNA}{dt} \right) = \frac{W}{V} (-r_A') = \frac{W}{V} k' C_A a \quad (3)$$

Las ecuaciones (2) y (3) son las representativas de nuestro estudio y con ellas se hará el siguiente tratamiento.

Resolviendo la ecuación (2) asumiendo que al inicio de la hidrogenación la actividad del catalizador es total, en otras palabras no ha comenzado su desactivación, es decir que a $t = 0$, $a = 1$, obtenemos:

$$a = \exp(-k_d t) \quad (4)$$

Sustituimos (4) en (3) y obtenemos

$$-\frac{dC_A}{dt} = \frac{W}{V} k' C_A \exp(-k_d t) \quad (5)$$

resolvemos (5) y aplicamos la condición límite en que a $t = 0$, $C_A = C_{A0}$.

$$\frac{C_{A0}}{C_A} = \exp\left\{\frac{Wk'}{Vk_d} [1 - \exp(-k_d t)]\right\} \quad (6)$$

donde, W es la carga de catalizador (mol) y V es la cantidad del medio de reacción empleado (mL). Para tiempos muy largos $C_{A0} = C_{A\infty}$ y la expresión (6) se reduce a:

$$\frac{C_{A\infty}}{C_A} = \exp\left(\frac{Wk'}{Vk_d}\right) \quad (7)$$

dividimos la expresión (6) entre (7) y obtenemos

$$\frac{C_{A\infty}}{C_A} = \exp\left(\frac{Wk'}{Vk_d} \exp(-k_d t)\right) \quad (8)$$

Ahora, si definimos x_A como la conversión de substrato proquiral A, tenemos que:

$$x_A = 1 - \frac{C_A}{C_{A0}} \therefore C_A = (1 - x_A)C_{A0} \quad (9)$$

del mismo modo

$$C_{A\infty} = (1 - x_{A\infty})C_{A0} \quad (10)$$

dividimos (10) entre (9) y la sustituimos en (8)

$$\frac{1 - x_{A\infty}}{1 - x_A} = \exp\left[-\frac{Wk'}{Vk_d} \exp(-k_d t)\right] \quad (11)$$

resolvemos (11) para x_A y llegamos a

$$x_A = 1 - \left\{ (1 - x_{A\infty}) \exp\left[\frac{Wk'}{Vk_d} \exp(-k_d t)\right] \right\} \quad (12)$$

La ecuación (12) resuelve la conversión del sustrato proquiral A (x_A) en función del tiempo t . Para este ajuste podemos expresar la ecuación con tres parámetros como sigue:

$$x_A = 1 - \{(1 - P1) \exp[P2 \exp(-P3t)]\} \quad (13)$$

donde:

$P1 \rightarrow x_A$, conversión a tiempos largos,

$P2 \rightarrow \frac{W k'}{V k_d}$, producto de las relaciones de la carga del catalizador y carga del medio de reacción, y las constantes de velocidad de reacción y de desactivación,

$P3 \rightarrow k_d$, constante de velocidad de desactivación.

El ajuste de los datos cinéticos experimentales, ya mostrado en las Figuras 4.8-4.13, arroja los parámetros mostrados en las Tablas 4.7 (ácido itacónico) y 4.8 (ácido α -acetamidocinámico). En estas tablas también se presentan los datos del TOF (frecuencia de conversiones, *Turn Over Frequency*) para cada reacción, calculado de la siguiente manera:

$$TOF = \left(\frac{W}{V} \frac{k'}{k_d} \right) \cdot k_d \cdot \left(\frac{N_{substrato}}{N_{catalizador}} \right) \quad (14)$$

Como podremos apreciar en la sección 3.4 para todas las hidrogenaciones hechas en este trabajo la relación molar substrato:catalizador es igual a 200 por lo que la ecuación (14) la podemos expresar en función de los parámetros de ajuste arriba descritos como sigue:

$$TOF = P1 \cdot P2 \cdot 200 \quad (15)$$

donde las unidades del TOF son moles_{substrato}/(moles_{catalizador} · h).

En los datos mostrados en las Tablas 4.7 y 4.8 notamos como, para el caso del catalizador S-MCl_2 la constante de desactivación es mayor cuando se utiliza TFE como medio de reacción, lo cual concuerda con sus bajas conversiones y con el TOF. Una misma tendencia se aprecia cuando se usa el catalizador S-MF teniendo el MeOH como medio de reacción y que también se refleja en sus bajas conversiones e igual bajo TOF. Se puede apreciar también, por medio de la k_d , para todos los casos, que el uso de la Bencilamina, que sí efectivamente favorece al ee también favorece a la desactivación del catalizador, esto puede deberse a su característica nucleofílica, promoviendo así la descoordinación del ligante quiral del centro metálico (Pd).

Catalizador	Disolvente ^a / Volumen, V (mL)	Conversión (%)	W (mol)	ee (%)	P1 (x_A)	P2 $\left(\frac{W k'}{V k_d}\right)$	P3 (k_d)	(W/V)k'	TOF ^b	$k' \cdot 10^{-5}$ (mL _{solv} /mol _{cat} h)	R ²	Vel. Inicial ^c (mmol/mL·h)
S-MCl_1	MeOH/15	42	0.00005648	8	0.4196	0.5441	0.7273	0.3957	79.15	1.051	0.99941	0.200
S-MCl_1	MeOH+BA/15	42	0.00005135	13	0.4197	0.5417	0.8092	0.4383	87.66	1.280	0.99706	0.226
S-MCl_1	TFE/15	23	0.00001027	0	0.2250	0.2505	0.7154	0.1792	35.85	2.618	0.98606	0.106
S-MCl_2	MeOH/15	68	0.00005135	12	0.7446	1.3737	0.3524	0.4841	96.83	1.414	0.99670	0.240
S-MCl_2	MeOH+BA/15	67	0.00005135	15	0.7188	1.2680	0.3742	0.4745	94.90	1.386	0.99596	0.280
S-MCl_2	TFE/15	37	0.00001027	0	0.3897	0.4899	0.4894	0.2398	47.95	3.502	0.99757	0.146
S-MF	MeOH/15	12	0.00007332	45	0.1176	0.1232	1.1926	0.1470	29.39	0.301	0.98561	0.080
S-MF	TFE/75	62	0.00007332	51	0.7047	1.2125	0.3042	0.3689	73.77	3.773	0.99132	0.240
S-MF	TFE+BA/15	61	0.00001466	56	0.6213	0.9644	0.5360	0.5169	103.39	5.289	0.99765	0.293

Tabla 4.7 Parámetros de ajuste cinético de la hidrogenación asimétrica del ácido itacónico.

^aMeOH=Metanol, TFE=2,2,2-trifluoroetanol y BA=Bencilamina.

^bTOF [=] mol_{substrato}/(mol_{cat} · h). V = Volumen del disolvente. W = Carga de catalizador.

^cSi $C_A = C_{A0}(1 - x_A)$ y $Vel_{.INICIAL} = -(C_A - C_{A0})/t$, entonces $Vel_{.INICIAL} = (C_{A0}x_A)/t$

Catalizador	Disolvente ^a / Volumen, V (mL)	Conversión (%)	W (mol)	ee (%)	P1 (x_A)	P2 $\left(\frac{W k'}{V k_d}\right)$	P3 (k_d)	(W/V)k'	TOF ^b	$k' \cdot 10^{-5}$ (mL _{solv} /mol _{cat} h)	R ²	Vel. Inicial ^c (mmol/mL·h)
S-MCl_1	MeOH/15	38	0.00005135	7	0.3877	0.4933	0.6730	0.3320	66.41	0.970	0.99802	0.160
S-MCl_1	MeOH+BA/15	36	0.00004878	11	0.3602	0.4425	0.6936	0.3069	61.38	0.944	0.99482	0.173
S-MCl_1	TFE/15	16	0.00001027	0	0.1619	0.1726	0.7036	0.1215	24.30	1.774	0.98917	0.080
S-MCl_2	MeOH/15	62	0.00005135	6	0.6827	1.1606	0.3831	0.4447	88.93	1.298	0.99151	0.213
S-MCl_2	MeOH+BA/15	60	0.00005135	13	0.6577	1.0779	0.3916	0.4222	84.43	1.233	0.99410	0.226
S-MCl_2	TFE/15	30	0.00001027	0	0.3171	0.3830	0.5024	0.1924	38.49	2.811	0.99887	0.106
S-MF	MeOH/15	9	0.00007332	38	0.0905	0.0943	0.7426	0.0700	14.00	0.143	0.99842	0.040
S-MF	TFE/15	58	0.00001466	46	0.6845	1.1533	0.2631	0.3035	60.70	3.105	0.99458	0.186
S-MF	TFE+BA/15	55	0.00001466	52	0.5746	0.8548	0.4776	0.4082	81.65	4.177	0.99742	0.213

Tabla 4.8 Parámetros de ajuste cinético de la hidrogenación asimétrica del ácido α -acetamidocinámico.

^aMeOH=Metanol, TFE=2,2,2-trifluoroetanol y BA=Bencilamina.

^bTOF [=] mol_{substrato}/(mol_{cat} · h). V = Volumen del disolvente. W = Carga de catalizador.

^cSi $C_A = C_{A0}(1 - x_A)$ y $Vel_{.INICIAL} = -(C_A - C_{A0})/t$, entonces $Vel_{.INICIAL} = (C_{A0}x_A)/t$

Para el caso de los complejos S-MCl_1 y S-MCl_2, y como podemos ver en las Tablas 4.7 y 4.8, el segundo complejo presenta mejores resultados de conversión y una k_d menor, esto puede ser debido a que el precursor del catalizador tiene un mejor grupo saliente (acetonitrilo), comparado con el 1,5-ciclooctadieno, lo cual repercute en la formación de un complejo mayoritariamente estable y que se refleja en los resultados de conversión y cinéticos.

Por otro lado, la alta productividad observada en este trabajo para los complejos S-MF en TFE con respecto a MeOH puede ser debida en parte a una menor nucleofilicidad del TFE compara con el MeOH, mismo efecto visto por Milani con complejos similares. ^[55] Lo anterior le da mayor estabilidad a las especies activas y se ve reflejado en sus mayores conversiones, mayores ee y mayor TOF.

Como análisis preliminar se hizo también el ajuste de los datos de conversión – tiempo, para todas las reacciones, suponiendo que la conversión de los substratos proquirales se limita por la inhibición producida por la reversibilidad de la reacción de interacción complejo-reactivos (substrato e hidrogeno) (ver Figura 4.21, paso 1B → 1C), usando el siguiente modelo: ^[57]

$$-r_A = -\frac{dC_A}{dt} = \frac{k_1 C_A}{1 + K_I C_A} \quad (16)$$

Reordenando la ecuación e integrando entre C_{A0} y C_A para un tiempo t , se obtiene la siguiente ecuación:

$$\frac{\ln \frac{C_{A0}}{C_A}}{(C_{A0} - C_A)} = -K_I + k_1 \frac{t}{(C_{A0} - C_A)} \quad (17)$$

Se sustituye la ecuación (9) en (17) y reordenando queda la siguiente ecuación lineal:

$$\ln \frac{1}{1-x_A} = -K_I C_{A0} + k_1 \frac{t}{x_A} \quad (18)$$

Se usó la ecuación (18) para hacer el ajuste lineal de los pares de datos indicados, arrojando valores de R^2 entre 0.7515 – 0.9099 (ver Tabla 4.9). Estos valores de R^2 son representativos de que los datos experimentales no se ajustan con esta ecuación y nos sugieren de manera preliminar que la reacción no es inhibida por la reversibilidad del paso ya mencionado, concordando con la formación de un precipitado gris que se atribuye al paladio metálico. ^[57]

En términos generales los resultados aquí presentados son una alternativa para las hidrogenaciones asimétricas empleando un ligante distinto a los comerciales, además de ser pioneros en la hidrogenación asimétrica con catalizadores quirales a base de paladio de ácidos α - , β -insaturados. Así como de presentar los primeros ajustes cinéticos para complejos tipo LQ-Pd-(CF₃CO₂)₂, lo que sin duda ayuda a entender el mecanismo de reacción y desactivación de éstos mismos. Como trabajo a futuro se puede inmovilizar los complejos para estudiar su efecto en la rapidez de reacción e inducción asimétrica, así como su empleo en distintas reacciones con la finalidad de obtener compuestos con actividad biológica con aplicación en la industria de alimentos (saborizantes), agroindustrial (fertilizantes), de la química fina (aromatizantes) y en la obtención de polímeros biodegradables. Se elige las áreas mencionadas ya que los ee's solicitados no son tan rigurosos como lo es para el caso de fármacos.

	Disolvente ^a (Substrato ^b)			
	MeOH (IA/AA)	MeOH + BA (IA/AA)	TFE (IA/AA)	TFE + BA (IA/AA)
S-MCl_1	0.7983/0.7515	0.8038/0.8654	0.8939/0.8671	-
S-MCl_2	0.8372/0.7557	0.8894/0.8010	0.8888/0.8161	-
S-MF	0.7916/0.7992	-	0.8829/0.8911	0.9099/0.8666

Tabla 4.9 Valores de R² del ajuste cinético de las reacciones de hidrogenación usando el modelo de inhibición. ^[57]

^aMeOH=Metanol, TFE=2,2,2-trifluoretanol y BA=Bencilamina.

^bIA=Ácido Itacónico y AA=Ácido α -acetamidocinámico.

5. CONCLUSIONES

- Con el ligante diamina quirál obtenido se sintetizaron y evaluaron nuevos compuestos de coordinación de paladio en las hidrogenaciones asimétricas de los ácidos itacónico y α -acetamidocinámico, substratos proquirales modelo de los ácidos α -, β -insaturados. Con resultados de conversión y ee's satisfactorios.
- Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C nos muestran evidencias de la formación tanto del ligante quirál como de los complejos catalíticos, los cuales, dentro del ruido común de la técnica, no presentan impurezas significativas.
- Los complejos contienen una diamina quirál axial que forma un anillo quelato de siete miembros con el centro metálico, paladio. Los ligantes diamina con este tipo de quiralidad tienen a ser pobremente estudiados en hidrogenaciones asimétricas.
- A pesar de que las conversiones y ee's no son los suficientemente altos como lo son en algunos casos en la literatura, es importante mencionar que para este caso los complejos empleados tienen solo un ligante quirál bidentado en comparación con los complejos de Ru y Rh comunes, que tienen dos ligantes quirales bidentados. Lo cual se refleja, obviamente, en una cantidad menor de ligante quirál necesaria para la formación del complejo catalítico.
- La formación de todos los complejos se llevo a cabo utilizando el ligante quirál con configuración (*S*) y el precursor de paladio correspondiente, y para todos los casos se favoreció la formación de los enantiómeros con configuración (*R*) en las hidrogenaciones de los ácidos itacónico y α -acetamidocinámico.
- Los complejos S-MCl fueron más estables en MeOH, mientras que el TFE estabiliza los complejos S-MF, lo cual se refleja en conversiones y ee's mayores. Además la

adición de bencilamina resulta en el incremento del ee. Los mejores resultados fueron de 61% de conversión y 56% de ee para el ácido itacónico, y 55% de conversión y 52% de ee en el caso del ácido α -acetamidocinámico. En ambos casos los catalizadores fueron los Pd(OCOCF₃)₂ ((S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminobifenil) usando 2,2,2-trifluoroetanol como disolvente.

- Para el caso de los complejos Dicloro((S)-MAB)Paladio, el utilizar Bis(acetonitrilo)dicloropaladio(II) como precursor da un complejo más estable que se ve reflejado en mayores conversiones y ee's que cuando se utiliza Dicloro(1,5-Ciclooctadien)Paladio(II) como precursor del metal.
- El ajuste cinético de todas las reacciones de hidrogenación asimétrica hechas en este trabajo se ajustó adecuadamente con una reacción de primer orden, mismo orden que la desactivación. Y se descarta la posible inhibición de la reacción global por efecto de la reversibilidad de la reacción de interacción complejo-reactivos (substrato e hidrogeno).
- Este estudio es pionero en la hidrogenación asimétrica de ácidos α -, β -insaturados con catalizadores quirales a base de paladio. Así como de presentar los primeros ajustes cinéticos para complejos tipo LQ-Pd-(CF₃CO₂)₂, lo que sin duda ayuda a entender el mecanismo de reacción y desactivación de éstos mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Baiker, A.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1997**, *115*, 473.
- [2] Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer M.; *Appl. Catal.: Gen.* **2001**, *221*, 119.
- [3] Heitbaum, M.; Glorius, F.; Escher, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732.
- [4] Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- [5] Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [6] Wang, Y. Q.; Lu, S. M.; Zhou, Y. G.; *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3729.
- [7] Abe, H.; Amii, H.; Uneyama, K.; *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 313.
- [8] Wang, Y. Q.; Lu, S. M.; Zhou, Y. G.; *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3235.
- [9] Wang, Y. Q.; Yu, C. B.; Wang, D. W.; Wang, X. B.; Zhou, Y. G.; *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2071.
- [10] Chen, M. W.; Duan, Y.; Chen, Q. A.; Wang, D. S.; Yu, C. B.; Zhou, Y. G.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5075.
- [11] Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453.
- [12] Studer, M.; Blaser, H. U.; Exner, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 45.
- [13] Jones, M. D.; Raja, R.; Thomas, J. M.; Johnson, B. F. G.; Lewis, D. W.; Rouzaud, J.; Harris, K. D. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4326.
- [14] Pérez, C.; Pérez, S.; Fuentes, G. A.; Corma, A. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *197*, 275.
- [15] Filipsson, A. F.; Bard, J.; Karlsson, S. *Concise international chemical assessment document 5, Limonene*, World Health Organization, 1998.
- [16] Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry II*, Wiley, Chichester, 1997.
- [17] Franco, P.; Schaeffer, M.; Zhang, T.; Heckmann, D. *Chim. Oggi.* **2004**, *22*, 28.
- [18] Bruno, J. R. *Chim. Oggi.* **2004**, *22*, 32.
- [19] Blaser, H-U; Pugin, B.; Spindler, F. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, *231*, 1.

- [20] Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- [21] Song, C. E.; Kim, D. H.; Choi, D. S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2927.
- [22] De Vos, D.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chiral Catalysis Immobilization and Recycling*, Wiley-VCH, Alemania, 2000.
- [23] Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994.
- [24] Bekessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Alemania, 2005.
- [25] Mikami, K.; Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley, Canada, 2007.
- [26] Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3er Ed., Wiley, New York, 2010.
- [27] Evans, D.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Nature* **1965**, *208*, 1203.
- [28] Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103.
- [29] Kawano, H.; Ikariya, T.; Ishii, Y.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1571.
- [30] Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Ohta, M.; Tsukamoto, M.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 297.
- [31] Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
- [32] Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
- [33] Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5356.
- [34] Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- [35] Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1.
- [36] Mashima, K.; Kusano, K.; Sato, N.; Matsumura, Y.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.

- [37] Genet, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Cano de Andrade, M. C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801.
- [38] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- [39] Paciello, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912.
- [40] McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
- [41] Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189.
- [42] Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.
- [43] Tungler, A.; Fogassy, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *173*, 231.
- [44] Li, C. *Catal. Rev.* **2004**, *46*, 419.
- [45] Glorius, F.; Spielkamp, N.; Holle, S.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850.
- [46] Nanayakkara, P.; Alper, H. *Chem. Commun.* **2003**, 2384.
- [47] Yang, Q.; Deng, J. G.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832.
- [48] Lu, J. M.; Ma, H.; Li, S. S.; Ma, D.; Shao, L. X. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5185.
- [49] Wang, B. B.; Ye, Y. M.; Chen, J. J.; Zhou, X. X.; Lu, J. M.; Shao, L. X. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 526.
- [50] Howard, J. C. *Organic Syntheses, Coll.* **1963**, *4*, 42.
- [51] Howard, J. C. *Organic Syntheses, Coll.* **1955**, *35*, 3.
- [52] Carlin, R.; Foltz, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1997.
- [53] Uehara, A.; Kubota, T.; Tsuchiya, R. *Chemistry Letters* **1982**, *12*, 441.
- [54] Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G.; *Advance Practical Organic Chemistry*, 2^a edición, Nelson Thornes Ltd., Reino Unido, 2001.
- [55] Milani, B.; Anzilutti, A.; Vicentini, L.; Sessanta o Santi, A.; Zangrado, E.; Geremia, S.; Maestroni, G. *Organometallics* **1997**, *16*, 5064.
- [56] Milani, B.; Corso, G.; Maestroni, G.; Carfagna, C.; Formica, M.; Seraglia, R. *Organometallics* **2000**, *19*, 3435.

- [57] Levenspiel, O. *Ingeniería de las Reacciones Químicas*, 2^a edición, Editorial Reverté, México, 2002.
- [58] G. Szöllosi, T. Hanaoka, S. Niwa, F. Mizukami, M. Bartók, *Journal of Catalysis* **2005**, *231*, 480.
- [59] Y. Nitta, *Topics in Catalysis* **2000**, *13*, 179.



Pd and Ru complexes bearing axially chiral ligands for the asymmetric hydrogenation of C=C and C=O double bonds



Victor M. Rivera, J. Pablo Ruelas-Leyva, Gustavo A. Fuentes*

Department of Process Engineering, Universidad A. Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco # 186, México, DF 09340, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 January 2013
Received in revised form 25 March 2013
Accepted 27 March 2013
Available online 28 May 2013

Keywords:

Asymmetric hydrogenation
Palladium complex
Ruthenium complex
Bisphosphine
Diamine
Axial chirality

ABSTRACT

Complexes composed of either Pd or Ru as central metal and ligands with axial chirality in all cases were used as hydrogenation catalysts. The ligands were (*R*)- and (*S*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl, (*R*)-(+)-1-1'-Bi(2-naphthylamine), (*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene and (*R*)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl. The Pd(II) complexes had one diamine ligand and the Ru(II) complexes had one bisphosphine and one diamine ligand, forming seven member chelate rings with the metal center. The pro-chiral substrates used were itaconic acid, α -acetamidocinnamic acid and acetophenone. The Pd complexes showed 100% chemoselectivity toward the C=C bond, and toward the C=O bond in the case of Ru. The yield and enantiomeric excess versus time behavior was studied using a large substrate/catalyst ratio. The addition of an organic base to the reaction with Pd complexes enhanced yield and enantiomeric excess. Use of the (*S*)-diamine ligand in the complex favored the (*R*)-products. The best results with itaconic acid were 61% yield and 56% enantiomeric excess and 55% yield and 52% enantiomeric excess with α -acetamidocinnamic acid, both catalyzed by Pd(OCOCF₃)₂ ((*S*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl) in 2,2,2-trifluoroethanol. In the case of the Ru catalysts, (*S*)-1-phenylethanol formed preferentially during hydrogenation of acetophenone. Potassium *tert*-butoxide stabilized the enantiomeric excess. The best result was 87% yield and 41% enantiomeric excess catalyzed by ((*R*)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl)-RuCl₂-((*R*)-(+)-1-1'-Bi(2-naphthylamine)).

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Pure enantiomers are widely used in pharmaceuticals, fine chemicals, agrochemicals and fragrances [1]. Standard chemical syntheses of enantiomers result in racemic mixtures, but their use is in most cases questionable because of the real or potential danger that one of the enantiomers may pose [2,3]. Industrial production of chiral molecules with high enantiomeric excess (ee) generally involves chiral resolution from the racemic mixture, a method that causes significant waste. Asymmetric catalysis, a potentially more efficient strategy, has been gaining momentum in recent years [4]. In this area, asymmetric hydrogenation of prochiral substrates is a powerful tool to obtain chiral compounds, either as final products, or as key intermediates in the synthesis of important chemicals [5]. A recent review on the scaling-up of asymmetric homogeneous hydrogenation is that of Ager et al. [6].

Extensive studies of the asymmetric hydrogenation of C=C and C=O groups [7–9] have been conducted with Pd, Ru or Rh as the active moiety of the catalyst. One alternative is to use the metal as supported nanoparticles interacting with a chiral

modifier [7,10]; another option is to form a complex containing metal atoms bound to a chiral ligand [8,9], an idea that has already reached industrial application using 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene, BINAP, as the organic ligand [11]. BINAP has demonstrated its versatility in asymmetric hydrogenations and promoted the development and use of other bisphosphine ligands [8,11,12]. As an example, in the case of Pd, square-planar LQ-Pd-(CF₃CO₂)₂ complexes (where LQ is a bisphosphine ligand) have been prepared with DuPhos, SynPhos, SegPhos, BIPHEP, as well as BINAP, and tested satisfactorily in the enantioselective hydrogenation of functionalized ketones [13], and an assortment of imines [14–16].

Although amine and phosphine groups are isoelectronic, and hence can form similar compounds, the use of chiral diamine ligands has received significantly less attention than bisphosphines. Thomas and co-workers [17] reported the use of a Pd complex with a diamine ligand to hydrogenate C=C (α -phenylcinnamic) and C=O (methyl benzoylformate) double bonds with good results. They argued there was an advantage for catalysts having diamine ligands stemming from their stability and low cost when compared with bisphosphines, although this argument is applicable when only one organic ligand is required. Other examples of the benefits when using diamine ligands are found in the case of Ru. The BINAP-Ru system was able to hydrogenate functionalized ketones,

* Corresponding author. Tel.: +52 55 58044648; fax: +52 55 58044900.
E-mail address: gfuentes@xanum.uam.mx (G.A. Fuentes).

but hydrogenation of simple ketones was ineffective [18]. This limitation was overcome by the addition of a diamine ligand to the BINAP-Ru catalyst [19]. Furthermore, by changing the chelate ring formed by the diamine with Ru, new substrates were hydrogenated [20] and the performance of the catalyst was enhanced [21].

We are interested in understanding and in making use of axial chirality, or atropisomerism, present in some simple diamine ligands. Axial chirality involves a rotational barrier, in contrast to the requirement of a stereogenic atom present in the majority of the chiral diamine ligands used so far. We have done previous work with such a ligand, 6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl (MAB) [22]. It forms a seven member chelate ring with the metal, similar to the structure formed by most of the main bisphosphine ligands. MAB is also an efficient ligand in the Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura and Mizoroki–Heck coupling reactions [23] and in the CuI-catalyzed Sonogashira coupling reaction [24]. We report here the syntheses of several new Pd and Ru complexes containing MAB and other axially chiral ligands and their catalytic evaluation in the asymmetric hydrogenation of substrates containing C=C or C=O double bonds.

2. Experimental

To characterize the complexes we used Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Infrared (IR) spectroscopies. ^1H and ^{31}P NMR was performed in a Bruker spectrometer (Avance III 500, ^1H resonance frequency of 500 MHz). The experiments were carried out in the liquid phase using CDCl_3 as solvent for the Ru complexes and $\text{DMSO}-d_6$ for the Pd complexes. The IR spectra were acquired in a Bruker FTIR spectrometer (Tensor 27). The samples were diluted in KBr and then compressed to form tablets.

During synthesis, all the manipulations were carried out with Schlenk equipment inside a glove bag purged several times with N_2 . (*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene ((*R*)-BINAP), (*R*)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl ((*R*)-Tol-BINAP), $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)$ dimer, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{OCOFC}_3)_2$, (*R*)-(+)-1-1'-Bi(2-naphthylamine) ((*R*)-DABN), acetophenone, itaconic acid (IA), α -acetamidocinnamic acid (AA), potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK), potassium hydroxide (KOH), benzylamine (BA), *N,N*-dimethylformamide (DMF), isopropyl alcohol (IPA), hexane, acetone, methanol (MeOH), 2,2,2-trifluoroethanol (TFE), and dichloromethane (DCM) were purchased from Aldrich with the highest purity available and/or anhydrous. MAB was synthesized and then resolved into (*R*) and (*S*) enantiomers according to previous reports [25,26].

2.1. Syntheses of the complexes

In Figs. 1 and 2 we show the Pd and Ru complexes synthesized in this paper.

2.1.1. PdCl_2 ((*S*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl) or *S*-MCl

The synthesis of this complex was adapted from [27]. $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.1 mmol) and (*S*)-MAB (0.12 mmol) were mixed in a Schlenk flask and then dichloromethane was poured in (10 mL).

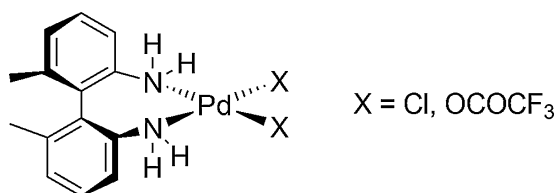


Fig. 1. Pd complexes synthesized for the asymmetric hydrogenation of prochiral C=C bonds.

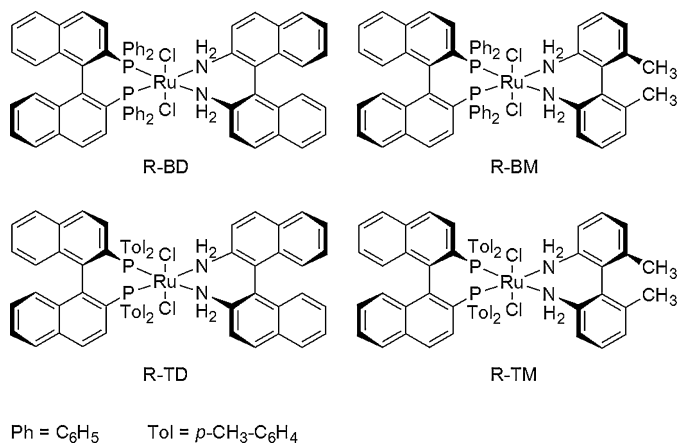


Fig. 2. Bisphosphine/diamines Ru complexes used as catalysts in the asymmetric hydrogenation of acetophenone.

The solution was heated and kept under reflux during 8 h before cooling to room temperature. The solution was concentrated under vacuum and the Pd complex precipitated by adding hexane. Hexane was then removed under vacuum at room temperature to obtain a light brown powder. The yield of the synthesis was 93%. No additional purification of the powder was performed.

2.1.2. $\text{Pd}(\text{OCOFC}_3)_2$ ((*S*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl) or *S*-MF

We followed a procedure similar to the one used in [13]. $\text{Pd}(\text{OCOFC}_3)_2$ (0.1 mmol), (*S*)-MAB (0.12 mmol) and acetone (15 mL) were poured in a Schlenk Flask. The solution was stirred for 1 h at room temperature. The solvent was removed under vacuum at room temperature to give a yellow powder. The yield was also 93%. No further purification of the complex was made.

2.1.3. ((*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene)- RuCl_2 -((*R*)-(+)-1-1'-Bi(2-naphthylamine)) or *R*-BD

Synthesis of all the Ru complexes was done adapting the techniques reported in [20,28]. (*R*)-BINAP (0.3 mmol) and $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)$ dimer (0.15 mmol) were mixed in a Schlenk flask and DMF (12 mL) was then added. The solution was heated to 115°C during 3 h and then cooled to room temperature. To this mixture, (*R*)-DABN (0.3 mmol) was added and left under stirring overnight. DMF was removed under vacuum at 40°C . A dark red powder was obtained and no further purification of the complex was performed. The yield was 90%.

The same procedure was followed to synthesize the remaining Ru complexes, by just exchanging the corresponding ligands.

2.1.4. ((*R*)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl)- RuCl_2 -((*R*)-(+)-1-1'-Bi(2-naphthylamine)) or *R*-TD

Ligands: (*R*)-Tol-BINAP and (*R*)-DABN. The yield was 92%.

2.1.5. ((*R*)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene)- RuCl_2 -((*R*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl) or *R*-BM

Ligands: (*R*)-BINAP and (*R*)-MAB. The yield was 87%.

2.1.6. ((*R*)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl)- RuCl_2 -((*R*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl) or *R*-TM

Ligands: (*R*)-Tol-BINAP and (*R*)-MAB. The yield was 88%.

Table 1
¹H NMR and IR signals for the diamine ligand, (S)-MAB, and the Pd-MAB complexes.

Ligand and complex	¹ H NMR (δ , ppm)					IR (cm^{-1})
	N-H ₂	C ² -H	C ³ -H	C ⁴ -H	C-H ₃	
(S)-MAB	3.28	6.7	7.06	6.62	1.95	3348, 3435
S-MCl	3.5	6.72	7.08	6.63	1.97	3173, 3320
S-MF	3.62	6.72	7.09	6.64	1.97	3179, 3319

2.2. Asymmetric hydrogenation of the prochiral substrates

All reactions were performed in a glass reactor (100 ml Mini-clave, Büchi) as described in the next sections. The products of reaction were analyzed by gas chromatography (HP 5890 with FID detector, Agilent) using a chiral column (cp-chirasildex-cb 7502). The product configuration was determined by comparison with standards. (*R*)- and (*S*)-enantiomers of 1-phenylethanol, methylsuccinic acid and 2-acetamido-3-phenylpropanoic acid were purchased from Aldrich.

We determined the proper substrate/catalyst ratio to facilitate sampling as a function of time. This had two purposes: to determine global reaction kinetics, and to follow catalyst deactivation. When small ratios are used, conversion of the substrate occurs too fast to give meaningful kinetic information. Deactivation is commonly disregarded because 100% conversions are frequently reached because of catalyst overload. Both topics have practical and fundamental relevance for the use of chiral catalysis.

2.2.1. α -Acetamidocinnamic and itaconic acids (C=C hydrogenation)

The corresponding Pd complex (0.05 mmol) was dissolved in the reactor with the proper amount of MeOH or TFE. The prochiral substrate (10 mmol), IA or AA, was then added to the reactor. In some cases BA (0.05 mmol) was used as an additive. Finally, the reactor was flushed 5 times with pure H₂ before setting the pressure to 100 psi. Samples (0.15 mL) were drawn from the reactor to follow the reaction as a function of time.

2.2.2. Acetophenone (C=O hydrogenation)

Typically, the Ru complex (0.01 mmol) and the base (*t*-BuOK or KOH; 0.025 mmol) were poured in the reactor followed by the required amounts of IPA and then acetophenone (1 mmol). The reactor was purged 5 times with pure H₂ before the pressure was set at 100 psi. Several samples (0.15 mL) were acquired during the reaction to obtain the yield vs. reaction time data.

3. Results and discussion

3.1. Characterization

3.1.1. Pd complexes

All the Pd complexes and the (*S*)-MAB ligand had only five ¹H NMR signals stemming from the equivalence of the two halves of

the diamine. The results are summarized in Table 1. The ¹H NMR peaks of the Pd complexes were shifted downfield when compared to (*S*)-MAB, in agreement with the deshielding effect caused by the bonding of the amine groups with Pd [29].

The IR vibrations at 3348 and 3435 cm^{-1} of (*S*)-MAB were attributed to N-H stretching modes [28]. These signals were also observed in the complexes, shifted to 3173 and 3320 cm^{-1} in S-MCl and to 3179 and 3319 cm^{-1} in the case of S-MF, and confirm the attachment of (*S*)-MAB to Pd.

3.1.2. Ru complexes

Table 2 summarizes ¹H and ³¹P NMR, as well as IR results for the Ru-based complexes. Through ¹H NMR the presence of the NH₂ group in the complexes was ascertained. The NMR peaks shifted to lower field compared to those of the free diamine ligand because of the interaction with the metal center [29]. Infrared spectroscopy showed not only that the NH₂ group was conserved, but also that there were absorption bands that could be assigned to Ru-N bonding. The IR signals at 3330 and 3230 cm^{-1} have been attributed to the N-H stretching vibrations [28], whereas the signals around 500–420 cm^{-1} have been assigned to $\nu(\text{Ru-N})$ [30]. Both techniques confirmed bonding of the diamine ligand to Ru. In the case of the bisphosphine, the ³¹P NMR of all the complexes had only one signal between 51 and 48 ppm, which is characteristic in the bisphosphine/diamine Ru complexes [31,32]. The IR band observed between 525 and 530 cm^{-1} corresponds to $\nu(\text{Ru-P})$ [33] and, together with the ³¹P NMR results, confirm the preservation of the bisphosphine ligand and its attachment to the Ru atom.

3.2. Catalytic asymmetric hydrogenation

The reaction results that we report for both C=O and C=C hydrogenations show the sensitivity of the global kinetics to the complex used as a catalyst as well as to the solvent and base present. They affect reactivity, enantioselectivity and deactivation. As mentioned before, the substrate/complex ratio was adjusted in order to allow data acquisition as a function of reaction time, including the effect of deactivation. Most reports in the literature are concerned only with high yield data, commonly a single point at a fixed reaction time. If we increase the amount of catalyst loaded in our reactor the final yield is 100%, but we lose what we believe is important information. The analysis of the hydrogenation kinetics and deactivation of our complexes is presented in a forthcoming paper.

Table 2
¹H and ³¹P NMR and IR signals of the bisphosphine/diamine Ru complexes.

Complex	NMR (δ , ppm)				³¹ P	IR (cm^{-1})		
	¹ H		NH ₂			N-H	Ru-N	Ru-P
	CH ₃							
	(<i>R</i>)-MAB		(<i>R</i>)-Tol-BINAP					
R-BD	–	–	3.71	–	50.5	3334, 3237	482, 438, 426	528
R-TD	–	–	3.75	–	49.0	3334, 3238	481, 451, 424	529
R-BM	1.98	–	3.64	–	50.3	3339, 3241	482, 439, 429	528
R-TM	1.99	–	3.69	–	48.4	3334, 3236	481, 450, 440	527

–: not present in complex.

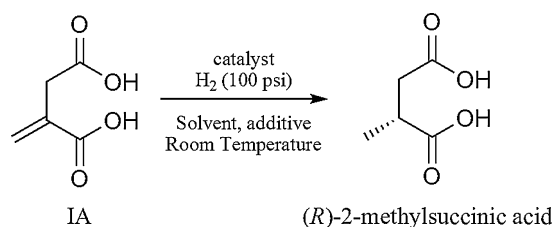


Fig. 3. Asymmetric hydrogenation of itaconic acid (IA).

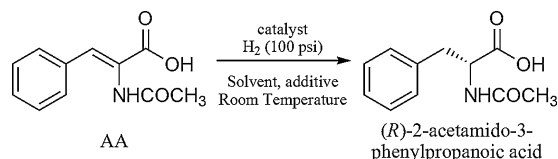


Fig. 4. Asymmetric hydrogenation of α -acetamidocinnamic acid (AA).

3.2.1. C=C hydrogenation

The substrates used to study chiral C=C hydrogenation were itaconic and α -acetamidocinnamic acids. They are shown in Figs. 3 and 4. The two new Pd complexes synthesized in this work were used as hydrogenation catalysts with or without the addition of benzylamine. All the hydrogenations were 100% chemoselective to C=C and the enantiomeric excess remained constant as the reaction progressed. The (*R*) enantiomer was predominant in all cases.

Figs. 5–8 show the results of the asymmetric hydrogenation of itaconic and α -acetamidocinnamic acids using either MeOH or TFE as solvent. In both cases, the yields during hydrogenation of itaconic acid were larger than those obtained with α -acetamidocinnamic acid, in the presence or absence of benzylamine. The lower yield with AA may be caused by steric restrictions since it is a larger molecule than IA. The use of benzylamine as an additive favors the enantiomeric excess and the initial rate in both reactions, in agreement with the results of Szöllosi et al. [34] and Nitta [35]. According to these authors, benzylamine facilitates decoordination of the product from the catalyst.

The catalytic complexes deactivate differently depending on the reaction solvent used. In the case of S-MCl (Figs. 5 and 6) MeOH is the best solvent. However, when S-MF is used (Figs. 7 and 8), the reaction in TFE provides the best results. Deactivation is accompanied by the appearance of a dark gray precipitate, characteristic of metallic Pd.

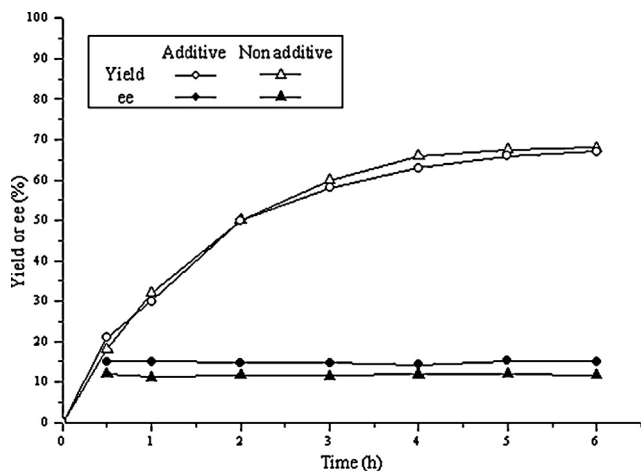


Fig. 5. Catalytic hydrogenation of itaconic acid in methanol with the S-MCl complex: 0.01 mmol catalyst, 2 mmol itaconic acid, 0.01 mmol benzylamine (when used), 100 psi of H₂, room temperature.

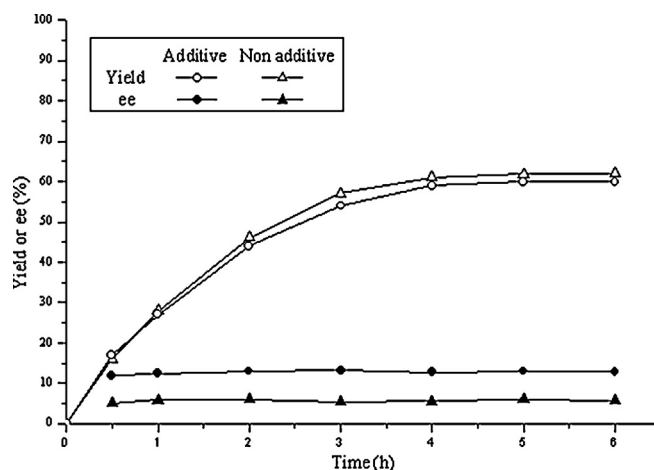


Fig. 6. Catalytic hydrogenation of α -acetamidocinnamic acid in methanol with the S-MCl complex: 0.01 mmol catalyst, 2 mmol α -acetamidocinnamic acid, 0.01 mmol benzylamine (when used), 100 psi of H₂, room temperature.

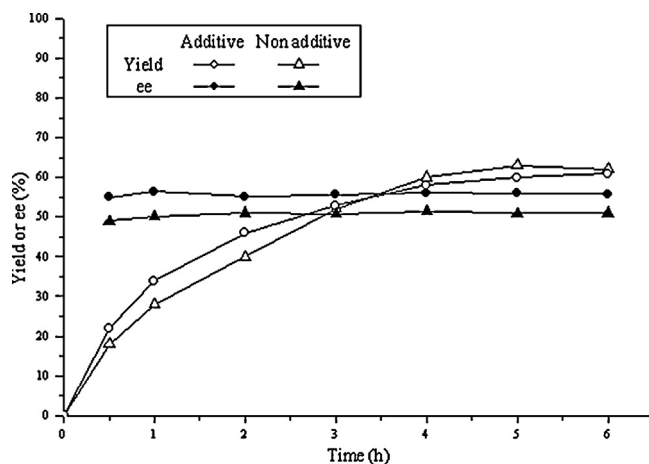


Fig. 7. Catalytic hydrogenation of itaconic acid in TFE with the S-MF complex: 0.01 mmol catalyst, 2 mmol itaconic acid, 0.01 mmol benzylamine (when used), 100 psi of H₂, room temperature.

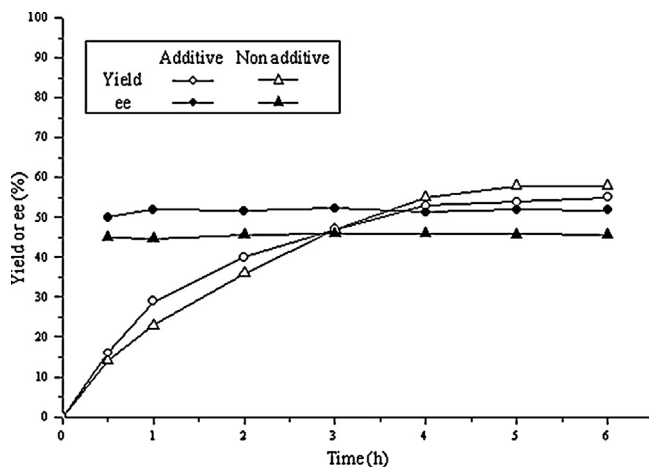


Fig. 8. Catalytic hydrogenation of α -acetamidocinnamic acid in TFE with the S-MF complex: 0.01 mmol catalyst, 2 mmol α -acetamidocinnamic acid, 0.01 mmol benzylamine (when used), 100 psi of H₂, room temperature.

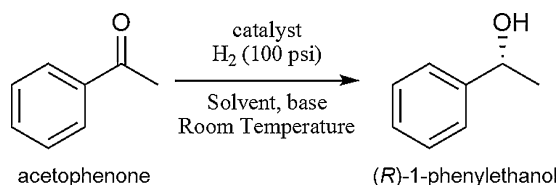


Fig. 9. Asymmetric hydrogenation of acetophenone.

The solvent effect observed with the catalysts in this study may be associated with the solvent-metal center affinity, and the replacement of the $-Cl$ and $-OCOCF_3$ ligands in S-MCl and S-MF, respectively, during the formation of the active (catalytic) Pd species. The stability of the active species depends upon the solvent used, according to Milani et al. [29]. In the case of the results using TFE, the larger ee values determined (Figs. 7 and 8) may be caused by the larger size of the TFE molecules compared to those of MeOH. The active Pd species formed with TFE may have more steric restrictions, leading to higher ee together with a slight decrease in activity. These arguments are still speculative, as there is hardly any discussion in the literature of the catalytic cycle involving Pd complexes.

Hydrogenation of both prochiral substrates using S-MCl in TFE was not successful, giving practically no ee and low yield. This appears to be caused by the instability of the active species in TFE, leading to a facile decoordination of the chiral ligand, (S)-MAB, and hence to loss of activity and of chiral induction. In the case of the S-MF complex in MeOH there was also poor stability of the active species, but in this case deactivation appears to stem from decoordination of the $-OCOCF_3$ ligand, as there is poor yield, but with ee of 45 and 38% for IA and AA, respectively.

3.2.2. C=O hydrogenation

The hydrogenation of the carbonyl group was studied with acetophenone as the substrate and the Ru complexes as catalysts (Fig. 9). In all cases, the only product detected was 1-phenylethanol, and the (S) enantiomer was preferred. The addition of a base was required in order to have catalytic activity. The performance of the catalyst was studied by adding either *t*-BuOK or KOH.

Figs. 10 and 11 show the catalytic results with the complexes containing (R)-MAB (R-BM and R-TM) and their behavior while using *t*-BuOK or KOH as an additive. The impact of *t*-BuOK or

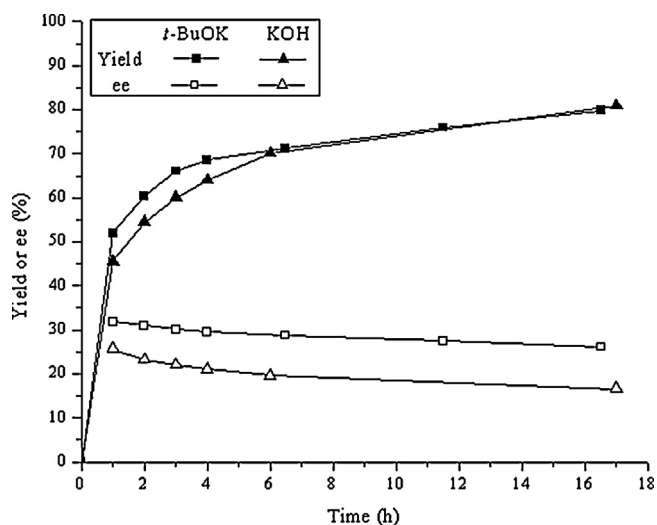


Fig. 10. Catalytic hydrogenation of acetophenone with the R-BM complex: effect of *t*-BuOK and KOH. 20 mL IPA, 0.01 mmol catalyst, 0.025 mmol base, 1 mmol acetophenone, 100 psi of H_2 , room temperature.

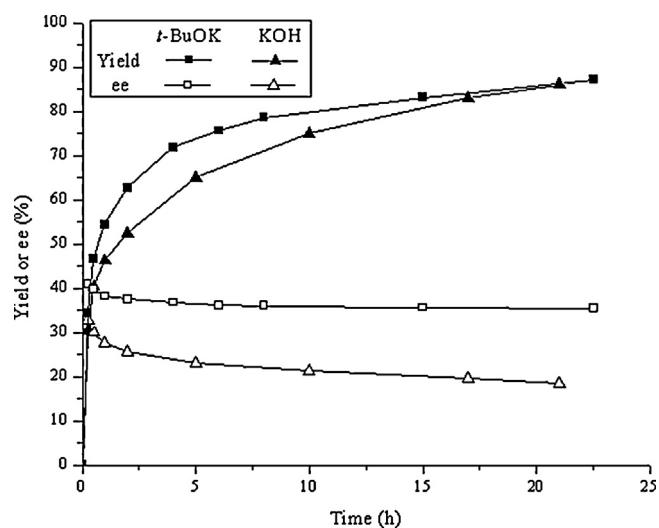


Fig. 11. Catalytic hydrogenation of acetophenone with the R-TM complex: effect of *t*-BuOK and KOH. 20 mL IPA, 0.01 mmol catalyst, 0.025 mmol base, 1 mmol acetophenone, 100 psi of H_2 , room temperature.

KOH over the yield was noticeable at short reaction times, since at large reaction times the yield values were similar. The main difference between R-BM and R-TM was in the enantiomeric excess. The initial ee for R-BM was 32% and 41% when R-TM and *t*-BuOK were used. Changing the base to KOH led to a decrease in the initial ee to 26% with R-BM and 33% with R-TM. Independently of the base added, decay in ee was observed but it was slower with *t*-BuOK.

When (R)-MAB was used as the diamine ligand, the best results in yield and ee were obtained when the largest bisphosphine, (R)-Tol-BINAP, was used to form the Ru complex (R-TM). The introduction of a bulkier diamine ligand, (R)-DABN, (complexes R-BD and R-TD, Figs. 12 and 13 respectively), decreased the activity. R-BD and R-TD showed similar behavior in yield independently of the base used (R-BD 65% and R-TD 64% in yield). For the R-BD complex, exchanging *t*-BuOK for KOH resulted in a decrease in the initial ee from 31 to 22%, whereas for the R-BD complex the initial ee varied from 29 to 22%.

Other authors have analyzed the influence of the base on the performance of the catalyst. Hartman and Chen [36] studied the

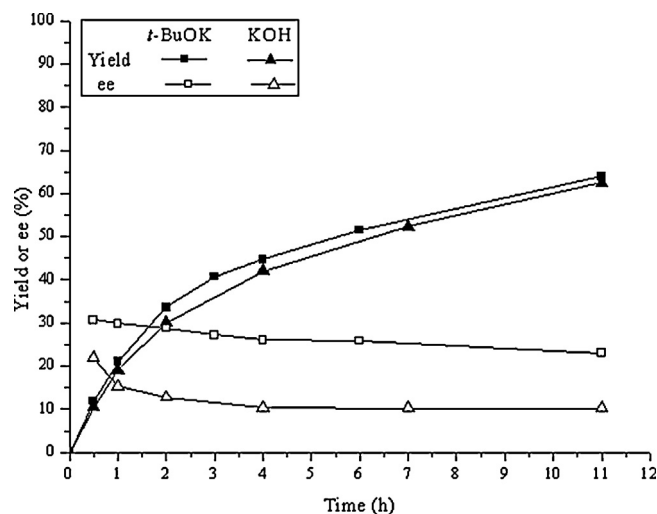


Fig. 12. Catalytic hydrogenation of acetophenone with the R-BD complex: effect of *t*-BuOK and KOH. 50 mL IPA, 0.01 mmol catalyst, 0.025 mmol base, 1 mmol acetophenone, 100 psi of H_2 , room temperature.

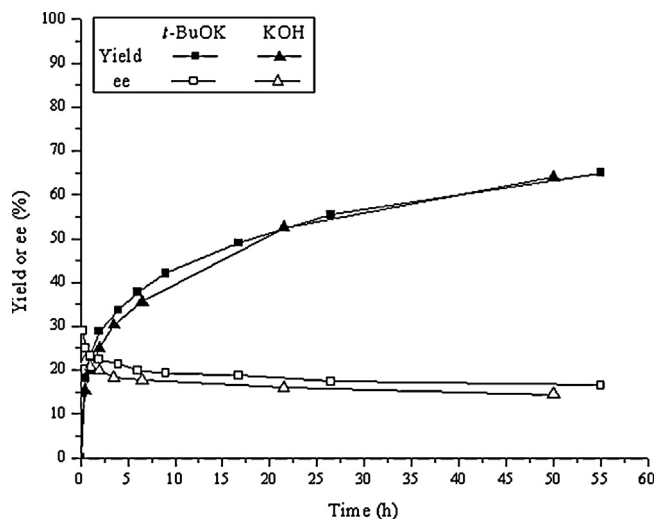


Fig. 13. Catalytic hydrogenation of acetophenone with the R-TD complex: effect of *t*-BuOK and KOH. 20 mL IPA, 0.01 mmol catalyst, 0.025 mmol base, 1 mmol acetophenone, 100 psi of H₂, room temperature.

effect of *t*-BuOLi, *t*-BuONa, *t*-BuOK and *t*-BuORb on the hydrogenation of acetophenone. They observed that the rate decreased in the sequence K > Na ~ Rb > Li, whereas the ee was the same in all cases (90%). On the other hand, Liu et al. [37] studied the effect of different K-containing bases on the performance of an encapsulated catalyst. KOH, K₂CO₃ and (CH₃)₂CHOK were used with (TPP)₂/(1*S*,2*S*)-DPEN-RuCl₂ in SBA-16. The authors reported similar values in ee ((*R*) was the preferred enantiomer) and yield for all the bases tested, suggesting that it was only important to add a base providing the K⁺ ion. Our results do not agree completely with those reports, however, because we observe a promotion in enantiomeric excess upon the addition of *t*-BuOK, but the effect upon activity is not important. Our catalysts may be suffering isomerization leading to a decay in the ee, as previously proposed by Abbel et al. [38].

To summarize, in this work we report the use of Pd and Ru complexes containing chiral diamine and chiral bisphosphine ligands, all with C₂ symmetry. In the case of the diamine ligands, this type of chirality has been barely studied during the asymmetric hydrogenations of prochiral substrates containing C=C or C=O double bonds.

4. Conclusions

Several new Pd and Ru complexes were synthesized and used as catalysts for the hydrogenation of itaconic acid, α -acetamidocinnamic acid and acetophenone with good ee and yield results. The complexes contain an axially chiral diamine ligand that forms a seven-member ring with the central metal. Diamine ligands with this type of chirality have been barely studied in asymmetric hydrogenations.

[Pd(II) (*S*)-MAB] complexes were prepared. The (*R*)-enantiomers were preferred during hydrogenation of itaconic or α -acetamidocinnamic acids. The solvent affected the stability of the complexes. The S-MCl complex was more stable in MeOH, whereas TFE stabilized the S-MF complex. Addition of benzylamine resulted in increased ee and initial yield values. The best results were 61% yield and 56% ee for itaconic acid hydrogenation and 55% yield and 52% ee in the case of α -acetamidocinnamic acid conversion. In both cases the catalyst was Pd(OCOCF₃)₂ ((*S*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl) and 2,2,2-trifluoroethanol was the solvent.

In the case of the [(*R*)-bisphosphine) Ru(II) (*R*)-diamine] complexes, those bearing (*R*)-MAB reached higher yields during hydrogenation of acetophenone than the

complexes synthesized with (*R*)-DABN. (*S*)-1-Phenylethanol was the preferred product. There was an important dependence of the ee on the nature of the base used, *t*-BuOK being preferred. Decay of the ee was slower also when *t*-BuOK was present. The best result was 87% yield and 41% ee to (*S*)-1-phenylethanol catalyzed by ((*R*)-2,2'-Bis(di-*p*-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl)-RuCl₂-((*R*)-(+)-1-1'-Bi(2-naphthylamine)) in the presence of *t*-BuOK.

Acknowledgements

V.M. Rivera and J.P. Ruelas-Leyva acknowledge the graduate study fellowships granted by CONACYT (Mexico). The authors acknowledge the financial support of UAM-Iztapalapa.

References

- [1] G. Jean-Pierre, Accounts of Chemical Research 36 (2003) 908.
- [2] H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agrat, DDT 9 (2004) 105.
- [3] I. Agrat, S.R. Wainschein, DDT 15 (2010) 163.
- [4] H.U. Blaser, F. Spindler, M. Studer, Applied Catalysis A 221 (2001) 119.
- [5] F.D. Klingler, Accounts of Chemical Research 40 (2007) 1367.
- [6] D.J. Ager, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries, Chemical Society Reviews 41 (2012) 3340.
- [7] A. Tugler, G. Fogassy, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 173 (2001) 231.
- [8] M. McCarthy, P.J. Guiry, Tetrahedron 57 (2001) 3809.
- [9] F. Maienza, F. Santoro, F. Spindler, C. Malan, A. Mezzetti, Tetrahedron: Asymmetry 13 (2002) 1817.
- [10] T. Marzalletti, M. Oportus, D. Ruiz, J.L.G. Fierro, P. Reyes, Catalysis Today 133 (2008) 711.
- [11] R. Noyori, Angewandte Chemie International Edition 41 (2002) 2008.
- [12] H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, Organic Letters 3 (2001) 313.
- [13] Y.Q. Wang, S.M. Lu, Y.G. Zhou, Organic Letters 7 (2005) 3235.
- [14] Y.Q. Wang, S.M. Lu, Y.G. Zhou, Journal of Organic Chemistry 72 (2007) 3729.
- [15] Y.Q. Wang, C.B. Yu, D.W. Wang, X.B. Wang, Y.G. Zhou, Organic Letters 10 (2008) 2071.
- [16] M.W. Chen, Y. Duan, Q.A. Chen, D.S. Wang, C.B. Yu, Y.G. Zhou, Organic Letters 12 (2010) 5075.
- [17] M.D. Jones, R. Raja, J.M. Thomas, B.F.G. Johnson, D.W. Lewis, J. Rouzaud, K.D.M. Harris, Angewandte Chemie International Edition 42 (2003) 4326.
- [18] R. Noyori, T. Ohkuma, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, Journal of the American Chemical Society 109 (1987) 5856.
- [19] T. Ohkuma, H. Ooka, S. Hashigushi, T. Ikariya, R. Noyori, Journal of the American Chemical Society 117 (1995) 2675.
- [20] T. Ohkuma, T. Hattori, H. Ooka, T. Inoue, R. Noyori, Organic Letters 6 (2004) 2681.
- [21] W.P. Hems, M. Groarke, A. Zanotti-Gerosa, G.A. Grasa, Accounts of Chemical Research 40 (2007) 1340.
- [22] C. Pérez, S. Pérez, G.A. Fuentes, A. Corma, Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 197 (2003) 275.
- [23] J.-M. Lu, H. Ma, S.-S. Li, D. Ma, L.-X. Shao, Tetrahedron 66 (2010) 5185.
- [24] B.-B. Wang, Y.-M. Ye, J.-J. Chen, X.-X. Zhou, J.-M. Lu, L.-X. Shao, Bulletin of the Chemical Society of Japan 84 (2011) 526.
- [25] A. Uehara, T. Kubota, R. Tsuchiya, Chemistry Letters 12 (1983) 441.
- [26] J. Meisenheimer, M. Höring, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series) 60 (1927) 1425.
- [27] F. Ozawa, Group 10 (Ni, Pd, Pt) metal compounds, in: S. Komiyama (Ed.), Synthesis of Organometallic Compounds – A Practical Guide, J. Wiley & Sons, Chichester, 1997, pp. 249–304.
- [28] G.A. Grasa, A. Zanotti-Gerosa, J.A. Medlock, W.P. Hems, Organic Letters 7 (2005) 1449.
- [29] B. Milani, A. Anzilutti, L. Vicentini, A. Sessanta o Santi, E. Zanrando, S. Geremia, G. Mestroni, Organometallics 16 (1997) 5064.
- [30] A.D. Allen, C.V. Senoff, Canadian Journal of Chemistry 45 (1967) 1337.
- [31] P.E. Garrou, Chemical Reviews 81 (1981) 229.
- [32] W.P. Griffith, B. Reddy, A.G.F. Shoaib, M. Suriaatmaja, A.J.P. White, D.J. Williams, Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions (1998) 2819.
- [33] P.M. Reddy, K. Shanker, N. Rohini, M. Sarangapani, V. Ravinder, Spectrochimica Acta, Part A 70 (2008) 1231.
- [34] G. Szölösi, T. Hanaoka, S. Niwa, F. Mizukami, M. Bartók, Journal of Catalysis 231 (2005) 480.
- [35] Y. Nitta, Topics in Catalysis 13 (2000) 179.
- [36] R. Hartmann, P. Chen, Angewandte Chemie International Edition 40 (2001) 3581.
- [37] J. Liu, B. Fan, D. Liang, X. Shi, R. Li, H. Chen, Catalysis Communications 11 (2010) 373.
- [38] R. Abbel, K. Abdur-Rashid, Michael Faatz, A. Hadzovic, A.J. Lough, R.H. Morris, Journal of the American Chemical Society 127 (2005) 1870.



V. Val

Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica

Tesis para Obtener el Grado de
Doctor en Ciencias (Ingeniería Química)

*Síntesis y Uso de Catalizadores Quirales a Base de
Paladio para la Hidrogenación Asimétrica
de Ácidos α , β -insaturados*

Presenta:

M. en C. Victor Manuel Rivera Arredondo

Aesor:

Dr. Gustavo Ariel Fuentes Zurita

Abril 2014