

T  
295

84265



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
METROPOLITANA

OBTENCIÓN DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD  
BIOLÓGICA EMPLEANDO CATALIZADORES  
SOPORTADOS.

TESIS

Que para obtener el grado de  
Doctor en Ciencias Biológicas

P R E S E N T A

Cuauhtemoc Pérez González

Febrero de 2003.

El doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana está en el Padrón de Excelencia de CONACyT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo por medio del Convenio PEP-200-93.

OBTENCIÓN DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD  
BIOLÓGICA EMPLEANDO CATALIZADORES  
SOPORTADOS.

UAM-Xochimilco

2003.

# Agradecimientos.

En primer lugar quiero agradecer a los Doctores Gustavo Fuentes, Salud Pérez y Avelino Corma, por la paciencia, apoyo y sus valiosos consejos sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A los Doctores Héctor Luna, Héctor Salgado y Marisol López, por sus valiosos consejos y revisión de este manuscrito, los cuales me ayudaron a lograr este objetivo.

A mi amada esposa Ana Luisa quien me apoyo en los momentos difíciles por los que paso este trabajo y me ayudo a no desesperar hasta alcanzar la meta deseada.

Al Dr. Sergio Gómez y a la Dra. Fina Sabater, por la ayuda desinteresada que me brindaron.

Finalmente a todos las personas que de una u otra forma que ayudaron a conseguir este logro.

A mí querido Padre.

He aquí la primera parte de la promesa cumplida, el resto lo juzgará la historia.

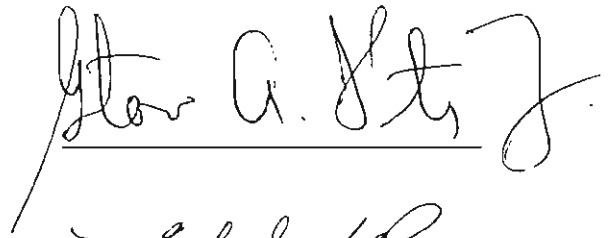
Los miembros del jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobaron la tesis que presentó:

Cuauhtemoc Pérez González

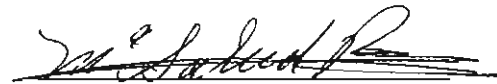
El día 21 de febrero de 2003

Comité Tutorial

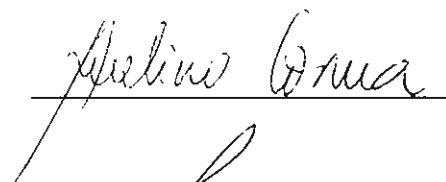
Tutor: Dr. Gustavo A. Fuentes Zurita



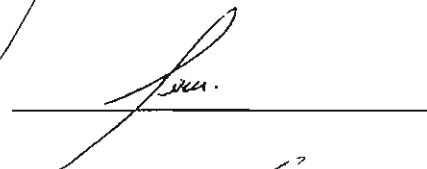
Asesora: Dra. Ma. Salud Pérez Guitérrez



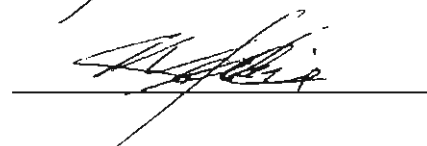
Asesor: Dr. Avelino Corma Canos




Sinodal: Dr. Héctor M. Luna Contla



Sinodal: Dr. Héctor Saldado Zamora



Sinodal: Dra. Marisol López López



**Universidad Autónoma Metropolitana**

**Doctorado en Ciencias Biológicas**

**Tesis: Obtención de compuestos con actividad biológica  
empleando catalizadores soportados**

**Alumno: Cuauhtemoc Pérez González**

**Comité Tutorial:**

**Tutor: Dr. Gustavo Fuentes Zurita**

**Asesores: Dra. Ma. Salud Pérez Gutiérrez**

**Dr. Avelino Corma Canos.**

**Sinodales: Dr. Héctor Luna Contla.**

**Dr. Héctor Salgado Zamora.**

**Dra. Marisol López López.**

**Febrero/2003**



## Resumen

1..

En el presente trabajo se describe la preparación de un catalizador asimétrico para la hidrogenación de dobles ligaduras proquirales, basado en el (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo (MAB) un compuesto con simetría  $C_2$ . Este es activo tanto en forma homogénea como soportado en una sílice mesoporosa (MCM-41).

La actividad catalítica del MAB y del complejo de Rutenio soportado se probó en la hidrogenación del ácido itacónico y el ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico a temperatura ambiente, empleando metanol como disolvente. La presión del  $H_2$  fue de 4.8 atm y el tiempo de reacción de 3 h.

En las reacciones de hidrogenación donde se empleó el MAB como ligando, se obtuvieron los isómeros (R) con excesos enantioméricos de 80% al hidrogenar el ácido itacónico y de 69.8 % en la reacción del ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico.

La capacidad de inducción asimétrica cuando se empleó el catalizador soportado aumentó notablemente, ya que al hidrogenar el ácido itacónico se obtuvo el 97.5% de exceso enantiomérico hacia el isómero R, y cuando se hidrogenó el ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico el exceso enantiomérico al mismo isómero R fue del 96.8%.

Esto parece deberse a una mayor restricción al movimiento del complejo activado durante la inserción de hidrógeno, o el establecimiento de una interacción entre los oxígenos del sustrato con los hidroxilos de las paredes del soporte.

El catalizador fue reutilizado en varias ocasiones sin mostrar pérdida de actividad en las tres ocasiones que se reutilizó, manteniendo una capacidad de inducción asimétrica semejante a la mostrada la primera vez.

El complejo (-)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo-Rutenio presenta varias ventajas sobre los catalizadores fosfinados y homogéneos, ya que es estable en el aire por lo que no requiere de condiciones especiales de almacenamiento, es fácil de separar del medio de reacción por filtración y además de ser reutilizable.

## Abstract

In this work, we report the synthesis and use in asymmetric hydrogenation of dichloro-(S)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl-ruthenium complex. This complex was a highly active catalyst for the hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids at 25 °C and 4.85 atm. The homogeneous hydrogenation of itaconic acid and  $\alpha$ -acetamidocinnamic acid gave yields above 97 % in each case, and the enantiomeric excesses (e.e.) were 80 and 69.8 % to the (R)-products, respectively. When we used (S)-MAB-Ru chemically bound to MCM-41, a mesoporous SiO<sub>2</sub>, the conversion of both acids was complete and both e.e. were practically 97%. The solid-bound catalyst was successfully reutilized in the hydrogenation of itaconic acid with only a minor drop in asymmetric induction.

The dichloro-(S)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl-ruthenium complex synthesised in this work has the extra advantage that it is air stable. Besides the fact that complexes containing chiral amine ligands provide such high yields and e.e. opens a potentially important area of research in the design of industrially relevant catalysts.

Índice	
Introducción	6
Objetivo general	9
Objetivos particulares	10
1.- Marco Teórico:	11
1.1.- Síntesis asimétrica	11
1.2.- Hidrogenación asimétrica	13
1.3.- Catalizadores con simetría C <sub>2</sub>	17
1.4.- Catalizadores soportados	24
1.5.- Soportes inorgánicos	25
1.6.- Soportes orgánicos	29
1.7.- Sílice mesoporosa	32
2.- Parte Experimental	37
3.- Resultados y discusión	52
3.1.- Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-diamino	49
3.2.- Separación de la mezcla racémica	60
3.3.-Preparación del complejo con rutenio	62
3.4.- Catalizador homogéneo	64
3.5.- Catalizador heterogéneo	66
3.6.- Reutilización del complejo soportado	81
4.- Conclusiones	86
5.- Bibliografía	88
6.- Artículo	94

## INTRODUCCION

En los últimos años los procesos para la obtención de materiales ópticamente activos se han modificado debido a los cambios en la legislación en cuanto al uso de sustancias activas para consumo humano. Estas prohíben el uso de mezclas racémicas y sólo permiten la venta del isómero que posee la actividad deseada. Esto se debe a que uno de ellos, no presenta ninguna actividad, lo cual provoca que solo se dosifique la mitad de la cantidad deseada, y en algunos casos el isómero no deseado puede ser toxico, uno de los ejemplos más espectaculares de esto es la talidomida en los años 60's. (Juaristi, 1991)

Esta situación, aunada a las nuevas y más severas reglamentaciones ambientales que restringen el tipo y la cantidad de sustancias que se pueden desechar en los efluentes o estar presentes en el producto final, ha motivado una intensa búsqueda de materiales que permitan llevar a cabo la síntesis en el menor número de pasos posibles, con el máximo rendimiento del isómero deseado y la menor cantidad posible de material de desecho.

Hay diferentes estrategias para lograr el objetivo anterior. Estas incluyen la utilización de reacciones que no hacen ninguna diferencia en cuanto a la formación de centros quirales, seguidas de la separación que involucra la formación de diastereoisómeros, situación que generalmente no resulta muy conveniente debido al costo de esta operación y a que el rendimiento del isómero deseado no es muy alto. También se puede usar una ruta sintética que permita la formación del centro quiral con alta pureza y de manera controlada. Esto requiere

la utilización de reactivos quirales ópticamente activos, obtenidos de fuentes naturales, o bien el uso de catalizadores asimétricos. (Morrison, 1971)

Un campo que ha recibido gran atención tanto en la industria como en laboratorios de investigación, es el de las reacciones de reducción de sustratos proquirales, debido a que estos compuestos frecuentemente son intermediarios para la obtención de fármacos y aminoácidos, entre otros materiales. Estas reacciones se llevan a cabo empleando catalizadores los cuales puede o no ser quirales.

El empleo de catalizadores quirales inicio en 1966 con los trabajos de Wilkinson y colaboradores (Osborn, 1966), con el uso de fosfinas solubles en el medio de reacción, posteriormente Knowles (Knowles, 1972), diseñó un catalizador con un fósforo quiral, si bien con excesos enantioméricos muy bajos fue el inicio del desarrollo de estos catalizadores.

Uno de los catalizadores que ha tenido mayor éxito y por esta razón mayor aplicación es el BINAP, compuesto sintetizado por Noyori y colaboradores (Miyashita, 1980) el cual posee simetría  $C_2$ , y un fósforo en su estructura, en forma de fosfina, trabajo por el cual recibió del premio Nobel en 2001.

Estos sistemas presentan algunos problemas debido a la baja estabilidad de las fosfinas en presencia de aire, lo que causa desactivación del catalizador. Por otro lado, existe la dificultad inherente para la recuperación de los catalizadores homogéneos debido a la baja concentración en la que se encuentran, provocando elevados costos de operación.

Para resolver estos problemas se ha probado diferentes alternativas, como es el anclado de estas estructuras en diferentes soportes inertes tanto orgánicos como inorgánicos, además del uso de estructuras que no presentan fósforo.

Una posible solución al problema, especialmente a escala industrial es la utilización de estructuras asimétricas con simetría  $C_2$ , en la cual no se use fósforo, y que puedan anclarse a un sólido inorgánico, para facilitar su separación al final de la reacción. Para que esto tenga sentido se deberá mantener la misma capacidad de inducción asimétrica.

En este trabajo se presenta la preparación, y aplicación en reacciones de reducción de dobles ligaduras proquirales, de un catalizador con un bifenilo que posee simetría  $C_2$ , sin fósforo en su estructura y anclado a una sílice mesoporosa (MCM-41).

### **Objetivo General**

Preparar un catalizador homogéneo aromático con simetría  $C_2$ , que pueda ser soportado en un material mesoporo para obtener un catalizador activo en la reducción de dobles ligaduras. Se busca que forme un centro quiral con alto exceso enantiomérico.



### **Objetivos Particulares.**

- 1.- Obtención del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo.
- 2.- Formación del complejo con cloruro de Rutenio.
- 3.- Realizar pruebas de hidrogenación con sustratos patrón como el ácido itacónico, ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico y ácido acetamidoacrílico.
- 4.- Funcionalización y anclaje del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo en un material mesoporoso (MCM-41) y formación del complejo con Rutenio.
- 5.- Utilización del catalizador heterogéneo en la hidrogenación de los sustratos mencionados en el objetivo 3.

## 1.- Marco Teórico:

### 1.1.- Síntesis Asimétrica.

Existen dos formas para obtener un centro quiral, una en la que los centros quirales se forman de manera no controlada dando lugar a mezclas racémicas, lo cual requiere la separación de los isómeros al final del proceso. Claramente esto presenta desventajas asociadas a la generación de subproductos y su desecho. La otra manera de hacerlo es mediante reacciones en las que resulte la formación de solo uno de los isómeros.

La síntesis asimétrica surgió en 1894, cuando Emil Fischer (Fischer, 1894) realizó sus experimentos de conversión de azúcares simples a sus homólogos superiores, vía la cianhidrina correspondiente. Posteriormente en el periodo de 1900 a 1935, investigadores como W. Marckwald, E. Erlenmeyer Jr., A. McKenzie y P. Ritchie (Morrison, 1971), plantearon los fundamentos de las conversiones asimétricas, aunque no explicaron adecuadamente lo que ocurría en las reacciones.

El progreso en esta rama fue muy lento, ya que no fue sino hasta 1949 que los grupos de investigación de Doering (Doering, 1950) y Jackman (Jackman, 1950), estudiaron la reducción tipo Meerwein-Ponndorf-Verley de cetonas empleando alcoholatos de aluminio ópticamente activos para dar un alcohol quiral. Ellos interpretaron los datos obtenidos como el resultado de la interacción estérica de la cetona y el alcoholato en el complejo activado, para dar lugar a un exceso enantiomérico. Desde entonces ha surgido una enorme cantidad de metodologías y reacciones, para la preparación de un centro asimétrico de forma específica.

La formación de centros quirales se ha dividido en cuatro grandes grupos:

**Los métodos de primera generación:** en síntesis asimétrica (Stephenson, 1996), son aquellos en donde la estereoquímica de la reacción es controlada intramolecularmente por la unión estereogénica de un centro quiral próximo al lugar donde se lleva a cabo la transformación.

**Los métodos de segunda generación:** Lo constituyen los métodos controlados por un auxiliar quiral (Nishibayashi, 1994), también llamados de segunda generación. Este método es similar al anterior ya que las reacciones diastereoselectivas son controladas por el sustrato, el cual no posee quiralidad, sino grupos proquirales, por lo que es necesario introducir un auxiliar quiral a la molécula para obtener un estado de transición diastereomérico y el último paso de la reacción implica la eliminación del auxiliar quiral, el cual puede ser reciclado.

**Los métodos de tercera generación:** Lo forman los métodos que están controlados de forma intermolecular por la estereoquímica de los reactivos (Stephenson, 1996) que participan en el proceso.

**Los métodos de cuarta generación:** Engloban a los procedimientos donde la asimetría es controlada por un catalizador (Stephenson, 1996), permitiendo la obtención de productos enantioméricos puros a partir de reactivos aquirales. Estas reacciones deben de tener una baja relación agente quiral-sustrato (cantidades catalíticas).

Entre los procesos enantioselectivos de cuarta generación o gobernados por la quiralidad del catalizador están las reducciones o hidrogenaciones que sufren algunas olefinas proquirales catalizadas por complejos quirales de metales de transición.

Los catalizadores quirales favorecen la entrada del hidrógeno por una de las caras enantiotópicas, vía un estado de transición diasteromérico. Debido a la diferencia energética existente se producirá uno de los enantiómeros de manera preferente.

Los métodos de síntesis asimétrica, tanto a nivel laboratorio como industrial, deben de cumplir con los siguientes requerimientos:

- a) Ser altamente selectivos hacia alguno de los isómeros ( $\geq 85\%$ ).
- b) El nuevo centro quiral se debe formar sin afectar el resto de la molécula.
- c) La reacción debe dar un buen rendimiento.

Para poder ser considerados como herramientas útiles en la síntesis orgánica. Dentro de las metodologías desarrolladas en los últimos años, existen procedimientos para llevar a cabo reacciones de reducción, las cuales incluyen hidrogenaciones con el empleo de catalizadores asimétricos que posee simetría  $C_2$ .

## 1.2.- Hidrogenación asimétrica

Una reacción de mucho interés, debido a su utilidad para la obtención de intermediarios de compuestos con interés comercial, es la hidrogenación de dobles ligaduras proquirales. Esta reacción se puede dividir en dos categorías. Cuando el alqueno posee un centro quiral junto con una doble ligadura proquiral, el centro quiral presente en la molécula dirigirá el proceso de hidrogenación, dando como resultado que una de las caras enantiotópicas reaccione de manera preferente sobre la otra. La segunda posibilidad para obtener un centro quiral requiere del empleo de un catalizador quiral junto con un sustrato que no posea un

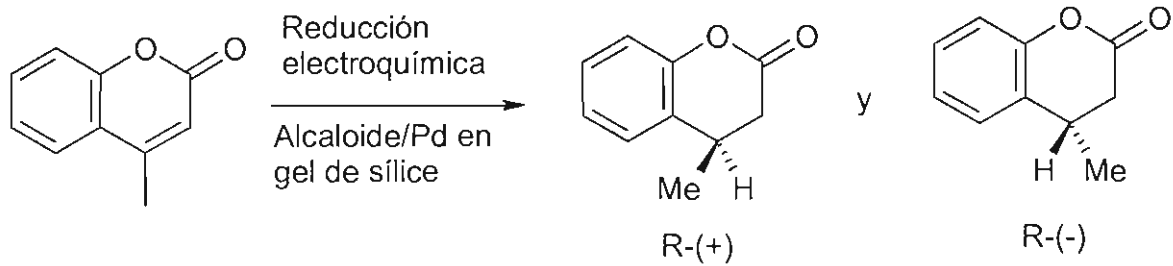
centro quiral en la molécula. En este proceso una de las caras enantiotópicas del sustrato se verá favorecida, vía un estado de transición diastereomérico. La diferencia energética entre los isómeros da como resultado que uno de ellos se forme de manera preferente. Este proceso catalítico puede realizarse en medio homogéneo o heterogéneo.

### **1.2.1.- Hidrogenación heterogénea**

La hidrogenación asimétrica heterogénea se lleva a cabo mediante el uso de un metal finamente dividido, depositado o adsorbido sobre de un sólido, al cual se le agrega un compuesto que posea un centro quiral. Los catalizadores más empleados para estas reacciones son el platino y el paladio soportados en un material quiral, como seda pulverizada. También se ha utilizado como soportes gel de sílice y como fuente de quiralidad alcaloides adsorbidos (Blaser, 1991).

Estas reacciones de reducción no han sido exitosas, ya que dan bajos porcentajes de exceso enantiomérico (% e.e.), además de ser lentas y poco eficientes, lo que las ha relegado como herramienta de síntesis.

Un ejemplo de estos sistemas es la reducción electroquímica de la 4-metilumarina usando como catalizador platino sobre gel de sílice, pretratada con diferentes alcaloides (Fig. 1 y Tabla 1).



**Figura 1.-** Reducción asimétrica electroquímica de la 4-metilcumarina en presencia de diferentes alcaloides.

**Tabla 1.-** Resultados de la reducción asimétrica de 4-metilcumarona en presencia de diferentes alcaloides soportados en gel de sílice. (Blazer, 1991).

Alcaloide	% de Exceso Enantiomérico, (isómero resultante)
Narcotina	17 (S)
Codeina	13 (R)
Brucina	Mezcla racémica
Emetina	13 (R)
Apocodeina	13 (R)
Esparteina	1 (S)
Yombina	13 (S)

La reducción electroquímica asimétrica se llevó a cabo a un pH de entre 5 y 6, con un cátodo de mercurio en metanol acuoso. Los resultados parecen indicar que el alcaloide utilizado forma parte del estado de transición de la reacción.

Como se muestra en el ejemplo, la eficiencia de este sistema no es muy alta, ya que el máximo % de e. e. que se obtiene es del 17%, e incluso se da un caso donde se obtiene la mezcla racémica. Sin embargo, cuando se emplea bis-(dimetilgliosinato) de cobalto como catalizador, en la hidrogenación de un bencilo se obtiene un 78% de e. e. de la benzoina (Morrison, 1976). En este caso se considera que la quinina no interactúa con el centro metálico que contiene al cobalto, sino que activa al sustrato cetónico dando lugar a un enlace intermediario donde están presentes los grupos  $-OH$  y  $C=O$ . Cuando se emplea Níquel Raney en suspensión acuosa en presencia de ácido tartárico también se obtienen excelentes rendimientos, como por ejemplo cuando se reducen 3-oxocarboxilatos en THF a 100-120 atm de hidrógeno y a  $100^{\circ}C$ . En este caso se obtiene el hidroxí éster correspondiente con un e.e. del 86-90% (Ito, 1980).

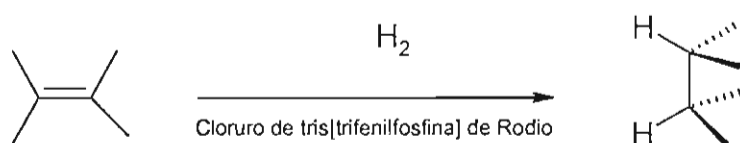
Este tipo de catalizador heterogéneo tiene la ventaja de que es fácil de recuperar al final de la reacción, ya que con una filtración se le puede separar del medio de reacción. Sin embargo, presenta el inconveniente de que puede ser envenenado fácilmente por compuestos de azufre presentes en el medio de reacción o en el sustrato. Además, al estar adsorbido el metal en el sólido que sirve de soporte, existe la posibilidad de lixiviación del metal hacia el medio de reacción, lo que causa que la eficiencia del catalizador disminuya con el uso.

### **1.2.2.- Hidrogenación homogénea.**

Para hidrogenar un sustrato proquiral también se han usado complejos solubles de metales de transición (homogéneos), siendo el Rodio uno de los metales más

empleados para la formación de estos complejos solubles (Čaplar, 1981). Esta opción ha captado el interés de muchos investigadores, debido principalmente a que presenta algunas ventajas sobre los catalizadores heterogéneos, como es el hecho de que no promuevan la migración de dobles ligaduras, además de no ser susceptibles al envenenamiento por azufre, aminas o bases.

Los primeros catalizadores homogéneos que surgieron fueron materiales con fósforo en su estructura, en forma de fosfina, los cuales fueron introducidos en 1966 por Wilkinson y Osborn (Osborn, 1966; Montelatici, 1968) (Fig. 2). Ellos prepararon el cloruro de tris [trifenilfosfina] de rodio, y lo usaron como catalizador en la hidrogenación de alquenos y alquinos. Esta fosfina demostró ser tan reactiva como cualquiera de los catalizadores heterogéneos utilizado hasta entonces, además de poseer las ventajas antes mencionadas.



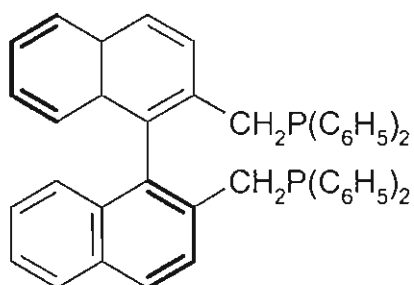
**Figura 2.-** Reducción de una doble ligadura usando el catalizador de Wilkinson.

### 1.3.- Catalizadores con simetría $C_2$ .

Dentro de los catalizadores desarrollados con base a una estructura con carbonos atropisoméricos están el BINAP, NAPHOS, (R)- y (S)-2,2'-bis(difenilfosfinoamino)-1,1'-binaftilo (BDPAB) y el (-)-1,1'-2-naftilbis(difenilfosfinito) (NBDP), todos estos compuestos presentan una estructura con poca flexibilidad conformacional, a la cual se le atribuye la capacidad de inducción asimétrica.

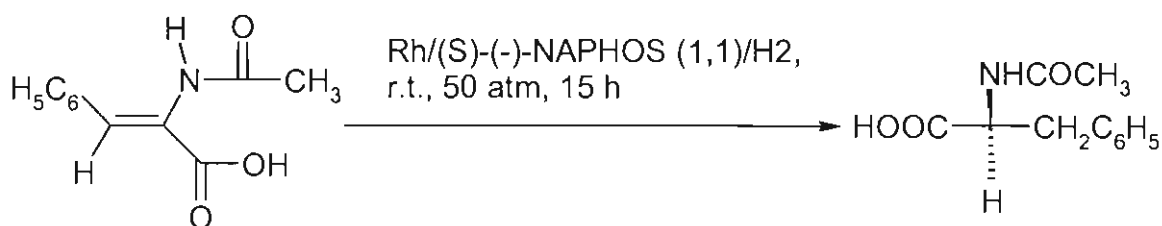


El primer compuesto de este tipo (Fig. 3) fue el ligando bidentado basado en el 2,2'-bis[difenilfosfinometil]-1,1'-binaftilo, conocido como (S)-(-)-NAPHOS(1,1) (Tamao, 1977).



**Figura 3.-** Estructura del 2,2'-bis[difenilfosfinometil]-1,1'-binaftilo

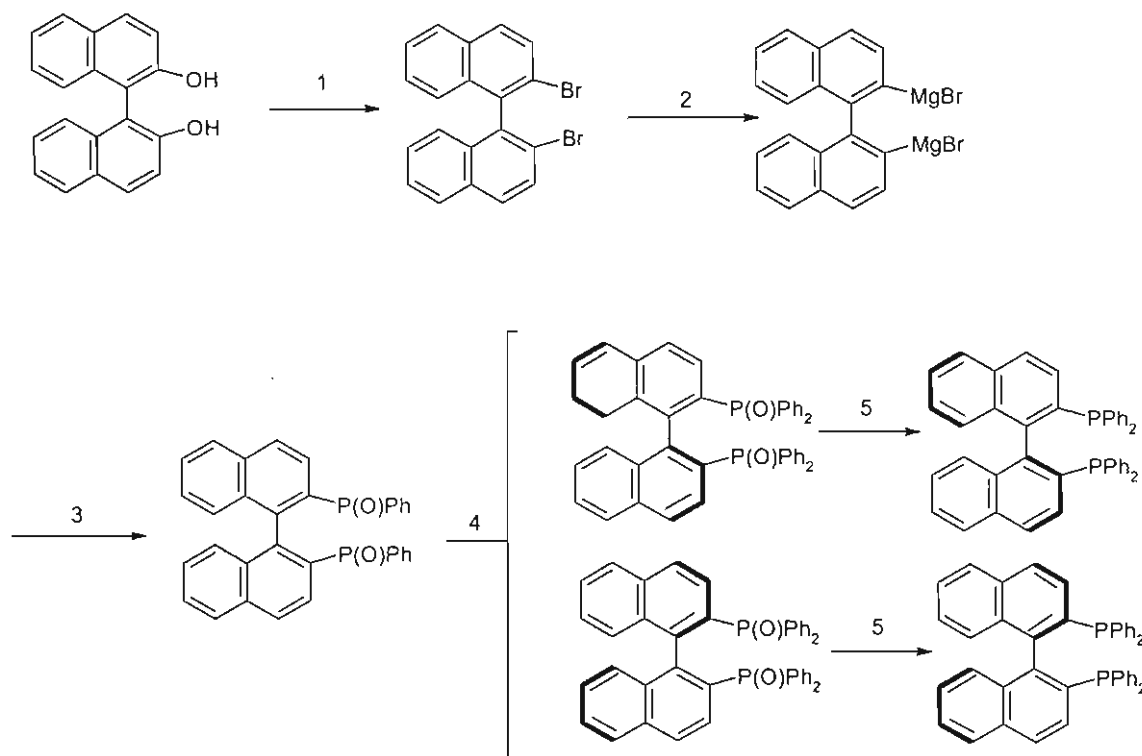
Este material complejo con  $[\text{Rh}(1,5\text{-hexadieno})\text{Cl}]_2$  o con dicloruro de níquel era capaz de catalizar reacciones de hidrogenación e hidrosililación. El rendimiento óptico obtenido era del orden del 30 %. En la Figura 4 se muestra un ejemplo de reacción catalizada por el (S)-(-)-NAPHOS(1,1) (Grubbs, 1977).



**Figura 4.-** Reducción empleando el NAPHOS

En 1980 Takaya y Noyori, (Miyashita, 1980), fueron los primeros en sintetizar el 2,2'-difenilfosfino-1,1'-binaftilo (BINAP) y desde entonces se ha empleado en diferentes reacciones.

Takaya en 1989 (Takaya, 1986) diseñó un método de síntesis, el cual se presenta en la Figura 5.



**Figura 5.-** Preparación del BINAP, (1)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ /  $300^\circ\text{C}$ , (2)  $\text{Mg}/\text{THF}$ , (3)  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ , (4) resolución (-) o (+) ácido dibenzoil tartárico/ $\text{EtOAc}$ , (5)  $\text{HSiCl}_3$ ,  $\text{Me}_2\text{PhN}/\text{tolueno}$ .

Después de la bromación (1), se hace una reacción de metalación con  $\text{Mg}$  en  $\text{THF}$  (2), seguida de una reacción de acoplamiento del reactivo de Grignard con el cloro

difenilfósforo (reacción 3), con un rendimiento del 90%, el cual es muy alto para este tipo de reacciones. Finalmente se lleva a cabo una resolución de enantiómeros utilizando el ácido (+)-dibenzoiltartárico en acetato de etilo (4) y una reducción del producto ya resuelto (5).

La versatilidad como catalizador del complejo BINAP-Ru lo ha convertido en uno de los catalizadores de más amplia utilización en este campo, ya que es capaz de catalizar reacciones de reducción de diferentes sustratos insaturados en condiciones suaves y con excesos enantioméricos muy altos, como por ejemplo alquenos proquirales, ácidos  $\alpha$ -acilaminoacrílicos, alcoholes alílicos, ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados, cetonas y enamidas.

Antes de la utilización del BINAP, la hidrogenación asimétrica de cetonas proquirales era una reacción muy difícil de llevar a cabo y normalmente daba rendimientos bajos (Akutagawa, 1992; Takaya, 1993).

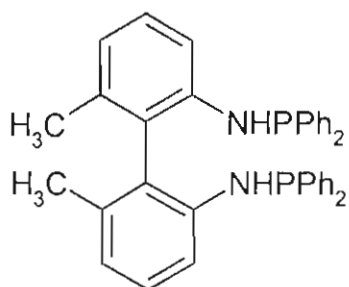
Existen varios ejemplos de aplicación del complejo Ru-BINAP en procesos comerciales, como son la síntesis de fármacos como el Naproxen, Dextrometofan, vitamina E, antibióticos  $\beta$ -lactámicos, o la preparación de nuevos materiales, como cristales líquidos o polímeros biodegradables (Akutagawa, 1994).

Si bien el BINAP tiene muchas aplicaciones, su uso requiere de operación en condiciones inertes, dada su alta reactividad con el oxígeno atmosférico. El fósforo presente en su estructura reacciona con gran facilidad, dando como resultados la desactivación del catalizador. Otro problema es la difícil y costosa recuperación

del catalizador al final de la reacción, ya que se usa en concentraciones molares muy bajas.

Otros compuestos aromáticos complejados que han sido empleados como catalizadores en la reducción de sustratos proquirales. Se presentan a continuación algunos:

En 1983 Uehara y colaboradores sintetizaron el (S)-6,6'-dimetil-2,2'-bis(difenilfosfinamino)bifenilo (MABP) cuya estructura se muestra en la Figura 6 (Uehara, 1983).



**Figura 6.-** Estructura del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-bis(difenilfosfinamino)bifenilo (MABP)

Este compuesto tiene simetría  $C_2$ , y su anillo una vez formado el complejo con Rodio, es de 9 miembros. Este compuesto se utilizó para la reducción del ácido 2-acetamidoacrílico (tabla 2) y mostró buena actividad catalítica, obteniéndose rendimientos de hasta el 81 %, a bajas temperaturas. La configuración del producto en todos los casos fue R.

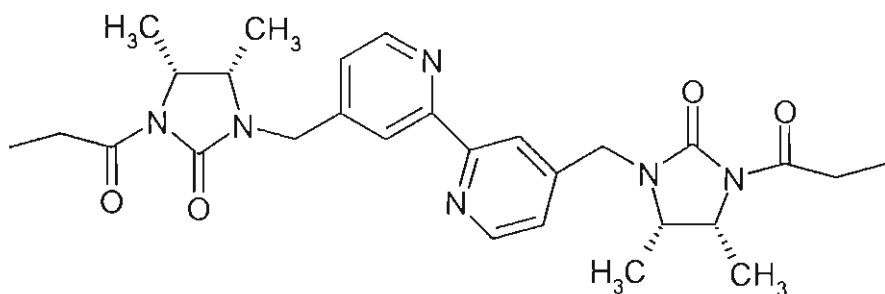
**Tabla 2.-** Resultados de la hidrogenación del ácido 2-acetamidoacrílico (Uehara, 1983).

Exp.	Disolvente	Temp. (°C)	Excesos enantioméricos (%)	Configuración
1	MeOH	-5	81	R
2	MeOH	18	70	R
3	MeOH	40	68	R
4	MeOH (Et <sub>3</sub> N)	26	74	R
5	MeOH	17	70	R

Otro compuesto con simetría C<sub>2</sub> que ha sido empleado para la reducción de dobles ligaduras proquirales es el 2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenilo (BICHEP), usando Rodio para la formación del complejo activo, el cual fue empleado para reducir el ácido itacónico y el (Z)- $\alpha$ -(benzamido)cinamato de etilo, con excesos enantioméricos del orden de 98-99 %.

Otro ejemplo de catalizador con simetría C<sub>2</sub> es el elaborado por Ward y colaboradores (Ward, 2002), para el cual emplearon 4,4'-Bis(bromometil)-2,2'-bipiridina, el cual hacían reaccionar con (4R,5R)-1-propanoil-4,5-difenilimidazolidinona (Fig. 7), para finalmente tratar el material resultante con un

borano y llevar a cabo la reducción de acetofenonas proquirales con excesos enantioméricos superiores al 84%.



**Figura 7.-** Estructura del 2,2'-dipiridylimidazolidinona.

Una de las características más interesantes en la evolución de estos complejos es la tendencia de hacer cada vez más pequeños los anillos que se forman entre el compuesto orgánico y el metal. En la actualidad los complejos más exitosos son aquellos que tienen 7 miembros en sus anillos.

#### 1.4.- Catalizadores soportados

Para resolver el problema de costos causado por la dificultad en la reutilización de los catalizadores homogéneos se contemplan varias alternativas, siendo una de ellas el anclaje del complejo homogéneo en un soporte sólido. Con lo que se simplifica notablemente la purificación al final de la reacción y la reutilización de los catalizadores. Como restricciones al proceso, además de las características inertes del soporte, se tiene que mantener o mejorar el rendimiento y la enantioselectividad.

La idea no es novedosa, ya que desde principios del siglo XX, se empezaron a usar catalizadores metálicos soportados sobre carbón activado, gel de sílice, o algún otro soporte, pero no fue sino hasta 1968 que Fetizon (Fetizon, 1968) utilizó reactivos heterogéneos, que anteriormente se empleaban en forma homogénea. Dicho investigador preparó el carbonato de plata sobre celita, con lo que resolvió algunos de los problemas que presentaba el  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  antes de ser soportado, como eran su difícil manejo y la pobre reproducibilidad de los resultados de la reacción, además de lograr una mejora importante en la capacidad como agente oxidante de este reactivo (Fetizon, 1968; Balogh, 1971).

Desde entonces el campo de reactivos soportados ha avanzado mucho, habiendo surgido soportes con muy variadas características, como por ejemplo, celita, gel de sílice, alúmina, arcillas, zeolitas o polímeros orgánicos.

Algunas de las ventajas y desventajas (Clark, 1994) que se obtienen con el uso de reactivos soportados se muestran en la tabla 3:

**Tabla 3.-** Ventajas y desventajas de un catalizador soportado

Ventajas	Desventajas
Los materiales sólidos son más fáciles y seguros de transportar y estables.	Los costos se incrementan, por la adición de otro material a la reacción.
Los catalizadores sólidos pueden ser fácilmente reutilizados.	No es fácil asegurar una buena mezcla entre los diferentes reactivos que participan en la reacción.
Su remoción es sencilla al final de la reacción (filtración), elimina la posibilidad de contaminación cruzada.	El soporte atrapa moléculas orgánicas, lo cual puede disminuir el rendimiento o la actividad del catalizador.

Los catalizadores soportados se pueden clasificar dependiendo de la naturaleza de los soportes que se utilicen para anclarlos, así tenemos soportes orgánicos e inorgánicos.

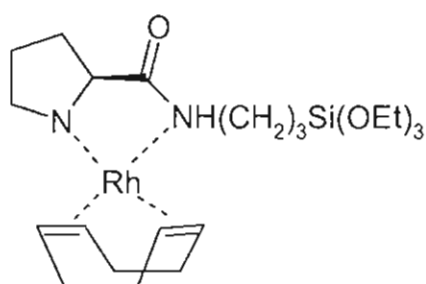
Las estrategias empleadas para llevar a cabo el anclaje de los catalizadores incluyen la adsorción o impregnación, la absorción y la formación de enlaces formales mediante la preparación de derivados sililados generalmente.

### **1.5.- Soportes inorgánicos.**

Los soportes inorgánicos fueron los primeros en ser utilizados, ya que es fácil de adsorber un reactivo en ellos, aunque se presenten algunas desventajas como la pérdida de material a lo largo de la reacción. Algunos ejemplos de catalizadores ya sea adsorbidos o anclados sobre un sólido inorgánico se dan a continuación.

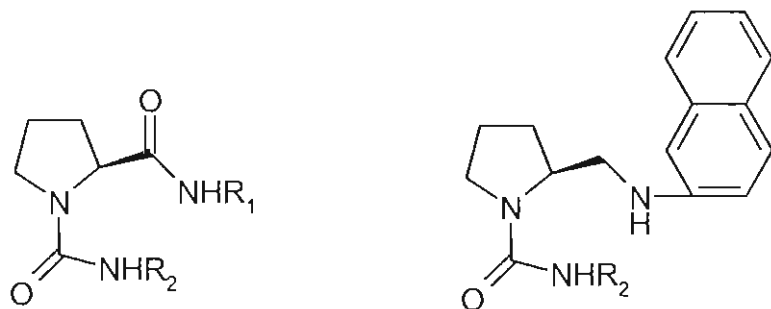


Corma y colaboradores (Corma, 1991) diseñaron un catalizador asimétrico soportado en una zeolita (UZY), utilizando un derivado de la L-prolina (Fig. 8) y lo emplearon para la reducción de dobles ligaduras proquirales. Es importante mencionar que este catalizador no posee fósforo en su estructura, además observaron un pequeño aumento en la capacidad de inducción asimétrica del complejo ya soportado. Los resultados fueron equivalentes a los que se obtenían cuando se empleaba la L-prolina de forma homogénea, con la ventaja de que este catalizador se podía recuperar al final del proceso.



**Figura 8.-** Estructura del complejo de L-Prolina sililada.

Corma y colaboradores (Carmona, 1995), posteriormente al uso de L-prolina, emplearon como ligandos quirales complejos bidentados derivados de N,N'- y N,P-derivados del (S)-1,2-*t*-butilaminocarbonilpirrolidina (Fig. 9). Para ello formaron un complejo tetracoordinado con Rh(COD)Cl<sub>2</sub> y RhCl(PPh<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, material que utilizaron en forma homogénea y soportaron en gel de sílice y una zeolita USY modificada, para llevar a cabo diferentes reacciones de reducción, como la hidrogenación asimétrica de (Z)- $\alpha$ -acetamidocinamato de etilo o la hidrosililación de estireno.



**Figura 9.-** Estructura de los derivados de L- prolina

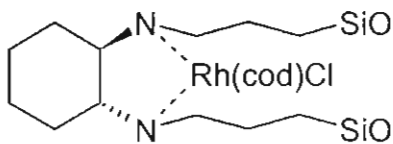
Agustine y colaboradores (Agustine, 1999) usaron un DiPamp soportado en diferentes sólidos inorgánicos como montmorillonita K y alúmina. Se emplearon diferentes compuestos para este fin, el sustrato que utilizaron en sus experimentos fue el 2-acetamidoacrilato de metilo, los excesos enantioméricos que se obtuvieron en esta reacción fueron del 67% en una primera utilización y cuando lo reutilizaron el exceso enantiomérico aumentó al 92 % (tabla 4).

**Tabla 4.-** Velocidades de reacción en la hidrogenación de 2-acetamidoacrilato de metilo, con diferentes catalizadores soportados en alumina o en forma homogénea (Agustine, 1999).

Ligando	Número de utilizaciones	Anclado		Homogéneo	
		Velocidad <sup>a</sup>	% e.e	Velocidad <sup>a</sup>	% e.e.
DiPamp	1	0.32	90	0.25	76
	3	1.67	93		
Prophos	1	2.0	68	0.26	66
	3	2.6	63		
Me-Duphos	1	1.8	83	3.3	96
	3	4.4	95		
BPPM	1	3.75	21	7.4	84
	3	8.15	87		

<sup>a</sup> Velocidad en mol de hidrógeno por mol de Rh por minuto.

Adima y colaboradores (Adima, 1997), prepararon un catalizador de cloruro de (R,R)-trans-1,2-diaminociclohexano (Fig. 10) soportado en una sílice mediante la técnica de sol-gel, formando los derivados sililados de los compuestos activos, mediante enlaces carbono-silicio no hidrolizables. Además, emplearon las aminas presentes en la estructura del catalizador para la formación de los puentes entre el compuesto orgánico y el metal activo. Hubo un aumento en la selectividad del catalizador soportado, en comparación al homogéneo.



**Figura 10.-** Estructura del complejo (R,R)-trans-1,2-diaminociclohexano-Rh.

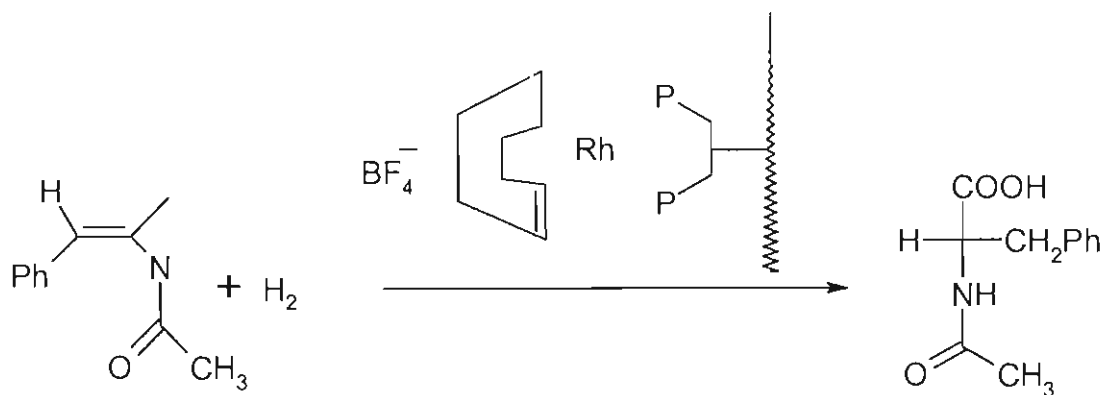
### 1.6.- Soportes orgánicos.

Muchos polímeros han sido utilizados como soportes de catalizadores. Entre los más populares se encuentran las resinas de intercambio iónico y polímeros del tipo divinil benceno o poliestireno, las cuales han sido empleadas en reacciones de sustitución nucleofílica, en la epoxidación de sustratos proquirales y en las reacciones de reducción de dobles ligaduras proquirales.

Kagan y colaboradores (Dumont, 1973) emplearon el DIOP unido a una resina del tipo Merrifield para catalizar la reacción de reducción asimétrica de  $\alpha$ -estirenos y metil atropanos. La eficiencia del sistema no fue muy alta, además de ser sensible al disolvente. Si se empleaba etanol la reacción no se producía, sin embargo el sistema catalítico era muy eficiente en reacciones de hidrosililación de cetonas como la acetofenona, metil-bencilcetona o isobutirofenona, con rendimientos ópticos obtenidos eran superiores al 58%.

Otro sistema empleado con éxito en la reducción de dobles ligaduras proquirales es el propuesto por Nagel y colaboradores en 1984 (Nagel, 1984) quienes prepararon un catalizador empleando bis(fosfanos) acomplejados con Paladio y Rodio en una matriz de Tanta gel (Fig. 11) para llevar a cabo la reducción de ácido

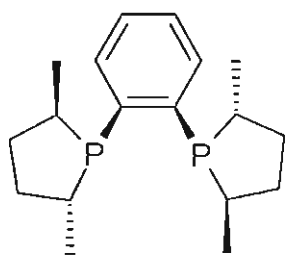
acetamidocinámico, con excesos enantioméricos muy altos (superiores al 90%), además reutilizaron el catalizador sin pérdida apreciable de actividad.



**Figura 11.-** Reducción de ácido acetamidocinámico empleando un catalizador de Rh soportado en un óxido de polietileno tipo matriz de Tanta gel.

Otros ejemplos del uso de compuestos soportados en sólidos orgánicos son el sistema diseñado por Bayston y colaboradores (Bayston, 1998), quienes prepararon BINAP soportado en un polímero tipo poliestireno, el cual fue capaz de catalizar la reducción de dobles enlaces quirales con buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

En 1999, Vankelecom y colaboradores (Vankelecom, 1999) reportaron la utilización de membranas de polidimetildisiloxano (PDMS) como soporte del MeDuPHOS complejoado con Rh (Fig. 12), usando como medio de reacción metanol, y presiones de hidrógeno de 40 bar, el sustrato fue acetoacetato de metilo, y obtuvieron excesos enantioméricos de 90 % o superiores.



**Figura 12.-** Estructura del MEDuPHOS.

Estos resultados muestran un camino prometedor en cuanto a la búsqueda de catalizadores soportados que sean capaces de resistir la degradación provocada por el oxígeno atmosférico, además de ser fácilmente separables del medio de reacción, facilitando su reutilización posterior. Esto abre la posibilidad de un uso más extensivo, de catalizadores quirales en procesos industriales.

## 1.7.- Materiales de soporte

Es necesario considerar la geometría apropiada de los canales, tamaño y distribución de poro, para poder darle al catalizador el valor apropiado de actividad, estabilidad, selectividad.

La accesibilidad a los sitios activos en un catalizador heterogéneo está controlada por el tamaño del poro del soporte y según su tamaño tenemos tres tipos (Biz 1998):

Microporo < 2.0 nm

Mesoporo 2.0-50 nm

Macroporo >50.0 nm

Las materiales microporosos utilizados comercialmente en refinación de petróleo, poseen poros con un diámetro libre de 0.72 nm, como la faujasita (Scherzer, 1996).

La demanda de un material de poro de gran tamaño, motivo los esfuerzos de síntesis en laboratorios tanto en industrias como en universidades, debido a que las moléculas que han demostrado actividad catalítica en general tienen tamaños mayores de 20 Å, las cuales no entrarían en un material microporoso.

En 1982, ocurrió un hecho importante en la ciencia de materiales con el descubrimiento (Wilson, 1982) de un método de síntesis de un aluminofosfato microporoso de (ALPO), el cual tiene poros formados por más de 13 átomos y con un diámetro de 0.8 nm. Posteriormente, en 1988, Davis y colaboradores (Davis,

1988), reportaron la síntesis del VPI-5, un ALPO con un anillo de 18 átomos y que podía adsorber moléculas de 1.3 nm, a este material le siguió otro que presenta un anillo de 20 átomos, el cual es un galofosfato tipo ALPO, que llamaron JDF-20 (Esterman, 1991). También sintetizaron el UTD-1 (Balkus, 1997), ambos materiales tienen un poro lo suficientemente grande como para dar cabida a grandes moléculas, aunque tienen la limitación de ser poco estables a temperatura alta y presentar una estructura eléctricamente neutra, lo cual le resta capacidad catalítica en algunos procesos.

Las arcillas pilareadas, son otro tipo de sólidos microporosos, con poros tipo rejilla de cerca de 0.8 Å X 1.4 nm, y que han sido estudiados como posibles componentes de catalizadores, ya que las condiciones de pilareo permiten la manipulación del mineral arcilloso, para obtener microporos y mesoporos.

En 1990 Yanagisawa y colaboradores (Yanagisawa, 1990) prepararon una sílica mesoporosa con un tamaño de poro uniforme, situación no observada previamente, otra característica importante de este material es su carácter neutro.

Se han planteado diferentes estrategias de síntesis para la preparación de estas nanoestructuras de tamaño único de poro; Kresge y colaboradores (Kresge, 1992) introdujeron el método sol-gel para la preparación de silicatos mesoporosos, empleando surfactantes para la formación de la estructura, para ello emplearon sales cuaternarias de amonio, una de las características más importantes que deben de poseer estas sales es una cadena hidrocarbonada larga (estos compuestos tienen una fórmula general de  $C_nH_{2n+1}(CH_3)_3N^+$ ), lo cual le proporciona una cabeza hidrofílica y una larga cola hidrofóbica, una vez que son



colocados en soluciones acuosas forman micelas, cuya forma depende de las condiciones de la solución, este arreglo puede ser esférico o cilíndrico.

Tanev y Pinnavaia (Tanev, 1995), propusieron una síntesis en condiciones neutras, basada en la formación de enlaces de hidrógeno entre una amina primaria y las especies inorgánicas neutras. Este material poseía un arreglo hexagonal con canales de tamaño uniforme, los patrones de rayos X mostraban una unidad de celda de  $\sim 4.5$  nm, la superficie BET era por encima de los 1000  $\text{m}^2/\text{g}$  y el diámetro promedio era de 4.0 nm, poseía una alta capacidad de adsorción de diferentes disolventes orgánicos.

La estructura de los materiales mesoporosos preparados por sol-gel puede ser modificada por la variación de la relación de surfactante/ $\text{SiO}_2$ . Vartuli y colaboradores (Beck, 1992) estudiaron el efecto de la relación molar surfactante/silica en sistemas que contenían tetraetilortosilicato, agua y cationes de  $\text{C}_{16}\text{TMA}$  a  $100^\circ\text{C}$ , y encontraron que conforme se incrementaba la relación molar surfactante/silicio, los productos obtenidos podían ser clasificados en cuatro categorías:

Relación molar surfactante/silica	Fase resultante
<1.0	Fase hexagonal (MCM-41)
1.0-1.5	Fase cúbica (MCM-48)
1.2-2.0	Material térmicamente inestable
2.0	Octámero cúbico [(CTMA)SiO <sub>2.5</sub> ] <sub>8</sub>

Otras observaciones realizadas por estos investigadores (Beck, 1992) fueron:

El diámetro promedio en la MCM-41 aumenta de 1.8 a 2.2 y 3.7 nm cuando la cadena del surfactante se incrementa de 8, 12 a 16 átomos de carbono, además que al agregar moléculas orgánicas no polares de cadena corta (auxiliar químico), junto con el surfactante durante la preparación del material, aumentaba el tamaño del poro que se obtenía. Lo cual indica que es posible controlar el tamaño del poro a través de la selección del surfactante, del auxiliar químico y las condiciones de reacción.

Con estos antecedentes nos pareció interesante intentar la preparación de un catalizador cuya estructura posea simetría C<sub>2</sub> la cual no presente fósforo en forma de fosfina en su estructura, con objeto de hacerlo más estable, otra ventaja de no utilizar fósforo en este catalizador es facilitar su anclaje en un sólido inorgánico, con objeto de hacer más fácil la recuperación del catalizador al final de la reacción y dar la posibilidad de la reutilización del mismo en otras reacciones.

Las características que debe de poseer el sólido en el cual se llevará a cabo el soporte son, el tener una gran área superficial, lo que ayudará a la mejor adsorción del hidrógeno, un tamaño de poro lo suficientemente grande para

permitir la entrada tanto del catalizador como del sustrato al interior de la estructura, permitiendo el anclaje del compuesto orgánico en el interior de los poros y que la reacción se lleve a cabo igualmente en el interior, este valor debe de ser mayor de 25 Å y tener un volumen mayor de 0.100 cm<sup>3</sup> .

## 2.- Parte Experimental

Todos los reactivos empleados en la parte experimental de este trabajo son de la marca Aldrich, Strem o Merck. Se obtuvieron espectros de todos los compuestos por diversas técnicas, los de Infrarrojo fueron obtenidos en un aparato Perkin Elmer Paragon 1000; los espectros de masas en un equipo Jeol GC-mate; los espectros de resonancia magnética nuclear de las muestras solubles en un equipo Bruker ADVANCE DMX-500 de 500 MHz y de las del catalizador anclado fueron obtenidos en un equipo de resonancia magnética nuclear para muestras sólidas, Bruker ADVANCE DMX-300 de 300 MHz. Los análisis cromatográficos fueron realizados en un cromatógrafo de gases Varian 3800, equipado con una columna Chirasildex CB de 0.25 mm de espesor de película, acoplado a un detector de ionización de flama. Todas las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en un hidrogenador Parr de baja presión. Las rotaciones ópticas de los materiales fueron medidas en un polarímetro Perkin Elmer modelo 141, las características texturales de la MCM-41 se obtuvieron con un equipo de adsorción de nitrógeno Quantachrome Autosorb-1 y las difracciones de rayos X en un difractor Siemens D500.

El esquema de síntesis del catalizador homogéneo se muestra a continuación (Fig. 13):

Los puntos de fusión que aparecen entre paréntesis son los reportados en la literatura.

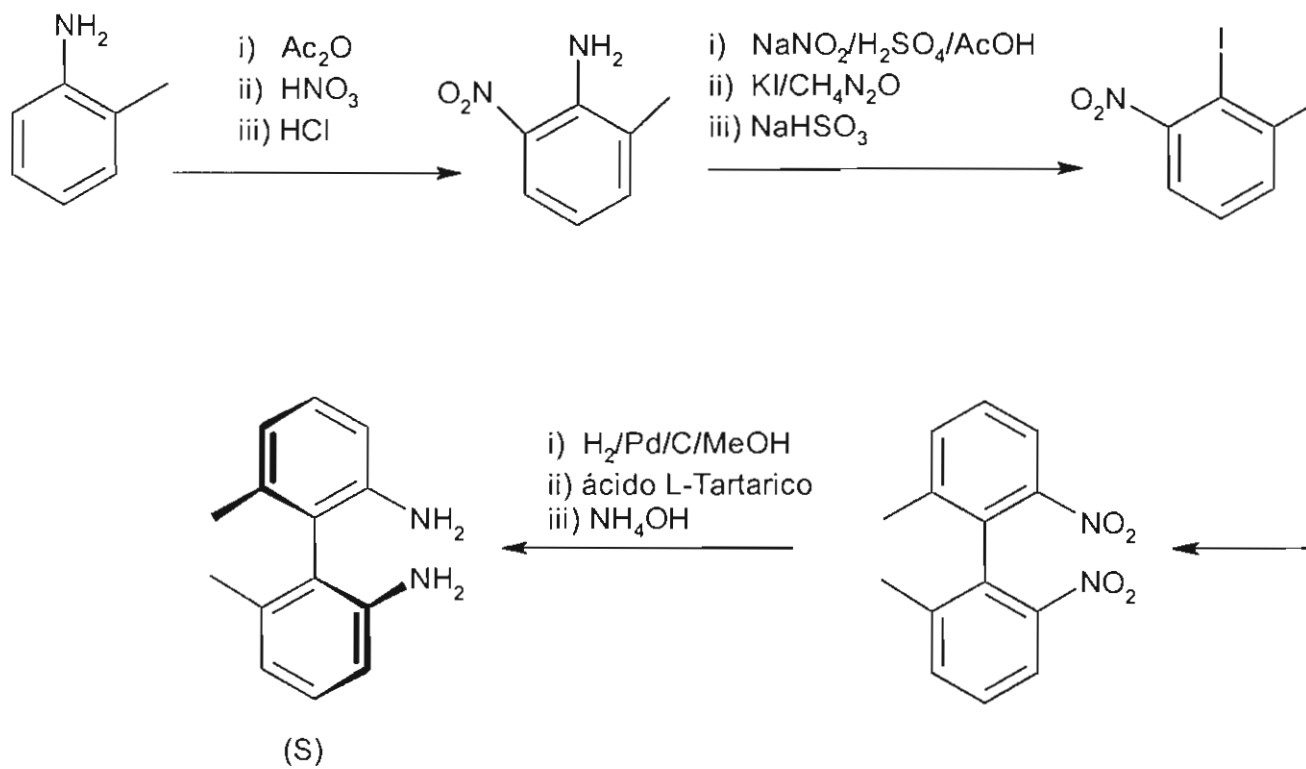
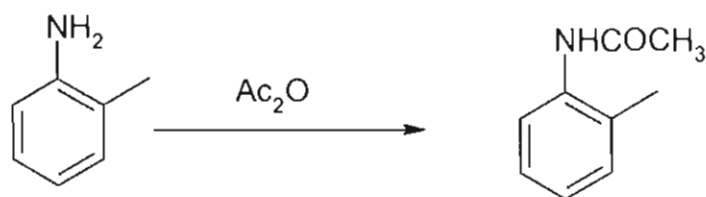
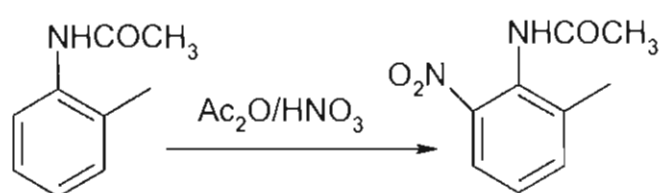


Figura 13.- Esquema de la preparación del MABP.

1) **Acetilación de o-toluidina** (Howard, 1963): En un vaso de precipitado de 1000 ml, con agitación magnética, se colocaron 350 ml (3.4 mol) de anhídrido acético y 0.5 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . La mezcla se mantuvo a  $15^\circ\text{C}$  y se le añadieron gota a gota 107 ml (1 mol) de o-toluidina recientemente destilada, cuidando que la temperatura no sobrepasara los  $15^\circ\text{C}$ . El producto de la reacción no se aisló y se continuó con el segundo paso de la síntesis.

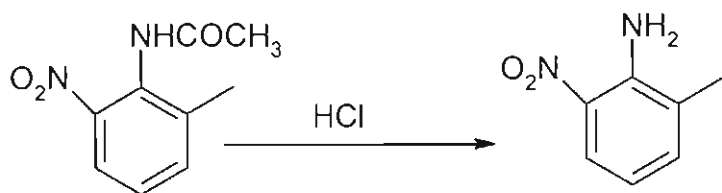


2) **Nitración de la 2-metilacetanilida** (Howard, 1963): La mezcla de reacción se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$ . A continuación se añadieron lentamente con agitación 75 ml de  $\text{HNO}_3$  al 70 % (0.85 mol), manteniendo la temperatura abajo de  $5^\circ\text{C}$ . Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 2 h; enseguida se vació sobre 500 ml de agua-hielo y se continuó la agitación durante otras 2 h, para después filtrar al vacío. El material seco tuvo un punto de fusión de  $149\text{-}150^\circ\text{C}$  y un rendimiento de 84 %.



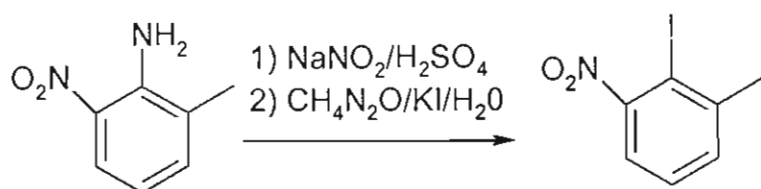
3) **Preparación de la 2-metil-6-nitroanilina** (Howard, 1963): En un matraz balón de 1 L se colocaron 50 g (0.025 mol) de 2-metil-6-nitroacetanilida, 72 ml (2 mol) de  $\text{HCl}$  concentrado y 350 ml de agua. La mezcla se calentó a temperatura de ebullición durante 1 h, al término de este periodo se vertió en 500 ml de agua hielo

y se agitó por 1 h para posteriormente filtrar la mezcla de reacción. El material seco tuvo un punto de fusión de 92-94°C y el rendimiento fue del 74.7 %. (p.f.= 95-96°C)

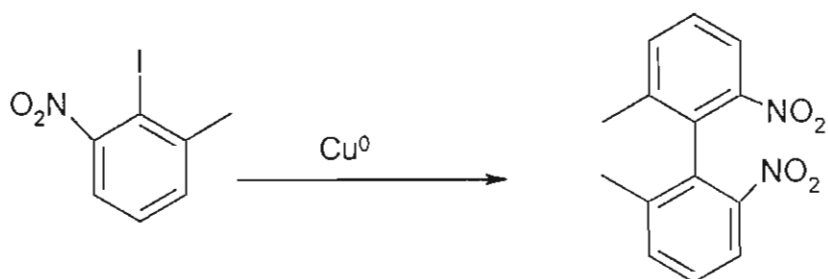


4) **Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno** (Carlin, 1956): En un vaso de 500 ml, se colocaron 100 ml de ácido acético glacial y 15 g de 6-metil-2nitroanilina, la mezcla se enfrió a 15 °C. En otro vaso de precipitado se colocaron 25 ml (0.14 mol) de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se enfriaron a -3°C, y se le añadieron 5 g (0.07 mol) de NaNO<sub>2</sub>, una vez concluida la adición la mezcla se calentó a 75°C e inmediatamente se enfrió a 15°C, a continuación se añadió esta solución a la primera mezcla, manteniendo la temperatura a 15°C.

Al concluir la adición de la mezcla del NaNO<sub>2</sub>, la solución resultante se agitó durante 30 min, en seguida se vació en 150 ml de agua hielo, se le agregaron 40 ml de una solución acuosa de urea 3.3 g (0.05 mol) y 7.9 g (0.05 mol) de KI, la mezcla se tornó negra y en ese momento se le adicionó poco a poco Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, hasta que la reacción dejó de desprender dióxido de azufre (fue necesario añadir 4 g para completar la reacción). El material se filtró y se secó. El punto de fusión fue de 66-68°C, con un rendimiento de 61.3 %. (p. f. = 67-69°C)

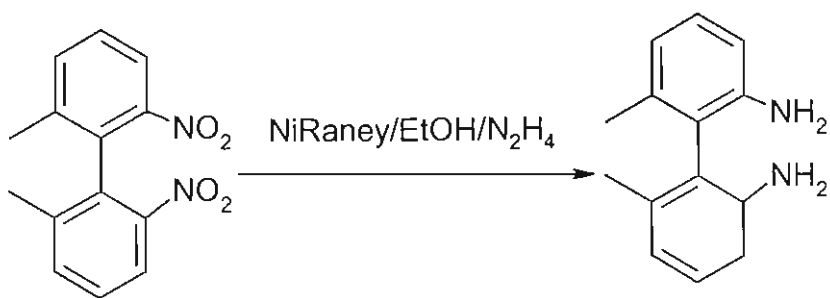


5) **Preparación del 2,2'-dimetil-6,6'-dinitrodifenilo** (O'Connor, 1968): A 5 g (0.019mol) de 6-metil-2-nitrotolueno, se le añadieron 5 g (0.078 mol) de limadura de cobre, la mezcla se calentó a 180 °C durante 10 h, al término de este periodo se dejó enfriar y se extrajo con benceno. Después de eliminar el benceno, el sólido resultante se cristalizó de etanol, el material se filtró y se secó. El punto de fusión fue de 142-143°C, con un rendimiento de 46.6 %. (p. f. = 148-150°C)

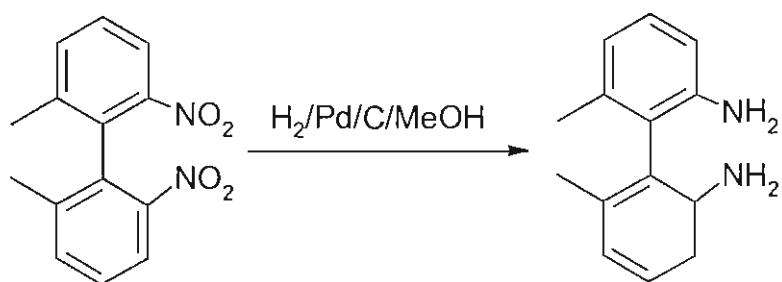


6) **Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo** (O'Connor, 1968): (hidrogenación con un agente de transferencia de hidrógeno): En un matraz de tres bocas de 250 ml se agregaron 1.22 g de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo (0.005 mol) a 40 ml de etanol, la mezcla se calentó hasta disolución total, a continuación se agregó 1 g de Ni Raney W-2 de reciente preparación y 2 ml (0.03mol) de hidrato de hidrazina al 65%. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 6 h. Después de este tiempo se filtró y se evaporó la mitad del etanol, el material se filtró y secó. El punto de fusión e IR correspondían al material de partida de la reacción.



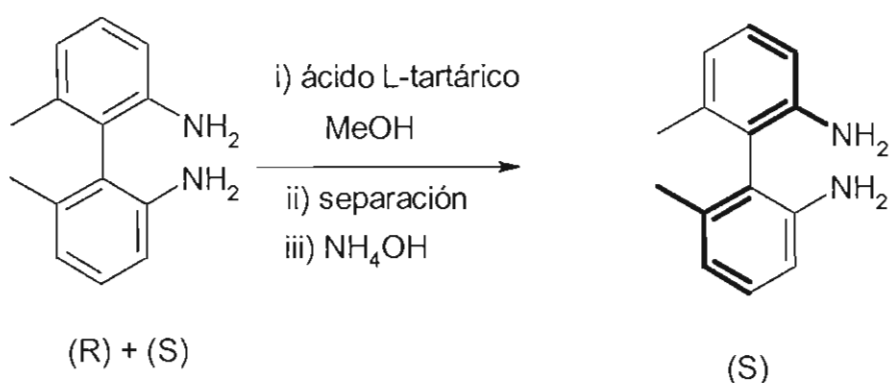


6') **Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo** (Reducción con hidrógeno molecular): En una botella para hidrogenador se colocaron 120 ml de metanol y 10 g (0.036 mol) de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo, la mezcla se calentó hasta que se disolvió completamente el nitrocompuesto y se le agregó 1 g de Pd/C al 5%. A continuación se conectó a un hidrogenador Parr de baja presión con agitación y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, a una presión inicial de 60 psi. La mezcla de reacción se mantuvo en estas condiciones hasta que dejó de absorber H<sub>2</sub>, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y a continuación se evaporó el metanol y enfrió el sólido se filtró, el punto de fusión del material obtenido fue de 156-158°C y un rendimiento del 95 %. (p. f. = 157-159°C)



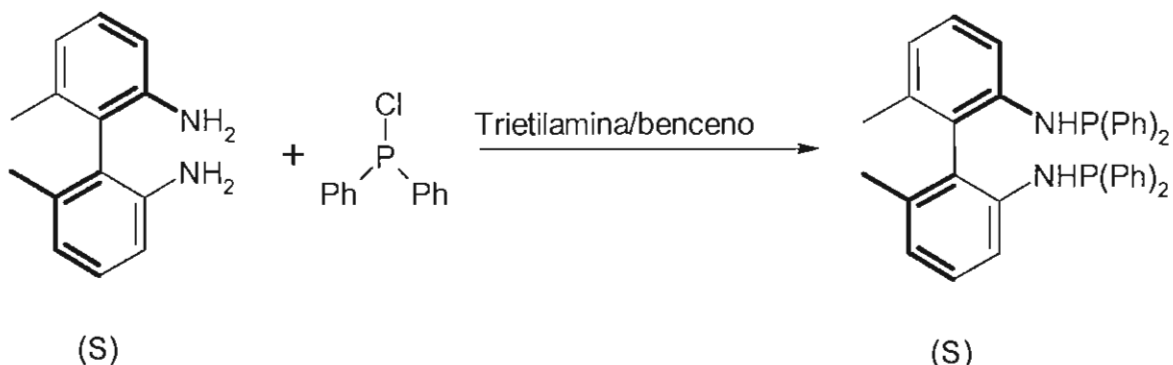
7) **Separación del isómero (S)- 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB)** (Ricci, 1958): A una solución de 5 g de 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo, en 20 ml de

metanol, se le agregaron lentamente 25 ml de una solución metanólica con 7 g de ácido L-tartárico. Al concluir la adición de la solución de ácido se formó un precipitado, el cuál se filtró y el líquido libre de sólidos se concentró a la mitad del volumen y enseguida se le agregó gota a gota  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2 ml). El precipitado formado se filtró y se le tomó la lectura de rotación óptica. En caso de ser necesario se recristalizó de metanol hasta obtener una lectura de  $-36^\circ$ . El rendimiento fue del 30% con un punto de fusión de  $156-158^\circ\text{C}$ .

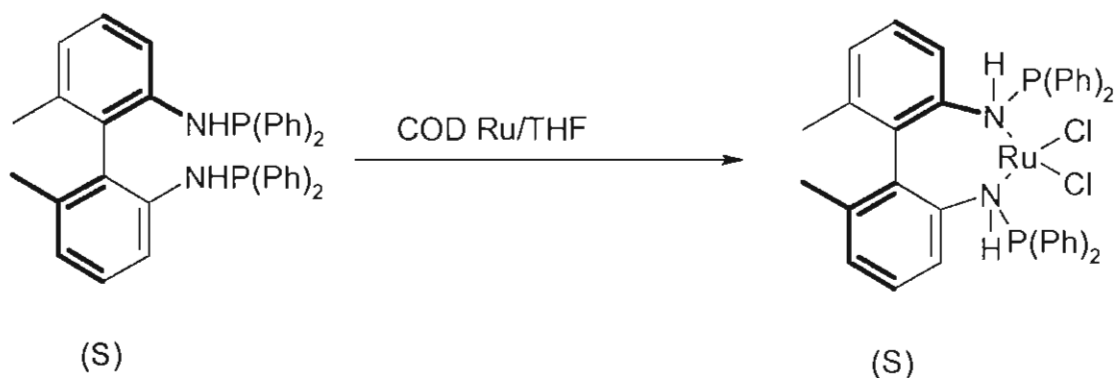


**8) Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenil difosfina (MABP)** (Uehara, 1983): En un matraz de tres bocas de 100 ml bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron 1.52 ml de trietilamina y 1.15 g de (S)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo en 40 ml de benceno seco. Enseguida, con la ayuda de una jeringa, se añadieron gota a gota, lo más lentamente posible, 2 ml de cloruro de difenilfosfina. Al concluir la adición, la mezcla se agitó durante 4 h y a continuación se calentó a temperatura de ebullición durante otras 4 h. Al término de este periodo se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionaron 10 ml de agua para eliminar el material insoluble formado. En un embudo de separación se separó la capa orgánica, la cuál se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, en un evaporador rotatorio. Se obtuvo un aceite amarillento, el

cuál se disolvió en etanol y se le agregó agua gota a gota hasta la precipitación de la fosfina. Esta tuvo p. f. de 98-100°C, siendo el rendimiento de 36%. (p. f. = 99-101°C)



9) **Complejo de Ru:** En un matraz de 50 ml con atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocaron 0.35 g de cloruro de 1,5-ciclooctadien Rutenio (COD Ru) y 5 ml de THF seco, con agitación hasta su disolución, a continuación se añadieron 0.3 g de MAPB. Esta mezcla se empleó directamente en la reacción de hidrogenación sin aislarlo, debido a la inestabilidad del complejo.



### Preparación del MAB anclado

Para el anclaje del complejo se preparó la MCM-41, y se realizaron las modificaciones necesarias sobre la estructura del bifeniolo, el anclaje se decidió

llevarlo a cabo en uno de los metilos de la estructura, ya que esta posición no esta involucrada en la formación del complejo y estos grupos metilo pueden ser transformados de manera sencilla y con buenos rendimientos, para poderse unir a un compuesto sililado.

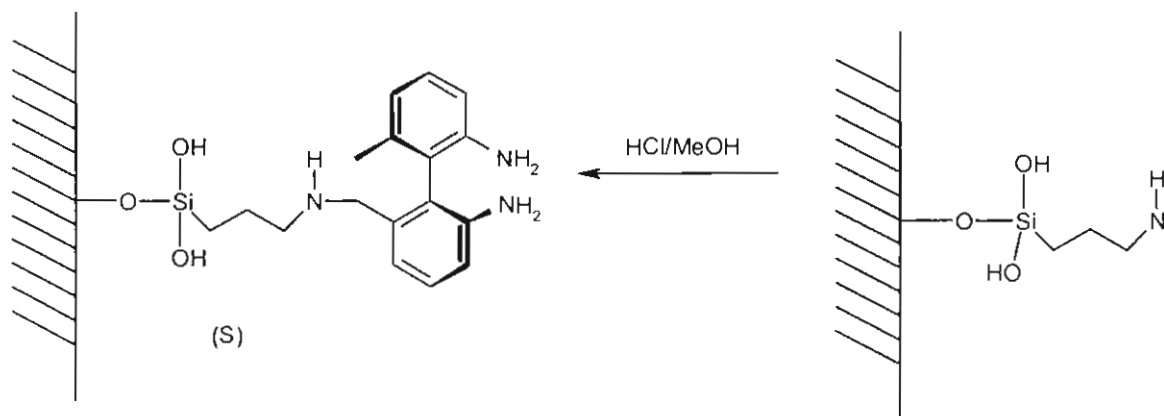
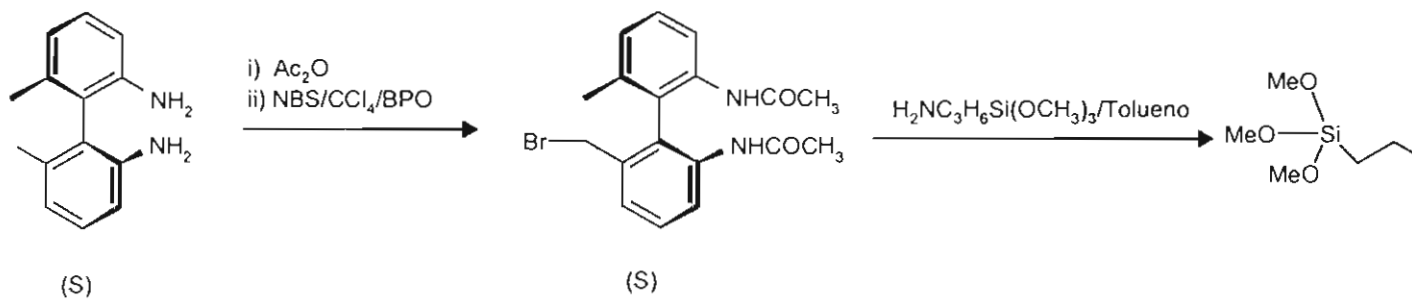
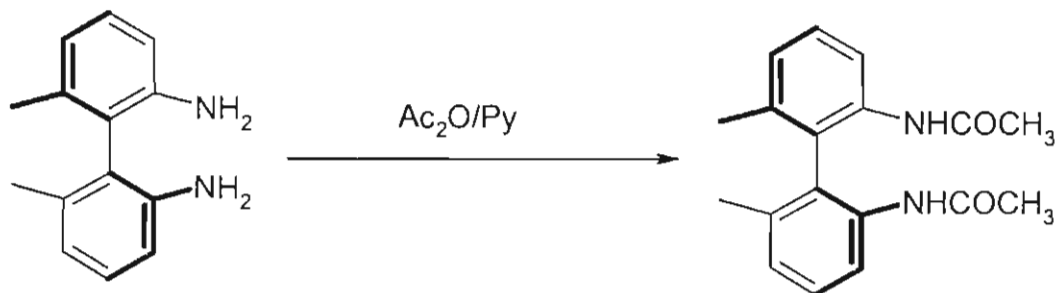
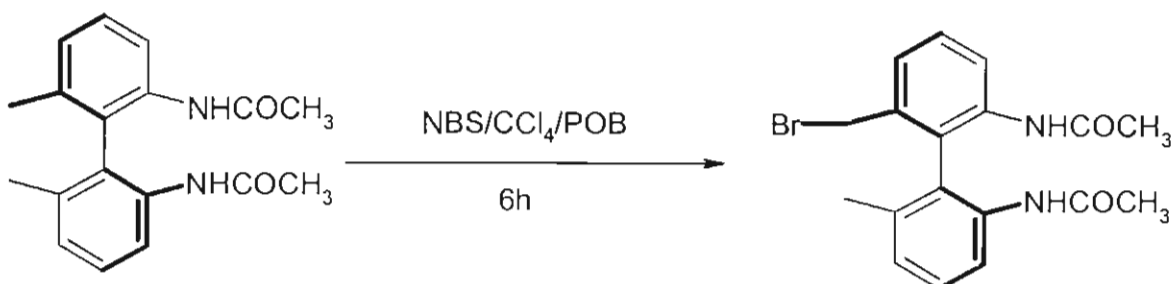


Figura 14.- Esquema de síntesis para el MAB anclado.

10) **Preparación del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidodifenilo:** En un matraz se colocaron 10 ml de anhídrido acético, 10 ml de piridina y 10 g de (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo. Esta solución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Al término de este período la mezcla se vertió sobre agua hielo. El sólido resultante se lavó hasta la desaparición del olor a piridina, y luego se dejó secar. El punto de fusión fue de 221-223°C, con un rendimiento de 28.6%.

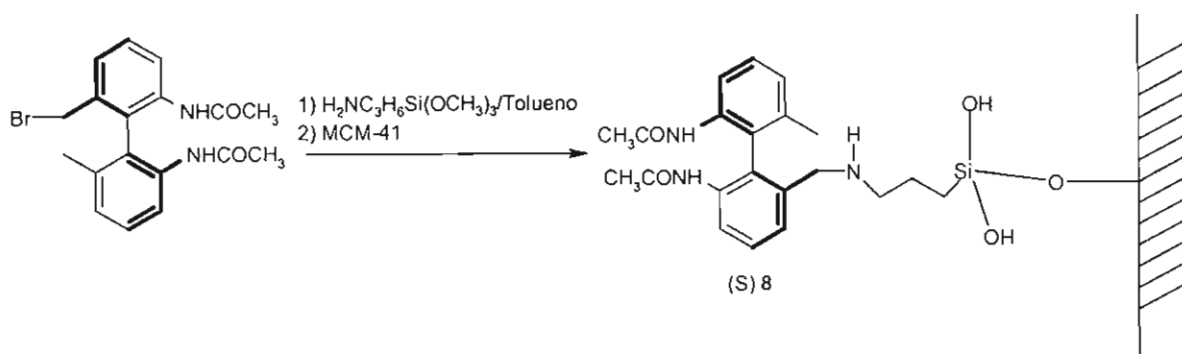


11) **Preparación del (S)-6-bromometileno-6-metil-2,2'-diacetamidobifenilo:** En un matraz se colocaron 2 g de (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidodifenilo, 20 ml de  $\text{CCl}_4$ , 0.05 g de peróxido de benzoilo (POB) y 1 g de N-bromosuccinimida. A continuación la mezcla se calentó a temperatura de ebullición durante 4 h, posteriormente se enfrió, y filtró, y se eliminó la mitad del disolvente a presión reducida. En seguida se volvió a filtrar, el sólido (p.f.= 200-201°C), dio un rendimiento de 59.3%.

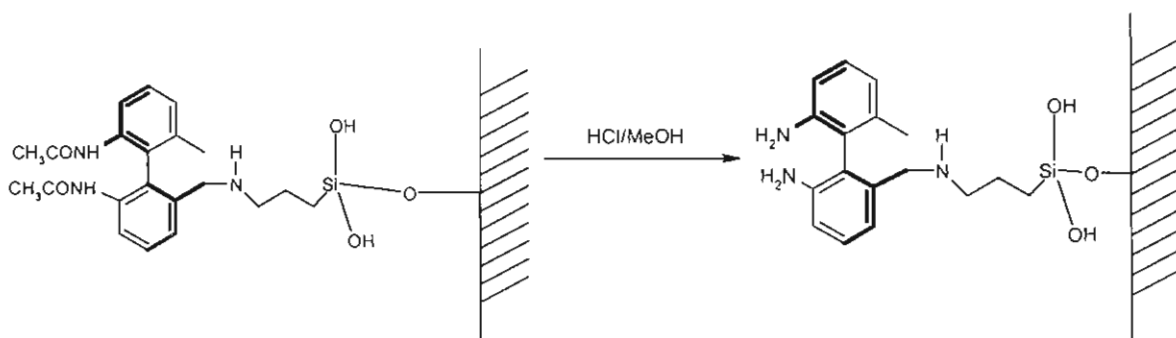


**12) Preparación de la MCM-41:** En un reactor se colocó una solución de 19 g de silicato de sodio en 166 ml de agua, a la cual se le agregaron 24 ml de una solución que contenía 4 g de bromuro de cetiltrimetilamonio. Se ajustó el pH a un valor de 9.5 usando ácido sulfúrico 0.1M y manteniendo una agitación vigorosa. El reactor se selló y se colocó en una estufa a 100°C durante 24 h. Al término de este periodo se dejó enfriar, se le repuso el volumen de agua perdido y se ajustó el pH a un valor de 7.1 con ácido sulfúrico 0.1 M. Se volvió a sellar el reactor y se colocó nuevamente en la estufa a 100°C, por otras 24 h. Se repitió la operación anterior y de la mezcla de reacción se filtró el precipitado, se lavó con agua deionizada hasta obtener un pH de 7 y el sólido obtenido se secó a una temperatura de 100°C por 3 h. A continuación se calcinó en una mufla con una corriente de aire de 150 a 200 ml/min y un programa de temperatura que consistía en calentar hasta 300°C a una velocidad de calentamiento de 3°C/min, se mantuvo a esta temperatura durante 3 h, y después se calentó hasta 550°C con una velocidad de calentamiento de 5°C/min y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h más. El material fue caracterizado por absorción de N<sub>2</sub> y difracción de rayos X de bajo ángulo.

**13) Preparación del (S)-6-(3-aminopropiltrimetoxisilan)metilen-6-metil-2,2'-diacetamidobifenilo:** En un matraz balón, se colocaron 0.05 g de (S)-6-bromometilen-6-metil-2,2'-diacetamidobifenilo, 10 ml de tolueno y 0.025 g de 3-aminopropilmetoxisilano. La mezcla se calentó a temperatura de ebullición durante 6 h, a continuación se añadieron 0.5 g de de MCM-41 y la mezcla resultante se volvió a calentar durante otras 6 h. Después se enfrió y se filtró.



14) **Desprotección de los grupos amino:** El material resultante del paso anterior se colocó en un matraz balón de 25 ml junto con 15 ml de HCl al 10%. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 h, después se dejó enfriar, se filtró y lavó hasta obtener un pH de 7.



### Análisis de las reacciones de Hidrogenación.

15) **Cuantificación del Exceso enantiomérico:** Para la cuantificación del ácido metil succínico se preparó el ester metílico mediante la siguiente técnica: En un vial se colocaron 10 mg del ácido junto con 1 ml de solución de  $\text{BF}_3 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ . Se selló y se calentó a 60 °C durante 1 h, a continuación se extrajo el ester metílico



con cloruro de metileno. La muestra se inyectó en un cromatógrafo de gases equipado con una columna Beta Dex-120 de sílice fundida con una fase estacionaria de  $\beta$ -ciclodextrinas, de 30 m de longitud y un diámetro interno de 0.25 mm y con una película de 25  $\mu$  de espesor. Se utilizó una presión de 5 psi de gas de arrastre, con un programa de temperatura de 60 °C durante 45 min y una velocidad de calentamiento de 2°C/min hasta 170°C, temperatura se mantuvo durante 60 min, los porcentajes de excesos enantioméricos se obtuvieron restando el área bajo la curva del isómero de mayor cantidad menos el de menor cantidad, los tiempos de retención para el isómeros R fue 63.5 min, y para el isómero S de 67.8 minutos.

**16) Preparación de la amida de la fenil alanina:** En un vial se colocan 5 mg del Ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico, se añadieron 2 ml de cloruro de metileno, junto con 0.2 ml de anhídrido trifluoroacético. Se selló el vial y se calentó a 60 °C durante 30 min. Después se removió la tapa del vial y se evaporó el disolvente usando nitrógeno seco. A continuación la muestra se inyectó a un cromatógrafo de gases equipado con una columna  $\beta$ -perpentilada con una fase SE 54 Heptaquis-2,3-o-pentil- $\beta$ -ciclodextrina de 25 m de largo con un diámetro de 0.25 mm y un espesor de película de 0.30  $\mu$ . La presión usada fue de 15 psi. El programa de temperatura fue el siguiente: temperatura inicial de 60°C durante 45 min, velocidad de calentamiento de 1°C/min hasta 170°C mantenida durante 60 min, el cálculo de los excesos enantioméricos fue realizado de la misma manera que la técnica anterior y los tiempos de retención fueron 45.3 min para en isómero R y 47.7 min para el isómero S.

17) **Procedimiento de hidrogenación:** Una solución de 4.8 mmol de ácido itacónico o ácido  $\alpha$ -acetamidoacrílico en 100 ml de metanol se colocó en un hidrogenador Parr y se le añadió el catalizador (el equivalente a 50 mg), ya fuera homogéneo o heterogéneo. El sistema fue purgado en tres ocasiones para asegurar que se había eliminado todo el aire. Finalmente se presurizó el sistema a 60 psi y se agitó por un periodo de 5 h. Al término de este periodo la botella se desmontó y se tomaron muestras a las cuales se les determinó el porcentaje de conversión y el porcentaje de exceso enantiomérico.

## 4.- Resultados y discusión.

### 4.1.- Preparación del (S)-6,6'-dimetil-2,2'diaminodifenilo

Reacción de acetilación de la *orto*-tolidina.

En la reacción de acetilación de *o*-toluidina no se aisló el producto, ya que el medio de reacción utilizado para la nitración de este compuesto es el mismo, además de que aislar y purificar el acetato representaría una disminución en el rendimiento global del proceso.

Reacción de nitración de la acetamidotoluidina.

La nitración es una reacción que tiene un control cinético, por lo que la proporción de productos depende de la temperatura del proceso. Inicialmente utilizamos una temperatura de 10 a 15°C, que es la reportada (Howard, 1963). Encontramos que bajo estas condiciones es muy difícil su control y se incrementaba la cantidad de producto nitrado en la posición 4, por lo que se decidió disminuir la temperatura al rango de -5 a 0°C, con esto se obtuvo un mayor rendimiento (84%) del derivado nitrado en la posición 6.

Reacción de Hidrólisis de la 2-metil-6-nitroacetanilida.

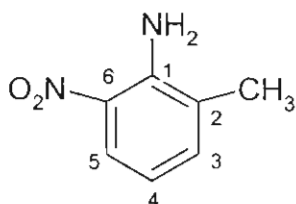


Figura 15.- Estructura de la 2-metil-6-nitroanilina

La hidrólisis del 2-metil-6-nitroacetanilida con ácido clorhídrico requiere de un periodo de reacción muy grande y el rendimiento es sólo de 52.9% (Howard, 1963), por lo que se modificó el método. Para ello se desprotegió la amina con HCl y posteriormente se destiló por arrastre de vapor, lo que mejora el rendimiento hasta 76.9%.

Los datos de infrarrojo, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :

IR (tableta)<sub>νmax</sub> 3518, 3020.5, 1622.2, 1519.1, 1444.8, 1084.4  $\text{cm}^{-1}$ .

La señal doble en 3518  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a una amina primaria, lo cual indica que la hidrólisis de la acetamida fue completa. Esto se confirma, ya que no hay señal de un C=O, en 1750  $\text{cm}^{-1}$ . La señal de 3020.5  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a los hidrógenos unidos a un carbono, indicando que hay una estructura aromática, las señales de 1622.2  $\text{cm}^{-1}$  y 1444.8  $\text{cm}^{-1}$  se deben a las dobles ligaduras del sistema aromático.

$^1\text{HRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 1.96 ppm (3H, s), 3.27 ppm (2 H, s), 6.64 ppm (1 H, d), 6.72 ppm (1 H, d), 7.07 ppm (1 H, t).

La señal de 1.96 ppm corresponde a los hidrógenos de un metilo unido a un anillo aromático. Como no hay multiplicidad este metilo debe estar unido a un carbono cuaternario. La señal en  $\delta$  3.27 integra para dos protones, es una señal muy ancha que corresponde a protones unidos a un heteroátomo. La señal de  $\delta$  6.64 integra para un protón y está en la zona de protones unidos a un anillo aromático, además de ser una señal doble, lo que indica que tiene un carbono unido a un protón como vecino. Esta señal corresponde al hidrógeno 3 del 6-nitro-2-metilaminobenceno. La señal 6.72 ppm integra para un protón, es un doblete y

corresponde al protón número 5 del compuesto. La señal en 7.07 ppm integra para un protón, es un triplete lo cual indica que tiene dos protones vecinos, y se le puede asignar al protón 4 del compuesto.

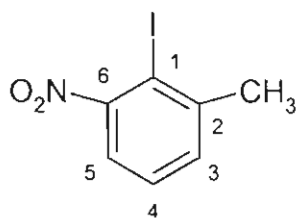
$^{13}\text{CRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 17.4 ppm, 115.9 ppm, 124.2 ppm, 125.2 ppm, 132.2 ppm, 136.1 ppm, 143.4 ppm.

El espectro de  $^{13}\text{CNMR}$ , confirma la existencia de un compuesto de 7 carbonos. La señal de 17.4 ppm corresponde a un carbono  $\text{sp}^3$  unido a un anillo aromático, la cual se le asigna al metilo. Las señales de 115.9, 124.2, 125.2, 132.2, 136.1, 143.4 ppm corresponden a la estructura aromática. El carbono en 115.9 ppm es el que está unido al metilo del compuesto, el de 124.2 ppm se le asigna al carbono 4 de la estructura, mientras que el carbono 3 presenta una señal en 125.2 ppm. El carbono 5 presenta una señal en 136.1 ppm debido a la cercanía con un grupo nitro. El carbono 1 da una señal en 132.2 ppm debida a la unión del nitrógeno de la amina en este carbono. El carbono unido al nitrógeno del grupo nitro es el de 143.4 ppm.

EM (EI)  $m/z$  152.3 ( $\text{M}^+$ ), 135.3, 121.2, 106.2, 77.2.,  $m/z$  152.3 [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  135.3 [ $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  121.2 [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  106.2 [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}$ ] $^+$ ,  $m/z$  77.2 [ $\text{C}_6\text{H}_5$ ] $^+$ .

Los datos espectroscópicos concuerdan con la estructura de la 2-metil-6-nitroacetanilina (Fig 15).

Preparación del 6-nitro-2-metil-yodobenceno.



**Figura 16.-** Estructura del 6-nitro-2-metil-yodobenceno.

En la técnica reportada en la literatura (O'Connor, 1968) se usa una temperatura de  $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$  para llevar a cabo la adición de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al  $\text{NaNO}_2$ , sin embargo los rendimientos que se obtuvieron son bajos, por lo que se emplearon temperaturas de  $-5$  y  $-10^{\circ}\text{C}$ , los mejores resultados se obtuvieron a  $-10^{\circ}\text{C}$ .

$\text{IR}(\text{tableta})_{\text{vmax}}$  3020.9, 1531.4, 1361.6, 1215.8, 1023.0, 756.5  $\text{cm}^{-1}$ .

La desaparición de las señales de  $3518\text{ cm}^{-1}$ , indican que no hay amina presente en la estructura, la señal de  $3020.9\text{ cm}^{-1}$ , se debe a la presencia de enlaces  $\text{C sp}^2$  con hidrógenos, que corresponde a los de la estructura aromática, la señal de  $756.5\text{ cm}^{-1}$  indica la presencia de yodo.

$^1\text{HRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 2.23 ppm (3H, s), 6.62 ppm (1 H, t), 7.26 ppm (1 H, d), 8.07 ppm (1 H, d).

El singulete en 2.23 ppm integra para tres protones, corresponde a un metilo unido a un anillo aromático. El triplete en 6.62 ppm indica la presencia de un protón unido a un anillo aromático, la cual se puede asignar al protón 4 de la estructura aromática. El doblete de 7.26 ppm corresponde al protón 3 del anillo aromático y la

señal de 8.07 ppm al protón 5 que es vecino a una sustitución electroattractora, lo cual hace que se desplace a frecuencias más altas.

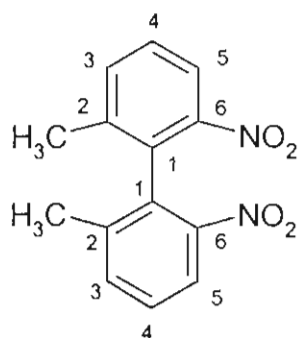
$^{13}\text{CRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 29.6 ppm, 92.3 ppm, 121.7 ppm, 128.6 ppm, 132.3 ppm, 145.1 ppm, 155.2 ppm.

Las señales en el espectro de  $^{13}\text{CNMR}$  muestran que hay 7 carbonos diferentes en la estructura. La señal de 29.6 ppm corresponde a un metilo unido a un anillo aromático. La de 92.3 a un carbono  $\text{sp}^2$  unido a un sustituyente que protege, en este caso es el carbono 2 que está unido al metilo. La señal de 121.7 ppm corresponde al carbono 3 del anillo bencénico, el que está cercano a una sustitución electrodonadora. La señal de 128.6 ppm se debe al carbono 4 del anillo aromático, puesto que al no tener cercana ninguna de las sustituciones no se verá afectada. La señal en 132.3 ppm indica que este carbono es vecino a un carbono unido a un grupo nitro, por lo que se debe al carbono 5. La señal de 145.1 ppm se le asigna al carbono unido al grupo nitro de la estructura y la señal de 155.2 ppm al carbono unido al yodo.

EM (EI)  $m/z$  263.6 ( $\text{M}^+$ ), 264.3, 217.5, 136.3, 77.1, el ión molecular es  $m/z$  263.6  $[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2]^+$ ,  $m/z$  217.5  $[\text{C}_7\text{H}_6]^+$ ,  $m/z$  136.3  $[\text{C}_7\text{H}_6]^+$ ,  $m/z$  77.1  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ .

Los datos espectroscópicos demuestran que el compuesto que se obtuvo fue el -nitro-2-metil-yodobenceno (Fig.16).

Preparación del 6,6'-dinitro-2,2'-dimetildifenilo.



**Figura 17.-** Estructura del 6,6'-dinitro-2,2'-dimetildifenilo.

El rendimiento que se obtiene en la reacción (46.6%), es similar al reportado en la literatura (46%) (O'Connor; 1968).

IR (tableta)<sub>vmax</sub> 3025.9, 1536.7, 1210.8, 1023.3  $\text{cm}^{-1}$ .

La señal en  $3025.95 \text{ cm}^{-1}$  indica la presencia de hidrógenos unidos a carbonos  $\text{sp}^2$ . La señal en  $1536.7 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a dobles ligaduras y no hay señales en la zona de  $3500 \text{ cm}^{-1}$  debidos a grupos amino secundarios o primarios.

$^1\text{HRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 2.23 ppm (3H, s), 6.20 ppm (1 H, t), 7.26 ppm (1 H, d), 8.0 ppm (1 H, d).

La señal en 2.23 ppm se debe a un metilo unido a un anillo aromático. La de 6.2 ppm es un triplete que integra para 1 protón, unido al anillo aromático y tiene dos hidrógenos vecinos. El doblete de 7.26 ppm es del protón unido al carbono 3, el cual tiene un carbono como vecino unido a una sustitución electrodonadora, y la señal de 8 ppm corresponde al protón unido al carbono 5, *orto* al grupo nitro.



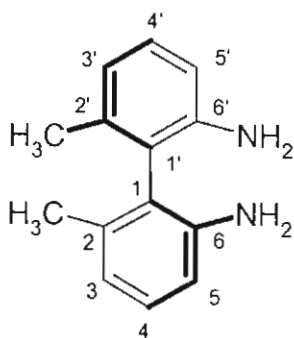
$^{13}\text{CRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.5 ppm, 115.9 ppm, 124.2 ppm, 125.2 ppm, 136.1 ppm, 143.3 ppm, 155.3 ppm.

Las señales que se observan en el  $^{13}\text{CNMR}$ , muestran la existencia de 7 carbonos diferentes. La señal de 17.5 ppm se le asigna a un metilo unido a un anillo aromático, la de 155.3 ppm al carbono 6, que está unido al grupo nitro, sustituyente electroattractor. La señal de 143.3 ppm corresponde al carbono donde se unen los dos fenilos.

EM (EI)  $m/z$  272.3 ( $\text{M}^+$ ), 226.4, 180.6, 165.4, 150.2, 77.1 el ión de  $m/z$  272.3  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ ,  $m/z$  226.4  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2]^+$ ,  $m/z$  180  $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}]^+$ ,  $m/z$  165.4  $[\text{C}_{13}\text{H}_9]^+$ ,  $m/z$   $[\text{C}_{12}\text{H}_6]^+$ ,  $m/z$  77.1  $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ .

Los espectros corroboran que la estructura que se tiene es la del 6,6'-dinitro-2,2'-dimetildifenilo (Fig. 17).

Preparación del (S)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo.



**Figura 18.-** Estructura del (S)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo.

La reducción del grupo nitro con hidracina en presencia de un catalizador de Pd/C (O'Connor; 1968), no se llevó a cabo, por lo que se empleó Pd/C al 5% e hidrógeno molecular. El rendimiento que se obtuvo con esta modificación fue del 90%.

IR (tableta)<sub>vmax</sub> 3320.2, 3086.1, 1665.8, 1536.6, 1358.9, 804.8, 743.5 cm<sup>-1</sup>.

La señal de 3320.2 cm<sup>-1</sup> es una señal doble, debida a una amina primaria, la señal de 3086.1 cm<sup>-1</sup> se le asigna a la unión de los carbonos sp<sup>2</sup> del anillo aromático y los hidrógenos. La señal de 1665.8 cm<sup>-1</sup> corresponde a las uniones carbono carbono con doble ligadura.

<sup>1</sup>HRMN (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) 1.95 ppm (3H, s), 3.36 ppm (2 H, s), 6.63 ppm (1 H, d), 6.72 ppm (1 H, d), 7.07 ppm (1 H, t).

La señal de 1.95 ppm se le asigna a un metilo unido a un anillo aromático. La señal de 3.36 ppm es ancha e integra para dos protones, y desaparece al agregarle agua deuterada. Esto indica que se trata de protones unidos al nitrógeno. La señal de 6.63 corresponde a los hidrógenos unidos a los carbonos 3 y 3', ya que el grupo amino es un grupo protector y hace que las señales se desplacen a frecuencias bajas. La señal de 6.72 ppm corresponde a los hidrógenos 5 y 5' y la señal de 7.07 ppm a los hidrógenos 4 y 4'.

<sup>13</sup>CRMN (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) 19.4 ppm, 112.7 ppm, 120.1 ppm, 122.1 ppm, 128.3 ppm, 137.8 ppm, 144.2 ppm.

La señal de 19.4 ppm corresponde al metilo unido a un anillo aromático, la de 112.7 ppm, a los carbonos 6 y 6', los cuales están unidos a un metilo, sustitución que protege, lo que provoca que la señal de estos carbonos se desplace a frecuencias bajas. La señal de 120.1 ppm se le asigna a los carbonos 5 y 5'. La

señal de 122.1 ppm se debe a los carbonos 3 y 3' y la señal de 128.3ppm a los carbonos 4 y 4'. Los carbonos 2 y 2' corresponden a la señal de 137.8, la que se desplaza a frecuencias altas debido a la mayor electronegatividad del nitrógeno con respecto al carbono. Finalmente, la señal de 144.2 se debe al carbono de la unión de los dos fenilos.

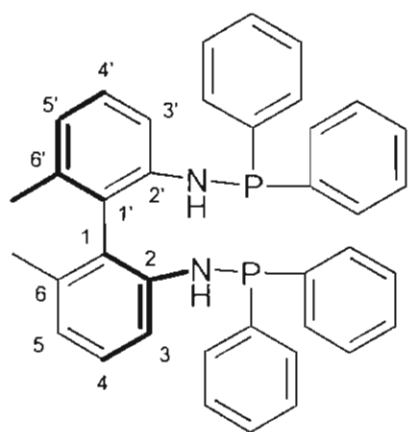
EM (EI) m/z 212.3 ( $M^+$ ), 196.2, 180.1, 165.4, 150.1, 77.1, el ión molecular de m/z 212.3  $[C_{14}H_{16}N_2]^+$ , m/z 192.2  $[C_{14}H_{14}N]^+$ , 180.1  $[C_{14}H_{12}]^+$ , 165.4  $[C_{13}H_9]^+$ , 150.1  $[C_{12}H_6]^+$ , 77.1  $[C_6H_5]^+$ .

Los datos espectroscópicos corresponden al (S)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo.

#### **4.2.- Separación de la mezcla racémica.**

Para la separación de la mezcla racémica se emplea el ácido L- tartárico en metanol, para formar los diastereoisómeros D,L y L,L. Debido a que el diastereoisómero de la amida L,L queda en solución y el D,L precipita, las amidas se separan por filtración. El isómero L,L se hidroliza con una solución de hidróxido de amonio al 26%. La amina que se obtiene se cristaliza hasta obtener una lectura en el polarímetro de  $-36^\circ$ . El rendimiento de la L-amina es del 30%.

Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'diaminodifenil difosfina.



**Figura 19.-** Estructura del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenil difosfina.

El bajo rendimiento de esta reacción (36%), se debe a varios problemas. Entre ellos está el hecho de que la reacción se debe trabajar en condiciones anhidras, y en atmósfera inerte, en este caso se usó nitrógeno, aunque el más recomendable es argón. Al final del proceso hay que emplear agua para purificar la fosfina pero cuando está en exceso o se deja en contacto mucho tiempo con la fosfina, la oxida (Uehara, 1983). Además, antes de usar la fosfina es necesario recristalizarla de etanol-agua, con lo que puede haber descomposición.

De la fosfina únicamente se obtuvieron los espectros de resonancias de protón y de carbono, ya que para obtener el espectro de masas de este compuesto es necesario utilizar la técnica de FAB y el equipo disponible para este trabajo no cuenta con los accesorios necesarios para esta técnica.

$^1\text{HRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 1.95 ppm (3H, s), 4.9 ppm (1H, s), 6.7 ppm (1H, d), 6.8 ppm (1H, d), 7.0 ppm (1H, t), 7.3 ppm (10 H, m).

La señal de 1.95 ppm integra para 3 protones, por lo que se le asignó al metilo. La señal de 4.9 ppm integra para un protón, es una señal ancha, que desaparece al

agregar agua deuterada, lo que indica que es un protón unido al nitrógeno de la amina. Las señales de 6.7, 6.8 y 7 ppm se deben a los protones del anillo aromático, mientras que la señal múltiple de 7.3 ppm se debe a los protones de los bencenos unidos al fósforo.

$^{13}\text{CRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 19.5 ppm, 113.7 ppm, 120.9 ppm, 121.1 ppm, 128.4 ppm, 128.6 ppm, 128.8 ppm, 131.2 ppm, 133.8 ppm, 137.9 ppm, 144.0 ppm.

Los metilos de esta estructura presentan una señal en 19.5 ppm. Las señales de 113.7, 120.9, 121.1, 128.8 131.2 y 144.0 ppm corresponden al anillo aromático del difenilo, mientras que las señales de 128.4, 128.6, 133.8, 137.9, son los carbonos del anillo aromático de la fosfina, las cuales son señales muy intensas, debido a la presencia de los cuatro anillos aromáticos.

$^{15}\text{NRMN}$  (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.1 y 28.8 ppm

El acoplamiento N-H para una amina aromática, sustituida con fósforo da una señal doble que debe de estar centrada en la zona de 20 ppm, las señales en 17.1 y 28.8 indican que el compuesto que se tiene es la fosfina deseada.

#### **4.3.- Preparación del complejo con Ru**

Esta operación se hace *in situ*, por lo que no se determinó la espectroscopia de este compuesto (Fig 20).

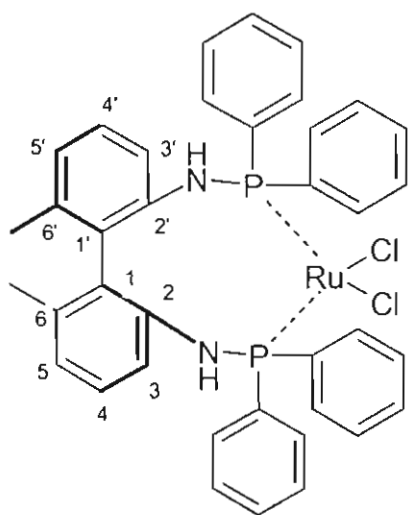


Figura 20.- Estructura del complejo con Ru.

#### 4.4.- Catalizador homogéneo

El complejo cloruro de (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenil difosfina de Rutenio se usa como catalizador homogéneo en la reducción del ácido itacónico. Se obtiene un rendimiento de 90% con un e.e. de 46%. Este complejo presenta ciertos inconvenientes, la fosfina es muy reactiva con el oxígeno atmosférico, lo que provoca la oxidación del mismo y la pérdida de su capacidad para formar complejos, además el complejo de Ru se tiene que formar *in situ* ya que no es estable en presencia de aire.

Es importante señalar que el nitrógeno y el fósforo son elementos que están en el mismo grupo de la tabla periódica, por lo que tienen características semejantes y son isoeléctricos (Butler, 1992), por lo que son capaces de formar complejos bidentados con metales. Por esto se pensó en usar el (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo para formar el complejo con el Ru.

Al eliminar la presencia de las fosfinas de la estructura daría como resultado un compuesto más estable en presencia de aire, además de que el Rutenio con el (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo forma un anillo de 7 miembros, (Butler, 1992), el cual debe de ser más estable que el que presenta el complejo de cloruro de (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifineildifofina de Rutenio, que es un anillo de 9 miembros, y que tiene gran deformación en sus ángulos de enlace carbono-carbono.

Al ser más estable el complejo de cloruro de (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo de rutenio, se puede preparar y almacenar antes de usarlo como catalizador lo cual representa otra ventaja sobre el complejo fosfinado.

En la Tabla 5 se muestra los rendimientos obtenidos usando el cloruro de (S)-6,6'-dimetil-2,2-diamino difenilo de Rutenio.

**Tabla 5.-** Resultados de la reacción de hidrogenación empleando el complejo cloruro de (S)-6,6'-dimetil-2,2'diaminodifenil rutenio

Sustrato	Catalizador	Rendimiento %	% de Exceso de enantiomérico del isómero R
Ácido $\alpha$ -acetamidocinámico	MAB-Ru	97 $\pm$ 1.2	69.8 $\pm$ 0.3
Ácido Itacónico	MAB-Ru	98 $\pm$ 1.2	80 $\pm$ 1.7

En la reducción del ácido itacónico se obtiene una transformación del 98% así como un e.e. de 80%, los cuales son mayores a los reportados por Uehara (Uehara, 1983). Por esta razón se decidió usarlo también en la reducción del ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico, donde el rendimiento es del 97 %, pero el e.e. (69.8%) es menor que el obtenido con el ácido itacónico, no se determinó si la reacción tenía un periodo de inducción.



#### 4.5.- Catalizador heterogéneo.

Uno de los objetivos de este trabajo de investigación fue la obtención de un complejo con actividad catalítica anclado en un sólido inorgánico, para lo cual primero se ancló el (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo en una sílice mesoporosa (MCM-41), procedimiento relativamente sencillo usando la síntesis de la Figura 14. Posteriormente se intentó llevar a cabo la fosfinación del difenilo en tolueno y trietil amina, proceso que es extremadamente difícil, ya que se produce un sólido, resultado de la reacción de la trietilamina y el ácido clorhídrico desprendido del cloruro de difenil fosfina. Este sólido se depositó sobre la MCM-41, lo que impidió el avance de la fosfinación, además de que la MCM-41 es inestable en las condiciones alcalinas en las que se desarrolla este proceso, razón por la que se abandonó esta ruta.

Con los resultados prometedores obtenidos con el cloruro de (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenil Rutenio como catalizador, aunado a su estabilidad y a la facilidad de anclarlo a la MCM-41 se decidió probarlo como catalizador heterogéneo en la reducción de los ácidos itacónico y  $\alpha$ -acetamidocinámico.

Las transformaciones necesarias para anclar el MAB en la MCM-41 se llevaron a cabo sobre uno de los metilos. Por varias razones, la reacción de bromación de este tipo de metilos en presencia de N-bromosuccinimida es sencilla y da buenos rendimientos, además hay que considerar que el bromo es un buen grupo saliente, lo cual facilita la reacción de sustitución por el 3-aminopropiltrimetoxisilano. Se empleó un equivalente de N-bromosuccinimida, con objeto de asegurar una baja concentración de bromo y evitar una polibromación.

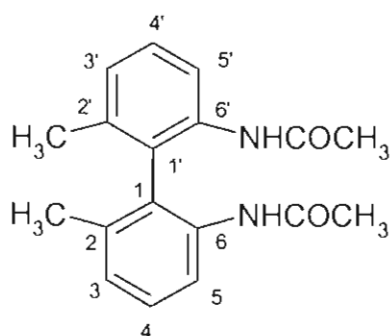
No fue posible aislar el compuesto sililado ya que al eliminar el metanol, este material se descomponía. Finalmente se procedió al anclaje del alcoxilano en la MCM-41, esta reacción se llevó a cabo en un ambiente libre de humedad para evitar la reacción del alcoxilano con el agua presente en el ambiente. Al finalizar el tiempo de reacción, el producto resultante se extrajo con tolueno caliente con objeto de asegurar que sólo el MAB unido químicamente a los oxígenos terminales de la estructura del material mesoporoso quedara presente.

### Procedimiento de anclaje en la MCM-41.

Para obtener el catalizador heterogéneo se siguió el esquema de síntesis presentado en la figura 14.

Para llevar a cabo el procedimiento de anclaje se decidió utilizar uno de los metilos presentes en la estructura.

Preparación del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidodifenilo.



**Figura 21.-** Estructura del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidodifenilo.

El rendimiento de este compuesto fue de 28.63 %, con un punto de fusión de 221-223°C.

IR (tableta)<sub>vmax</sub> 3300.95, 3085.6, 1754.3, 1665.8, 1537.6, 1306.70, 1007.6, 804.81 cm<sup>-1</sup>.

La señal en 1754.3 cm<sup>-1</sup>, corresponde a un carbonilo de amida. La de 3300.95 cm<sup>-1</sup> es una señal sencilla de la unión de un hidrógeno con un nitrógeno, lo que confirma la presencia de una amida. Las señales de 3085.6 cm<sup>-1</sup>, se deben a las uniones C sp<sup>2</sup> con hidrógeno. Por su parte, 1665.8 cm<sup>-1</sup> y 1537.6 cm<sup>-1</sup> corresponden a la unión carbono-carbono sp<sup>2</sup> del anillo aromático.

El espectro de <sup>1</sup>HRMN (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) 1.85 ppm (3H, s), 1.89 ppm (3H, s), 6.99 ppm (1H, s), 7.12 ppm (1 H, d), 7.31 ppm (1 H, t), 7.92 ppm (1 H, d).

La 1.85 ppm integra para 3 protones y son los metilos unidos al anillo aromático. La señal de 1.89 ppm se debe a un metilo unido a un carbonilo del grupo protector de la amina y la señal en 6.99 ppm corresponde a un hidrógeno unido a un heteroátomo, por lo que se puede asignar al protón unido al nitrógeno de la amida. Las señales de 7.12 ppm, 7.31 ppm y 7.92 ppm corresponden a los protones de la estructura aromática.

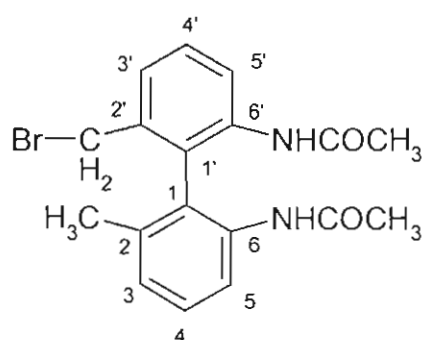
<sup>13</sup>CRMN (300 MHz CDCl<sub>3</sub>) 19.96 ppm, 24.46ppm, 120.97 ppm, 127.13 ppm, 127.73 ppm, 129.23 ppm, 135.95 ppm, 137.45 ppm, 169.35 ppm.

La señal de 19.96 ppm, corresponde a los dos metilos unidos al anillo aromático. La señal de 24.46 ppm corresponde al CH<sub>3</sub> de la acetamida, mientras que la señal de 169.35 ppm es la de un carbono tipo amida, lo cual concuerda con la estructura que se está buscando obtener. Las señales de 120.97, 127.13, 127.73, 129.23, 135.95, 137.45 ppm corresponden a la estructura del anillo aromático.

EM (EI)  $m/z$  296.5 ( $M^+$ ), 253.3, 210.6, 195.6, 180.1, 165.2, 77.1, el ion molecular  $m/z$  296.5 [ $C_{18}H_{22}N_2O_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  253.3 [ $C_{16}HH_{19}N_{20}$ ] $^+$ ,  $m/z$  210.6 [ $C_{14}H_{16}N_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  195.6 [ $C_{14}H_{15}N$ ] $^+$ ,  $m/z$  180.1 [ $C_{14}H_{14}$ ] $^+$ ,  $m/z$  165.2 [ $C_{13}H_{11}$ ] $^+$ ,  $m/z$  77.1 [ $C_6H_5$ ] $^+$ .

Los datos espectroscópicos corresponden a la estructura del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidobifenilo.

Preparación del (S)-6-bromometilen-6'-metil-2,2'-diacetamidodifenilo.



**Figura 22.-** Estructura del (S)-6-bromometilen-6'-metil-2,2'-diacetamidodifenilo.

El rendimiento de esta reacción produjo 1.5 g, equivalente al 59.28 % de rendimiento. El material que se obtuvo tuvo un punto de fusión de 200-201°C.

El espectro de IR (tableta) $_{v_{max}}$ , presentó las siguientes señales, 3310.5, 3009.3, 1752.3, 1665.6, 1543.7, 1309.3, 730.1  $cm^{-1}$ .

En 3310.5  $cm^{-1}$ , la zona de aminas, ya sean primarias o secundarias, se observa una señal simple que corresponde a un solo hidrógeno unido a un nitrógeno. La señal en 1752.3  $cm^{-1}$  indica la presencia de un carbono unido mediante un enlace doble a un oxígeno tipo amida. Las señales de 3009.3  $cm^{-1}$ , 1665.6  $cm^{-1}$ , 1543.7

$\text{cm}^{-1}$  corresponden a un anillo aromático. La presencia del bromo se confirma por la señal de  $730.1 \text{ cm}^{-1}$ .

El espectro de  $^1\text{HRMN}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ), dio las siguientes señales, 1.96 ppm (3H, s), 2.21 ppm (6H, s), 2.31 ppm (2H,s), 3.31 ppm (1 H, s) 6.64 ppm (1 H, d), 6.72 ppm (1H, d), 7.08 ppm (1 H, t), 7.28 ppm (1 H, t), 7.50 ppm (1 H, d), 7.82 ppm (1H, d)

La señal de 1.96 ppm integra para 3 protones e indica la presencia de un metilo unido a un anillo aromático. La señal en 2.21 ppm integra para 6 protones y corresponde a los metilos unidos al carbonilo de la amida. La señal en 2.31 integra para dos protones, y se asigna al metileno unido al bromo y al anillo aromático. La señal de 3.31 ppm intercambia cuando se agrega agua deuterada, lo que muestra que es el protón unido a nitrógeno. Las señales de 6.64 ppm, 6.72 ppm, 7.08 ppm, 7.28 ppm, 7.50 ppm, 7.82 ppm, son las de los protones unidos al los anillos aromáticos de la estructura.

El espectro de  $^{13}\text{CRMN}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ), dio las siguientes señales, 18.9 ppm, 19.4 ppm, 23.6 ppm, 112.7 ppm, 120.0 ppm, 122.1 ppm, 122.7 ppm, 126.3 ppm, 128.3 ppm, 129.5 ppm, 135.9 ppm, 137.7 ppm, 138.2 ppm, 144.1 ppm, 168.4 ppm. La señal de 18.9 ppm corresponde al metilo unido a un anillo aromático, la de 19.4 ppm al metilo unido al carbonilo de la amida y la de 23.6 ppm al metileno unido al anillo aromático y al bromo, la señal de 168.4 se asignó al carbono del carbonilo de la amida, las señales de 112.1 ppm, 120.0 ppm, 122.1 ppm, 122.7 ppm, 126.3 ppm, 128.3 ppm, 129.5 ppm, 135.9 ppm, 137.7 ppm, 138.2 ppm, 144.1 ppm, son las señales de los anillos aromáticos.

El espectro de masas (EI) dio un ión molecular de  $m/z$  375.3 ( $M^+$ ),  $m/z$  295.1,  $m/z$  252.3,  $m/z$  209.4,  $m/z$  194.2,  $m/z$  77.1, el ión molecular  $m/z$  375.5 [ $C_{18}H_{19}N_2O_2Br$ ] $^+$ ,  $m/z$  295.1 [ $C_{18}H_{19}N_2O_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  252.3 [ $C_{16}H_{16}N_2O$ ] $^+$ ,  $m/z$  209.4 [ $C_{14}H_{13}N_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  194.2 [ $C_{13}H_{10}N_2$ ] $^+$ ,  $m/z$  77.1 [ $C_6H_5$ ] $^+$ .

Los datos espectroscópicos corresponden a la estructura del (S)-6-bromometileno-6'-metil-2,2'-diacetamidobifenilo (Fig. 22).

Preparación del (S)-6-[(3-aminopropiltrimetoxisilan)metileno]-6'-metil-2,2'-diacetamidobifenilo.

Este compuesto se usó en el anclaje sin aislarlo, ya que al tratar de aislarlo se observó que se descomponía rápidamente. Al terminar la reacción de sililación se agregó la MCM-41 para llevar a cabo el anclaje del compuesto orgánico en el sólido. La reacción de sililación se monitoreó por cromatógrafo de gases hasta la desaparición de las materias primas.

Para comprobar la identidad del producto de esta reacción se obtuvieron los espectros de IR,  $^1H$ RMN y  $^{13}C$ RMN.

### **Características texturales de la MCM-41**

La MCM-41 fue caracterizada mediante la técnica de adsorción de nitrógeno cuyas curvas se muestran en la Figura 23. El área BET calculada fue de 1088  $m^2/g$  antes de llevar a cabo el anclaje del catalizador, el diámetro promedio de los poros fue de 35 Å, y su volumen fue de 1.22  $cm^3/g$ , determinado por el método BJH. La

difracción de rayos x de bajo ángulo (Fig. 24) mostró la reflexión característica del arreglo hexagonal presente en la estructura de la MCM-41 ((100), (110), (200), (210)).

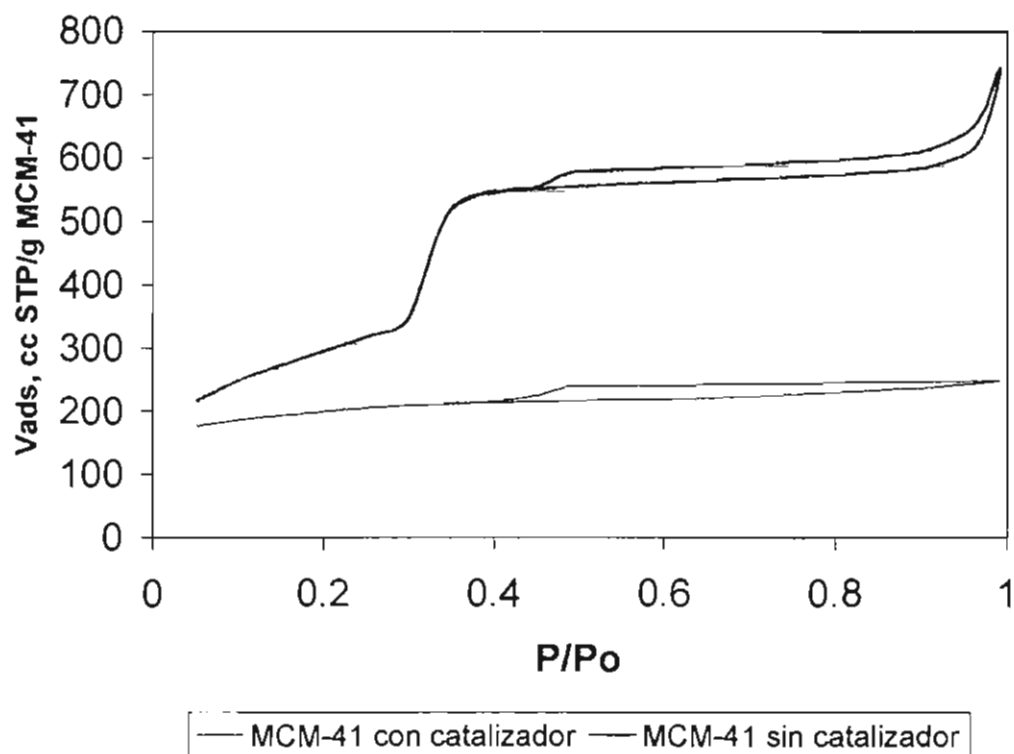
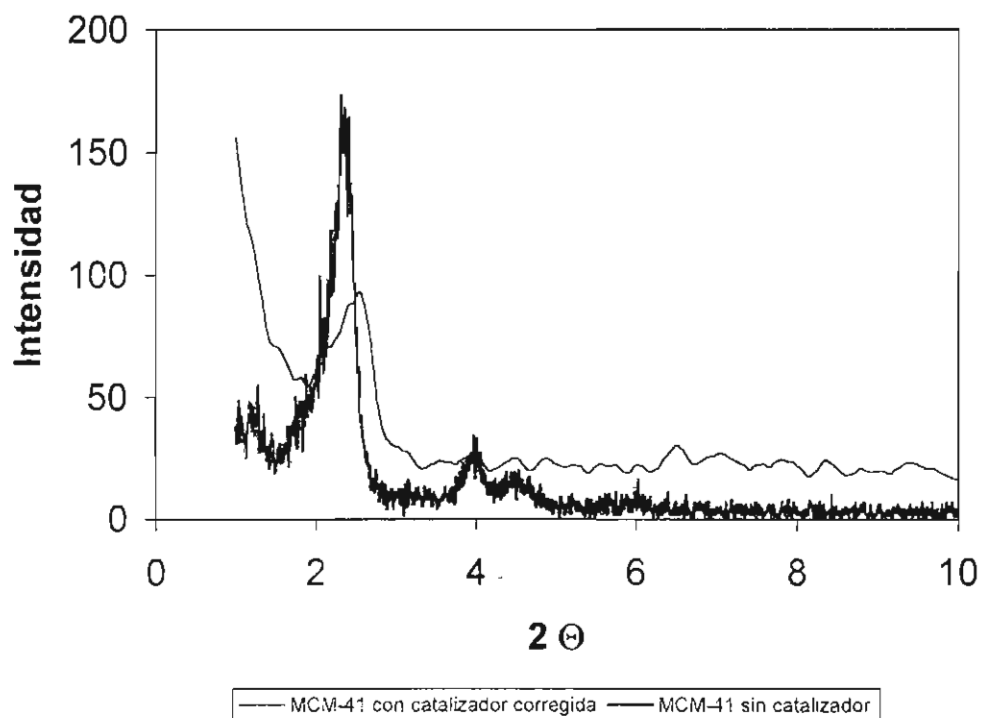


Figura 23. Isotherma de adsorción de nitrógeno comparativa de la MCM-41 sin catalizador y MCM-41 con el difenilo anclado.



**Figura 24.** Difracción de rayos X de la MCM-41 antes y después del anclaje

El área BET muestra una isoterma del tipo IV, según la definición de IUPAC, para la MCM-41 existen tres zonas muy bien definidas en estos experimentos, las cuales pueden ser identificadas de la siguiente manera: La primera donde ocurre una adsorción de nitrógeno, la cual se lleva a cabo a baja presión, correspondiente a una adsorción monocapa-multicapa sobre las paredes de los poros. Una segunda etapa que se lleva a cabo a una presión relativa intermedia, la cual indica la condensación en el mesoporo, y finalmente una etapa que ocurre a una presión relativa alta asociada con la adsorción sobre la superficie externa de los cristales.

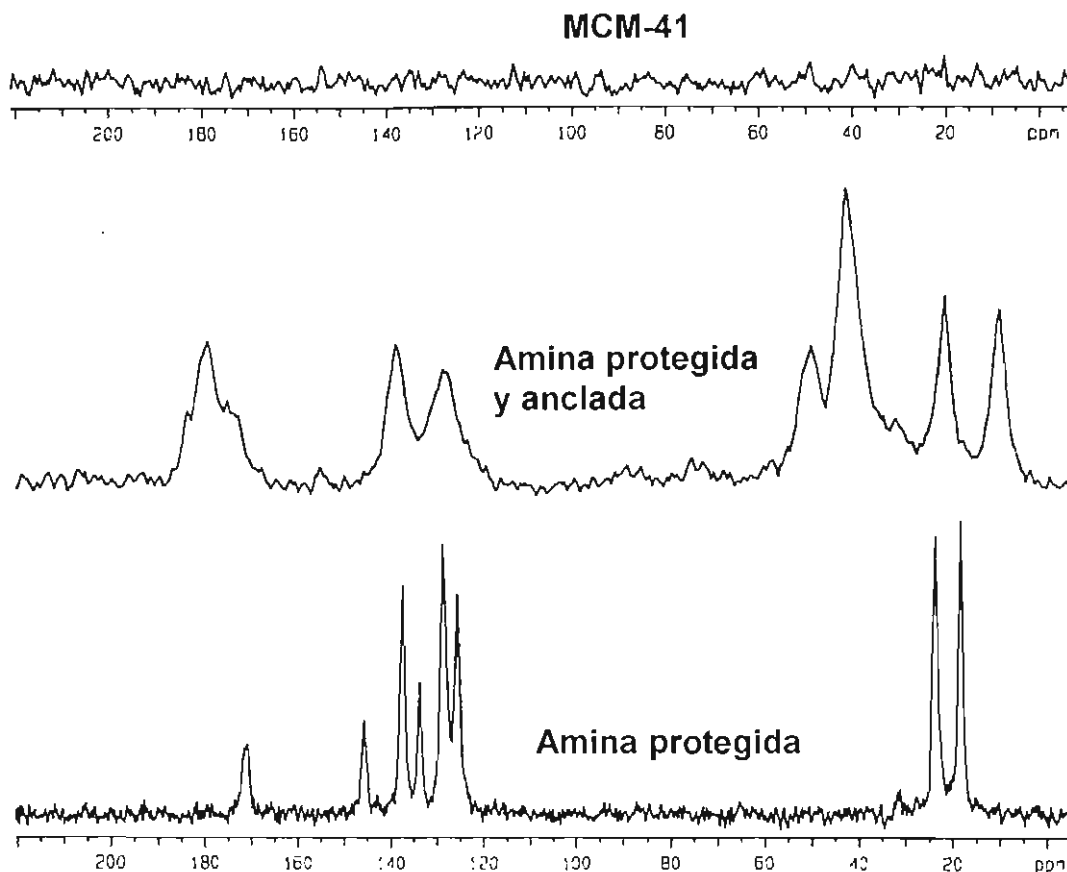


La posición, tamaño y cantidad de condensación capilar a presiones relativas intermedias depende principalmente de la distribución del tamaño de poro. Un valor de  $P/P_0$  muy estrecho implica la existencia de un rango muy pequeño de tamaño de poro.

La difracción de rayos X muestra el típico patrón de cuatro señales característico de las MCM-41, con una señal muy intensa a bajo ángulo (línea de reflexión d 100) y tres señales suaves a un ángulo alto (en las líneas de reflexión 110, 200 y 210), estas cuatro líneas son atribuidas al arreglo hexagonal característico de las MCM-41, para efectos de comparación la difracción de rayos X de la MCM-41 con el catalizador fue ampliada 8 veces.

El isoterma de adsorción de nitrógeno (Fig. 23) a la cual se le aplicó un factor de corrección de 1.32, para considerar la presencia del compuesto orgánico y la difracción de rayos X (Fig. 24) confirman la presencia del compuesto orgánico dentro de los poros, esto por la disminución del área superficial y la disminución de la intensidad en las señales de la difracción de rayos X, además el área BET del material resultante fue de  $458 \text{ m}^2/\text{g}$ , el volumen de poro fue de  $0.145 \text{ cm}^3/\text{g}$  determinado por el método BJH y el diámetro de poro fue de  $37.7 \text{ \AA}$ , lo cual indica que la MCM-41 no sufrió ninguna alteración durante el proceso.

La resonancia de  $^{13}\text{C}$  en sólidos que se obtuvo de la MCM-41 antes del anclaje indica que no hay presente ningún compuesto orgánico (Fig. 25) Esto nos muestra que se eliminó adecuadamente el agente surfactante empleado durante la síntesis. Una vez que se llevaron a cabo las reacciones necesarias para el anclaje, se analizó nuevamente por resonancia  $^{13}\text{C}$ , en la cual aparecen las señales características del anillo aromático y del metilo unido al anillo aromático.



**Figura 25.** Espectro de  $^{13}\text{C}$  en sólidos.

Al analizar el catalizador soportado mediante carbono 13, los espectros obtenidos en muestras sólidas con la técnica de ángulo mágico, se presenta un comparativo entre el espectro del (S)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidodifenilo antes de la reacción de bromación y sililación y el compuesto ya anclado en la MCM-41, se observan la aparición de las señales características para la cadena de propilo las cuales se observan en 35, 45, 50 ppm, también aparecen las señales para los anillos aromáticos las cuales aparecen en 125 y 145 ppm (Fig.25), la señal del carbonilo en 170 ppm, confirman la presencia del compuesto orgánico en la MCM-41, la forma de las señales del compuesto anclado se deben a la interacción que ejerce el silicio presente en la muestra.

## Reacción de reducción con el complejo anclado en MCM-41.

Una vez obtenido el material anclado se procedió a formar el complejo con Ru COD, para ello se disolvió el Ru en THF y se le agregó la MCM-41 con (S)-6,6'-dimetil-2,2'diaminodifenil anclado. Posteriormente se le evaporó el disolvente y se probó en la reducción de ácido itacónico y ácido  $\alpha$ -acetamidocinámico (Tabla 6).

**Tabla 6.-** Resultados de la hidrogenación con el catalizador soportado en MCM-41.

Substrato	Catalizador	Rendimiento %	Exceso enantiomérico del isómero R
ácido $\alpha$ -acetamidocinámico	MAB-MCM-41-Ru	100	96.8 $\pm$ 1.2
ácido Itacónico	MAB-MCM-41-Ru	100	97.5 $\pm$ 1.2

Lo primero que se observa al usar este catalizador heterogéneo es un aumento en la selectividad de la reacción, hecho que puede deberse a la estructura tridimensional ordenada que posee el soporte con poros de 37 Å, los cuales son lo suficientemente grandes como para permitir la entrada de la molécula del sustrato (de 7 a 10 Å), al interior de los poros, además hay que considerar la movilidad restringida del sustrato en el interior del poro, o las interacciones que se establecen entre el complejo activado y la pared de la sílice mesoporosa, lo cual

puede explicar el aumento en la capacidad de inducción asimétrica (Miyashita, 1980; Miyashita, 1984). Otra explicación a este aumento en la selectividad puede deberse al incremento en la rigidez de la estructura del complejo, lo que daría lugar a un incremento en la diferencia de contenidos energéticos de los dos diastereoisómeros posibles lo que favorece al más estable o el que necesite menos energía para dar lugar al producto. Alternativamente, el aumento en la rigidez del complejo catalítico puede dar como resultado que una de las rutas de aproximación al catalizador se vea dificultada y por lo tanto predomine la otra. (Dumnot, 1973; Nagel, 1984).

#### **4.6.- Reutilización del complejo soportado en la MCM-41**

Una de las ventajas de este complejo soportado es su fácil recuperación del medio de reacción, ya que mediante una filtración se puede separar del mismo. Y con un simple lavado con metanol se puede reutilizar en otra reacción.

Los resultados de estas reacciones se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7.-** Resultados de la reutilización del catalizador soportado en la hidrogenación del ácido itacónico.

	1ª Reutilización	2ª Reutilización	3ª Reutilización
	% de e. e.	% de e. e	% de e. e
Experimento 1	96.5	95.8	93.5
Experimento 2	97.3	95.1	94.6
Experimento 3	96.3	94.9	93.8

Los resultados que se obtuvieron con este catalizador en la hidrogenación del ácido itacónico, fueron en promedio de 96.7 % para la primera reutilización, 95.3% para la segunda y 93.9 % para la tercera reutilización. Como se puede observar, hubo una ligera disminución en la capacidad de inducción asimétrica, aunque en todos los casos el porcentaje de conversión fue del 100%. Después de la tercera utilización del catalizador, le aparecieron puntos negros y no fue posible continuar, debido a que la reacción ya no absorbió hidrógeno.

Se monitoreó el consumo de hidrógeno en dos de las reacciones de reutilización y los resultados que se obtuvieron se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 8.-** Consumo de hidrógeno en la reducción del ácido itacónico

Tiempo en minutos	Reacción 1 presión en psi	Reacción 2 presión en psi
0	60	60
30	60	60
60	55	58
90	50	53
120	45	45
150	40	40
180	40	40

El consumo de hidrógeno muestra la existencia de un periodo de inducción en la reacción. Este puede deberse a la formación de las especies responsables de la catálisis, suponiendo un mecanismo semejante al propuesto para la reducción empleando complejos que contienen fosfinas.

#### **Posible mecanismo de reacción.**

La reducción de los dobles enlaces podría llevarse a cabo a través del mecanismo propuesto por Halpern (Halpern, 1987) donde se usan catalizadores quirales con fosfina en su estructura (Fig. 26), en el cual se plantea primero el intercambio de los cloros por moléculas de metanol (Estructura I), a continuación el doble enlace proquiral y el oxígeno presente en el ácido carboxílico del sustrato se coordinan con el átomo del metal (Estructura II), al llevar a cabo la simulación computacional, usando el Spartan v 2.0, de esta estructura, se determinó que existe una diferencia energética entre la forma que dará como resultado el isómero R y la S,

los contenidos energéticos son de 26.17 Kcal/mol para la estructura pro R y 30.58 Kcal/mol para la estructura pro S, resultando en una diferencia de 4 Kcal/mol. La formación de este intermediario es rápida y reversible, la siguiente etapa es la inserción de hidrógeno al complejo formado anteriormente (Estructura III), el cual no es energéticamente equivalente, es aquí donde se generan los centros quirales, debido a la diferencia de energías entre la estructura pro R y la pro S, este es el paso determinante de la velocidad de reacción, esta etapa es irreversible.

Finalmente se produce el rompimiento del complejo de coordinación formado por el sustrato y el metal (Estructura IV), el metal vuelve a coordinarse con dos moléculas de disolvente y el ciclo catalítico continúa.

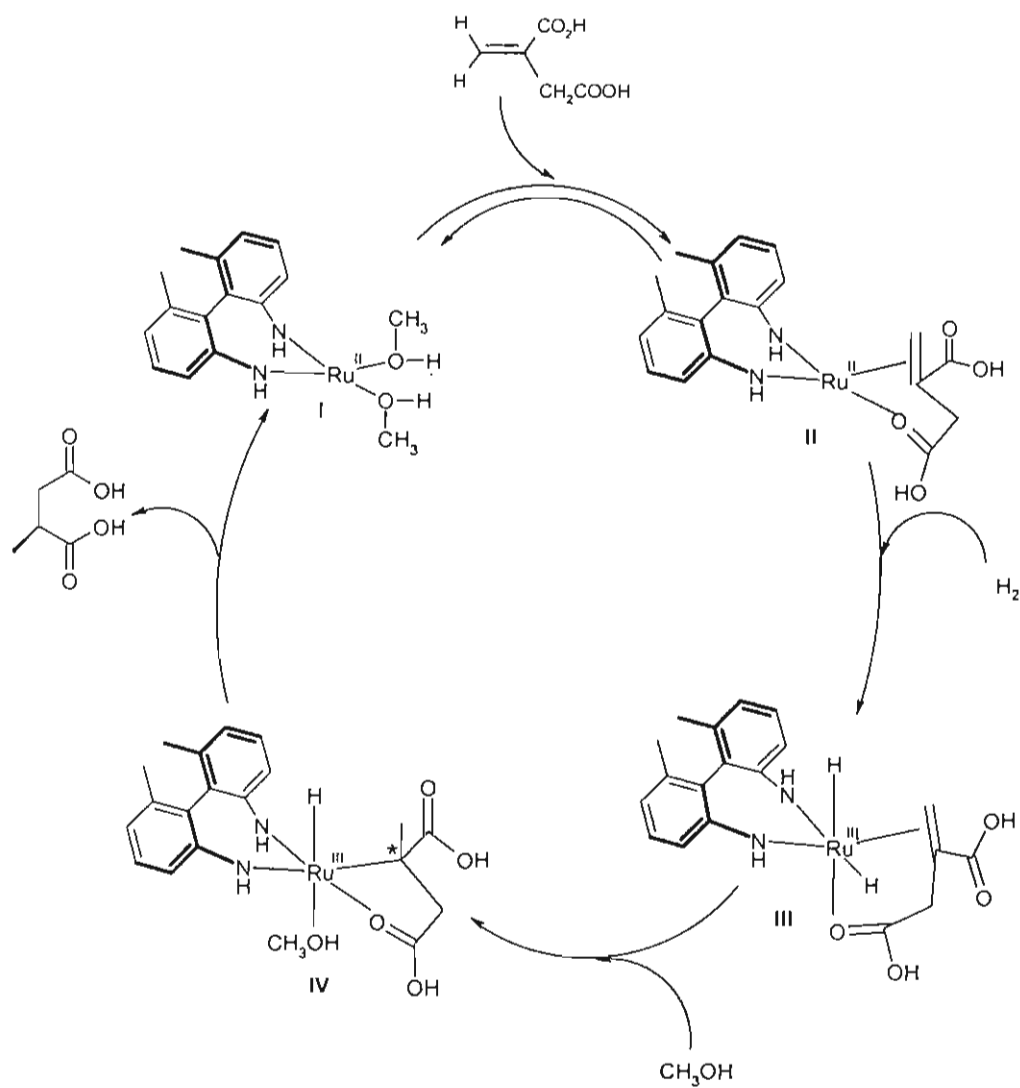
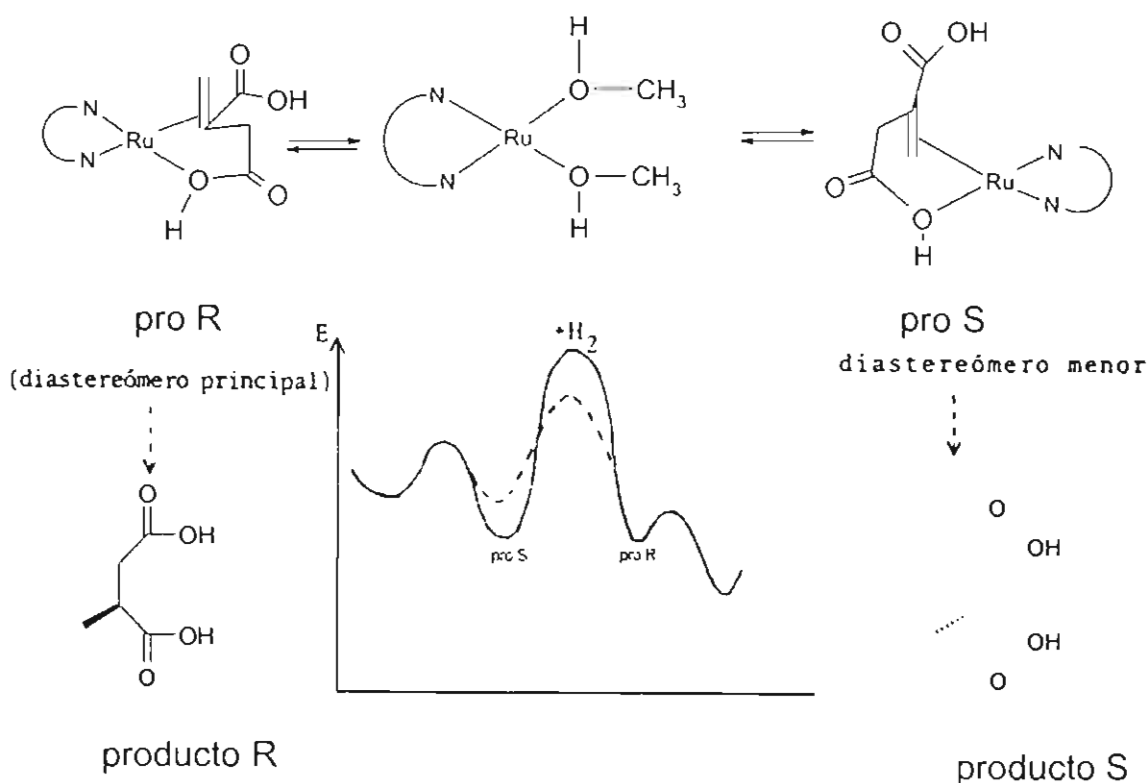


Figura 26. Mecanismo de reacción para la hidrogenación asimétrica, adaptado para nuestro cataliz





**Figura 27.** Formación de diastereoisómeros y gráfica de energía contra avance de reacción (Juaristi, 1991).

El aumento en el exceso enantiomérico que se obtiene con el catalizador soportado, puede deberse a que la estructura del catalizador sea más rígida, lo que provoca una mayor diferencia en cuanto a la energía de los diferentes diastereoisómeros que se forman (Fig. 27) (4 Kcal/mol), otra posibilidad puede ser la restricción que existen en cuanto a espacio, permitiendo la aproximación de la doble ligadura solo por una de las caras.

## 5.- Conclusiones

Uno de los aspectos más importantes a resaltar en el presente trabajo es la obtención de un catalizador con simetría  $C_2$ , el cual forma el complejo de rutenio con los dos nitrógenos de la estructura y este es capaz de catalizar la reacción de reducción de ácidos  $\alpha,\beta$  insaturados, con un alto exceso enantiomérico, con lo cual podemos decir que no es necesario el fósforo en la estructura del catalizador para que este sea activo.

Otro hecho importante es que fue posible anclar el (S)-MAB-Ru en la MCM-41, mediante las reacciones planteadas en el esquema de síntesis, el catalizador preparado de esta manera es estable frente al oxígeno del aire y conserva su actividad catalítica. Los excesos enantioméricos de la reacción aumentaron con el uso de este catalizador anclado; además de que el anclaje facilitó la reutilización del mismo en otras reacciones, sin que se perdiera la actividad en al menos tres reutilizaciones.

Son varias las características que se buscan en la preparación de un catalizador, la primera y más importante es que sea capaz de hacer que la reacción funcione correctamente, otra característica deseable es el que se pueda utilizar varias ocasiones sin perder apreciablemente sus cualidades, esto hará que los costos del catalizador disminuyan durante la operación. Ambos se logran en el MAB-Ru-MCM-41.

## Bibliografía.

- 1.- K. Achiwa, T. Kogure, I. Ojima, *Tetrahedron Lett.*, 4431, (1977).
- 2.- K. Achiwa, T. Soga, *Tetrahedron Lett.*, 1119, (1978).
- 3.- K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.*, 1475, (1978).
- 4.- W. Acklin, V. Prelog, F. Schenker, B. Serdarević, P. Walter, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1725, (1965).
- 5.- A. Adima, J. J. E. Moreau, M. W. Chi Man, *J. Mater. Chem.*, **7**, 2331, (1997)
- 6.- R. Augustine, S. Tanielyan, S. Anderson, H. Yang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 951, (1999).
- 7.- S. Akutagawa, *Asymmetric Hydrogenation with Ru-BINAP: Chirality in Industry*, Wiley, London, 1992, p 325.
- 8.- S. Akutagawa, *Asymmetric Synthesis by Ru-BINAP: Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York, 1994, p.135.
- 9.- S. Akutagawa, R. Noyori, *J. Org. Chem.*, **51**, 629, (1986).
- 10.- V. Balogh, M. Fetizon, M. Golfier, *J. Org. Chem.* **36**, 1339, (1971).
- 11.- D. J. Bayston, J. L. Fraser, M. R. Ashton, A. D. Baxter, M. E. C. Polywka, E. Moses, *J. Org. Chem.*, **63**, 3137, (1998).
- 12.- J. S. Beck, J. C. Vartuli, W. J. Roth, M. W. Leonowicz, C. T. Kresge, K. D. Schmitt, C. T. W. Chu, D. H. Olson, E. W. Sheppard, S. B. McCullen, J. B. Higgins, J. L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10834, (1992).
- 13.- S. Biz, M. L. Occelli, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **40**, 329, (1998).
- 14.- H. U. Blaser, *Tetrahedron Asymmetry*, **2**, 843, (1991)
- 15.- G. R. Bold, O. Guthaler, M. Riediker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **28**, 497, (1989).

- 16.- H. C Brown., G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 486, (1961).
- 17.- H. C Brown., R. S. Randad, K. S. Bhat, M. Zaidlewicz, S. A. Weissman, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *J. Org. Chem.*, **53**, 5513, (1988).
- 18.- J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Tetrahedron Lett.*, 1877, (1978).
- 19.- J. M. Brown, P. A. Choloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 613, (1979).
- 20.- S. Brunie, J. Maan, N. Langlois, H. B. Kagan, *J. Organometal. Chem.*, **114**, 225, (1976).
- 21.- D. R. Buss., T. Vermeulen, *Ind. Eng. Chem.*, **60**, 12, (1968).
- 22.- S. Butler, J. F. Harrod, *Química inorgánica*, Addison Wesley, 1992.
- 23.- V. aplar, G. Comisso, V. Šunjic, *Synthesis*, 85, (1981).
- 24.- R. G. Carlin, G. E Foltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1997. (1956).
- 25.- A. Carmona, A. Corma, M. Iglesias, A. San José, F. Sánchez, *J. Organomet. Chem.*, 492, 11, (1995).
- 26.- J. H. Clark, *Catalysis of organic reactions by supported inorganic reagents*, VCH Prublishers, Inc., 1994.
- 27.- A. Corma, M. Iglesia, C. del Pino, F. Sánchez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1253, (1991).
- 28.- W. R. Cullen, *J. Am. Soc. Chem.*, **102**, 988, (1980).
- 29.- W. R. Cullen, Y. Sugi, *Tetrahedron Lett.*, 1635, (1978).
- 30.- T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 481, (1971).
- 31.- M. E. Davis, C. Sladarriaga, C. Montes, J. M. Garces, J. A. Crowder, *Nature*, **331**, 698, (1988).
- 32.- G. Descotes, *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, VCH, Weinheim, 1993.

- 33.- W. R. Doering, W. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 631, (1950).
- 34.- W. Dumnot, J. C. Poulin, T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8295, (1973).
- 35.- E. L. Eliel, *Stereochemistry of carbon compounds*, Mc Graw-Hill, New York, 1962, p 81-87.
- 36.- M. Estermman, L. B. McCusker, C. Baerlocher, A. Merrouche, H. Kessler, *Nature*, **352**, 320, (1991).
- 37.- H. Falk, K. Schlögel, *Tetrahedron*, **22**, 3047, (1966).
- 38.- M. Fetizon, M. Goldfier, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, **267**, 900, (1968).
- 39.- E. Fisher, *Ber.*, **27**, 3231, (1894).
- 40.- M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 6262, (1977).
- 41.- J. P. Greenstein, S. M. Birnbaun, L. Levintow, *Biochem. Prep.*, **3**, 84, (1953).
- 42.- R. H. Grubbs, R. A. De Vries, *Tetrahedron Lett.*, 1879, (1977).
- 43- J. C. Howard, *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 42, (1963).
- 44.- C, R, Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1746, (1987).
- 45- K. Ito, T. Harada, A. tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 223, (1980).
- 46.- L. M. Jackman, J. A. Mills, J. S. Shannon, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4818, (1950).
- 47.- E. Juaristi, *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*, Wiley Interscience Publication, New York, 1991.
- 48.- H. B. Kagan, T. -P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6429, (1972).
- 49.- W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Chem. Eng. News*, **50**, 4, (1972).

- 50.- W. S Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 10, (1972).
- 51.- W. S Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1445, (1968).
- 52.- T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature*, **359**, 710, (1992).
- 53.- J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.*, **59**, 1939, (1994).
- 54.- A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 6, (1975).
- 55.- W. H. Mills, A. M. Bain, *J. Chem. Soc.*, **105**, 64, (1914).
- 56.- W. H. Mills, A. M. Bain, *J. Chem. Soc.*, **97**, 1866, (1910).
- 57.- Mislow, Introduction to Stereochemistry, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1966.
- 58.- A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Shouchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932, (1980).
- 59.- A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7232, (1980).
- 60.- A. Miyashita, H. Takaya, T. Souchi, R. Noyori, *Tetrahedron*, **40**, 1245, (1984).
- 61.- S. Montelatici, A. van der Ent, J. A. Osborn, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., [A]*, 1954, (1968).
- 62.- J. D. Morrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1301, (1971).
- 63.- J. D. Morrison, W. F. Masler, M. K. Neuberg, in *Advances in Catalysis*, Vol. 25, Academic Press, New York, 1976.
- 64.- J. D. Morrison, H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1971.

- 65.- U. Nagel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 435, (1984).
- 66.- Y. J. Nishibayashi, D. Singh, K. Segawa, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1375, (1994).
- 67.- M. J. O'Connor; R. E. Ernst, R. H Holm, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4561, (1968).
- 68.- M. Ohara, Chan-Yang Chen, T. Kwan, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 1440, (1966).
- 69.- I. Ojima, T. Kogure, K. Achiwa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 428, (1977).
- 70.- I. Ojima, T. Kogure, T. Terasaki, K. Achiwa, *J. Org. Chem.*, **43**, 3444, (1978).
- 71.- J. A. Osborn, F. J. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., [A]*, 1711, (1966).
- 72.- R. Rayner, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4954, (1968).
- 73.- J. E. Ricci, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 476. (1958).
- 74.- E. Rossiter, M. Eguchi, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 965, (1995).
- 75.- J. Scherzer, A. Gruia, *Hydrocracking Science and Technology*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1996.
- 76.- R. M. Secor, *Chem. Rev.*, **63**, 297, (1963).
- 77.- G. R. Stephenson, *Advanced Asymmetric Synthesis*, Champ & Hall, London, (1996).
- 78.- H. Takaya, T. Ohta, R. Noyori, *Asymmetric Hydrogenation: Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH, New York, 1993.
- 79.- K. Tamao, *Tetrahedron Lett.*, 1389, (1977).
- 80.- K. Tanaka, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 795, (1990).
- 81.- P. T. Tanev, T. J. Pinnavaia, *Science*, **267**, 865, (1995).
- 82.- A. Uehara; T. Kubota, R. Tsuchita, *Chemistry Letters*, 441, (1983).

- 83.- J. J. Vanden, A. Mayence, *Tetrahedron Lett.*, 3133, (1995).
- 84.- I. Vankelecom, A. Wolfson, S. Geresh, M. Landau, M. Gottlieb, M. Hershkovitz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2407, (1999).
- 85.- D. Vineyard, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5946, (1977).
- 86.- R. S. Ward, D. Branciard, R. A. Dignan, M. C. Pritchard, *Heterocycles*, **56**, 157, (2002).
- 87.- J. W. Westley, B. Halpern, E. L. Karger, *Anal. Chem.*, **40**, 2046, (1968).
- 88.- S. T. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1146, (1982).
- 89.- S. Wolfe, J. R. Campbell, *Chem. Commun.*, 874, (1967).
- 90.- T. Yanagisawa, T. Simizu, K. Kuroda, C. Kato, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **63**, 988, (1990).



**Artículo**



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 3900 (2002) 1–7

[www.elsevier.com/locate/molcata](http://www.elsevier.com/locate/molcata)

## Preparation and use of a chiral amine ruthenium hydrogenation catalyst supported on mesoporous silica

Cuahtemoc Pérez<sup>a,\*</sup>, Salud Pérez<sup>a</sup>, Gustavo A. Fuentes<sup>b,1</sup>, Avelino Corma<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento Sistemas Biológicos, Universidad A. Metropolitana-Xochimilco, Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, 04960 Mexico D.F., Mexico

<sup>b</sup> Departamento Ing. Procesos e Hidráulica, Universidad A. Metropolitana-Iztapalapa, A.P. 55-534, 09340 Mexico D.F., Mexico

<sup>c</sup> Universidad Politécnica de Valencia, Instituto de Tecnología Química, Valencia, Spain

Received 15 August 2002; received in revised form 12 November 2002; accepted 12 November 2002

### Abstract

We report the synthesis and use of dichloro-(*S*)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl-ruthenium complex ((*S*)-MAB-Ru), an air-stable, highly active catalyst for the hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acids at 25 °C and 4.85 atm hydrogen. The homogeneous hydrogenations of itaconic acid and  $\alpha$ -acetamidocinnamic acid had yields above 97% in each case, and the enantiomeric excesses (e.e.) were 80 and 69.8% to the (*R*)-products, respectively. When we used (*S*)-MAB-Ru chemically bound to MCM-41, a mesoporous SiO<sub>2</sub>, the conversion of both acids was complete and both e.e. were practically 97%. The solid-bound catalyst was successfully reutilized in the hydrogenation of itaconic acid and the drop in asymmetric induction was only 3% after three runs. The fact that complexes containing chiral amine ligands provide such high yields and e.e. opens a potentially important area of research in the design of industrially relevant catalysts.

© 2002 Published by Elsevier Science B.V.

**Keywords:** Chiral amine ruthenium hydrogenation catalyst; Mesoporous silica;  $\alpha,\beta$ -Unsaturated carboxylic acid

### 1. Introduction

The stereoselective synthesis of optically active molecules is an area of high interest in the pharmaceutical industry. Some of the chemical steps in the complete synthesis of a given active ingredient require precise control of the optical isomer being produced. Chiral transition metal complexes frequently catalyze those steps, in spite of their relatively high prices and of their separation and recuperation costs. There are alternatives for dealing with those issues, some

involving process modifications, while others require changes in the catalysts themselves. In particular, the design of simpler chiral ligands and/or the attachment of the metal complex to a support, while maintaining or improving e.e. and yield, are some of the alternatives being studied in order to broaden the use of chiral catalysts.

Asymmetric hydrogenation catalyzed by chiral complexes containing phosphines is one of the most important tools in the stereoselective synthesis of optically active molecules [1–3], but phosphines are generally unstable [4], and that favors deactivation of the catalytic complex. Their toxicity is another issue to be considered [5]. A number of chiral complexes containing phosphines have been immobilized by a variety of routes onto organic polymers or inorganic

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [cperezg@cueyatl.uam.mx](mailto:cperezg@cueyatl.uam.mx) (C. Pérez), [g fuentes@xanum.uam.mx](mailto:g fuentes@xanum.uam.mx) (G.A. Fuentes).

<sup>1</sup> Co-corresponding author.

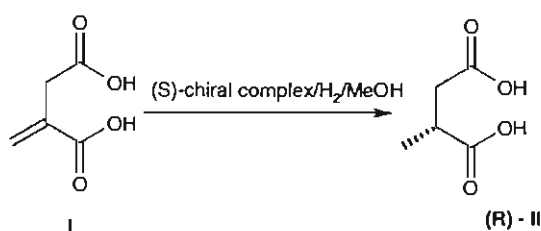
50 supports, and some have been successfully used in  
51 hydrogenations [6–9], but the questions of stability,  
52 toxicity, and the need for extreme reaction conditions  
53 generally remain.

54 There are interesting reports of phosphorous-free  
55 asymmetric ligands for hydrogenation. Corma et al.  
56 [10–12] compared the hydrogenating activity of  
57 rhodium complexes with L-proline and L-proline  
58 derivatives, both in homogeneous media or anchored  
59 to SiO<sub>2</sub> and to ultrastable Y-zeolite (USY), an alumi-  
60 nosilicate. They hydrogenated α-acetamidocinnamic  
61 acid and ethyl (Z)-α-acetylaminocinnamate at 60 °C  
62 and 5 atm H<sub>2</sub>. The best homogeneous catalyst gave  
63 91.6% e.e. compared to 87.6% for the best heteroge-  
64 neous catalyst.

65 Phosphine-free hydrogen transfer catalysts [13–15]  
66 have been used to reduce acetophenone either in ho-  
67 mogeneous media or bound to a support. Adima et al.  
68 [13] attached a bis-amine through the amine groups  
69 during the sol-gel synthesis of SiO<sub>2</sub>, and then formed  
70 a rhodium complex with the pendant ligand. The re-  
71 action time for hydrogenation using BH<sub>3</sub>·THF as a  
72 hydrogen transfer agent was 1 h for the homogeneous  
73 catalyst and of the order of days for the supported com-  
74 plex. That difference in reactivity is an indication of  
75 diffusional limitations, associated with the small size  
76 of the pores formed during standard sol-gel synthe-  
77 sis. The maximum e.e. reported for the heterogeneous  
78 system was 80%, compared with 91% for the homo-  
79 geneous catalyst.

80 Use of supported catalysts is desirable because of  
81 their expected stability and for economic reasons, but  
82 attention must be given to the possibility of altering  
83 the reactivity of the homogeneous complex as a re-  
84 sult of physical or chemical interactions with the sup-  
85 port. Of the available inorganic materials, MCM-41,  
86 a mesoporous material [16], is attractive because it  
87 can be synthesized as to be practically inert, limiting  
88 unwanted reactions when it is used as a support. In  
89 particular, MCM-41 consists of amorphous SiO<sub>2</sub> con-  
90 taining a hexagonal array of nearly cylindrical pores.  
91 These have a monomodal diameter distribution cen-  
92 tered in the neighborhood of 3 nm; large enough to  
93 accommodate usual catalytic complexes and also to  
94 avoid diffusional restrictions frequently present when  
95 small-pore supports are used.

96 As a result of its textural properties, MCM-41 has  
97 been studied as a possible support for a wide variety of



Scheme 1.

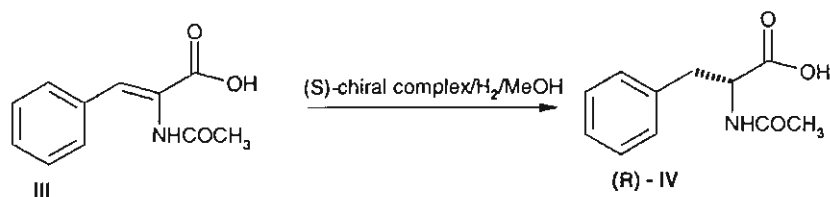
98 catalysts, ranging from petroleum refining to the syn-  
99 thesis of fine chemicals. The active species have been  
100 incorporated using standard heterogeneous catalysis  
101 preparations, such as precursor impregnation followed  
102 by calcination, or controlled chemical synthesis lead-  
103 ing to the formation of covalent bonds between com-  
104 plexes and the wall of MCM-41. In the case of chiral  
105 catalysts, there have been only a few reports where  
106 MCM-41 was the support. A catalyst comprised of  
107 MCM-41 and a chiral rhodium complex was prepared  
108 by non-covalent bonding via triflate salts, and was  
109 used to hydrogenate α-enamide esters [17]. Another  
110 case involved dihydroxylation using Osmium tetroxide  
111 complexes with cinchona alkaloid ligands; a covalent  
112 bond between the cinchona ligand and MCM-41  
113 was formed in order to anchor the complex [18]. In  
114 both studies, use of the supported catalysts increased  
115 e.e. with respect to the homogeneous catalyst and they  
116 could be reutilized.

117 Here we report the use of a Ru complex formed  
118 with a ligand, (S)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl,  
119 for the hydrogenation of itaconic acid (Scheme 1)  
120 and α-acetamidocinnamic acid (Scheme 2). This com-  
121 plex was used under homogeneous conditions and also  
122 supported on MCM-41, and it gave excellent yields  
123 and enantiomeric excesses under mild reaction condi-  
124 tions.

## 2. Experimental

125 All chemicals were purchased from Aldrich, Merck  
126 or Strem and were used without further purification.  
127

128 NMR spectra were recorded on a Bruker AD-  
129 VANCE DMX-500 spectrometer, and MS analyses  
130 were carried out using a Jeol GC-Mate. IR-spectra  
131 were acquired on a Perkin-Elmer Paragon 1000 spec-



Scheme 2.

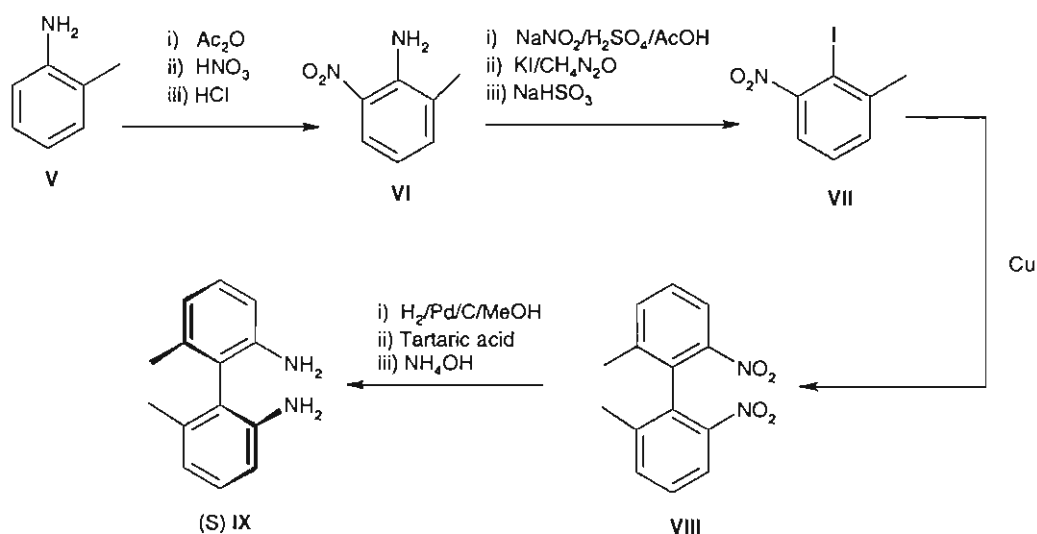
132 trophotometer. Gas chromatographic analyses were  
 133 performed with a Varian 3800 system equipped with  
 134 a Chirasildex CB column having a 0.25 mm film  
 135 thickness and an FID detector. We measured the  
 136 optical rotation of the reaction media during hydro-  
 137 genation with a Perkin-Elmer model 141 polarimeter,  
 138 Nitrogen adsorption on the solids was determined on  
 139 a Quantachrome Autosorb-1 system and low-angle  
 140 X-ray diffraction was measured on a Siemens D500  
 141 diffractometer.

#### 142 2.1. Preparation of the homogeneous catalysts

143 The technique reported by Uehara et al. [19] was  
 144 used in the preparation of racemic 6,6'-dimethyl-2,2'-  
 145 diaminodiphenyl (Scheme 3) starting from *o*-toluidine  
 146 (V). First, the amino group in V was protected us-

147 ing acetic anhydride, followed by nitration of posi-  
 148 tion 6. The acetyl group was removed with HCl to  
 149 give VI. The diazonium salt was formed and then sub-  
 150 stituted with iodine to give VII. 2,2'-Dimethyl-6,6'-  
 151 dinitrophenyl (VIII) was obtained from VII via the  
 152 Ullman reaction. The nitro groups were reduced to  
 153 the corresponding amine with H<sub>2</sub> over Pd/C. This step  
 154 was a variant from the method of Uehara et al. [19],  
 155 who reduced with hydrazine; we had >98% yield.  
 156 The racemic mixture of MABs was separated with  
 157 L-tartaric acid and recrystallized to give optically pure  
 158 (S)IX.

159 Dichloro-(S)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl-  
 160 ruthenium was synthesized in situ by reacting opti-  
 161 cally pure (S)-6,6'-dimethyl-2,2',2'-diaminobiphenyl  
 162 (S)IX with dichloro-cycloocta-1,5-dienyl-ruthenium  
 163 just prior to its use as a catalyst.



Scheme 3.

- 164 (S)-6,6'-Dimethyl-2,2'-bis(diphenylphosphinami-  
165 no)biphenyl (MABP) was prepared by reacting MAB  
166 with chlorodiphenylphosphine. Similarly to the MAB  
167 complex, the MABP complex with Ru, dichloro-(S)-  
168 6,6'-dimethyl-2,2'-bis(diphenylphosphinamino)biph-  
169 enyl-ruthenium, was prepared in situ by reaction with  
170 dichloro-cycloocta-1,5-dienyl-ruthenium prior to its  
171 use in hydrogenation.
- 172 2.1.1. (S)-6,6'-Dimethyl-2,2'-diacetamidobiphenyl  
173 Ten microliters of acetic anhydride were added to  
174 a solution of (S)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl  
175 (10 g, 48 mmol) in pyridine (10 ml). This solution was  
176 stirred for 24 h, and then poured in ice-water; the re-  
177 sultant white solid was filtered (4 g, 28.63%).
- 178 2.1.2. (S)-6-Bromomethylen-6'-methyl-2,2'-  
179 diacetamidobiphenyl [20]  
180 A flask containing 2 g of (S)-6,6'-dimethyl-2,2'-dia-  
181 cetamidobiphenyl (6.8 mmol), 20 ml of CCl<sub>4</sub>, 0.05 g  
182 of benzoyl peroxide, and 1 g of N-bromosuccinimide  
183 was heated at reflux for 6 h. After cooling and filtering,  
184 the solvent was removed in vacuum. This procedure  
185 yielded 1.5 g of (S)-6-bromomethylen-6'-methyl-2,2'-  
186 diacetamidobiphenyl (1.5 g, 59.28%).
- 187 2.1.3. Mesoporous SiO<sub>2</sub> MCM-41  
188 The procedure described by Edler and White [21]  
189 was followed. A solution of sodium silicate (19 g  
190 in 166 ml of water) was mixed with a solution of  
191 cetyltrimethylammonium bromide (4 g in 24 ml of  
192 water). We adjusted the pH to 9.5 using sulfuric acid  
193 under vigorous stirring. The reaction proceeded in a  
194 sealed Teflon container at 100 °C for 48 h. The re-  
195 sulting mixture was then cooled to room temperature,  
196 filtered and washed until the washing had pH 7–8.  
197 The solid was first dried at 100 °C for 3 h, then heated  
198 to 300 °C at 3 °C/min and kept at that temperature  
199 for 3 h. Afterwards, the solid was heated to 550 °C at  
200 5 °C/min and held at that temperature for 6 h. This  
201 procedure was done in a flow of air (150–200 ml/min).  
202 We characterized the solid using Nitrogen adsorp-  
203 tion. The calculated BET area was 1088 m<sup>2</sup>/g, with  
204 a mean pore diameter of 35 Å, and a pore vol-  
205 ume of 0.145 cm<sup>3</sup>/g. Low-angle X-ray diffraction  
206 showed the reflections characteristic of the hexago-  
207 nal pore array in MCM-41 ((100), (110), (200),  
208 (210)).
- 209 2.1.4. (S)-6-(3-Aminopropyltrimethoxysilane-  
210 methylen)-6'-methyl-2,2'-diacetamidobiphenyl  
211 (MCM-41)  
212 0.025 g (1.4 mmol) of 3-aminopropyltrimethoxysi-  
213 lane were added to a solution containing 0.05 g of  
214 biphenyl (1 mmol) in toluene (10 ml), and the mixture  
215 was heated at reflux for 6 h [22]. After that, we added  
216 0.250 g of MCM-41 and heated the system again for  
217 6 h. After cooling and filtering, the amide cleavage was  
218 carried out with HCl in MeOH [22]. The theoretical  
219 loading of the biphenyl ligand was 0.3 molecules/nm<sup>2</sup>.
- 220 2.1.5. Ruthenium complexes [19]  
221 The Ru(II) complexes were prepared in situ by  
222 the reaction of 0.125 mmol of dichloro-cycloocta-1,5-  
223 dienyl-ruthenium with 0.124 mmol of the correspon-  
224 ding ligand. This applies to homogeneous and sup-  
225 ported complexes.
- 226 2.1.6. Typical hydrogenation procedure  
227 A solution containing 7.7 mmol of either ita-  
228 conic acid or α-acetamidocinnamic acid in 100 ml of  
229 methanol was added to a glass bottle already con-  
230 taining the catalyst. The substrate/ruthenium complex  
231 molar ratio was 58 in either homogeneous or hetero-  
232 geneous conditions (that ratio corresponds to 0.05 g  
233 of the ruthenium complex). The system was pressur-  
234 ized three times to 4.85 atm of H<sub>2</sub> and depressurized.  
235 This was done in less than 10 min. The system was  
236 pressurized to 4.85 atm of H<sub>2</sub> a fourth time, and was  
237 kept under stirring for 5 h at 25 °C.
- 238 2.1.7. Chromatographic analysis and  
239 determination of e.e.  
240 The products of asymmetric hydrogenation were  
241 derivatized as follows: 1 ml of BF<sub>3</sub>·CH<sub>3</sub>OH was added  
242 to 0.010 g of reaction product and heated at 60 °C for  
243 1 h. The esters were extracted with CHCl<sub>3</sub> and the  
244 solvent was then removed in vacuum. The analysis of  
245 the isomers was performed using a gas chromatograph  
246 equipped with an FID detector. It had a 25 m Chi-  
247 rasildex CB column with a film thickness of 0.25 mm.  
248 The initial temperature of the oven was 60 °C. After  
249 injection, the oven temperature was kept constant for  
250 5 min, and then ramped at 2 °C/min until 170 °C. The  
251 (R)- and (S)-isomers were identified by comparison  
252 with the retention times of the corresponding stan-  
253 dards.

Table 1  
Results of hydrogenation using (*S*)-MABP-Ru, (*S*)-MAB-Ru and (*S*)-MAB-Ru supported on MCM-41

Substrate	Catalyst	Yield (%)	Enantiomeric excess of the ( <i>R</i> )-isomer (e.e.)
$\alpha$ -Acetamidocinnamic acid	( <i>S</i> )-MAB-Ru	97 $\pm$ 1.2	69.8 $\pm$ 0.3
$\alpha$ -Acetamidocinnamic acid	( <i>S</i> )-MAB-MCM-41-Ru	100	96.8 $\pm$ 1.2
Itaconic acid	( <i>S</i> )-MABP-Ru	90	46
Itaconic acid	( <i>S</i> )-MAB-Ru	98 $\pm$ 1.2	80 $\pm$ 1.7
Itaconic acid	( <i>S</i> )-MAB-MCM-41-Ru	100	97.0 $\pm$ 1.2

All reactions were carried out in methanol at 25 °C for 5 h. The values reported for yield and e.e. are the averages of three experiments, except for the last entry, where six experiments were averaged.

### 254 3. Results and discussion

#### 255 3.1. Hydrogenation with homogeneous 256 complexes

257 Use of (*S*)-MAB-Ru for the hydrogenation of ita-  
258 conic acid and  $\alpha$ -acetamidocinnamic acid in methanol  
259 at 25 °C gave e.e. of 80 and 69.8%, respectively,  
260 with yields approaching 100%, as shown in Table 1.  
261 For comparison purposes, we hydrogenated itaconic  
262 acid using (*S*)-MABP-Ru. The (*R*)-isomer was pro-  
263 duced with an enantiomeric excess (e.e.) of only  
264 46% and a 90% yield. It is important to mention  
265 that we had to recrystallize (*S*)-MABP just before  
266 its use because it degraded even while stored under  
267 nitrogen at –5 °C. This was apparently caused by the  
268 reaction of the phosphines with residual atmospheric  
269 oxygen.

270 This significant increase in enantioselectivity when  
271 using (*S*)-MAB-Ru instead of (*S*)-MABP-Ru was pos-  
272 sible without any special handling procedures. In fact,  
273 both (*S*)-MAB and (*S*)-MAB-Ru were air-stable. It is  
274 also noteworthy that the overall synthesis of (*S*)-MAB  
275 was much simpler than that of (*S*)-MABP.

#### 276 3.2. Anchoring of Ru complexes to MCM-41

277 We decided to attach (*S*)-MAB-Ru to MCM-41 by  
278 forming a covalent bond between the ligand and the  
279 solid. That way, we expected to limit the loss of the  
280 complex during reaction and to facilitate reutiliza-  
281 tion of the catalyst. This hypothesis was confirmed  
282 in practice, as shown in the corresponding section.  
283 We selected to first anchor (*S*)-MAB on MCM-41  
284 without affecting the chiral center, and then to form  
285 (*S*)-MAB-Ru-MCM-41 in situ. (*S*)-MAB was an-

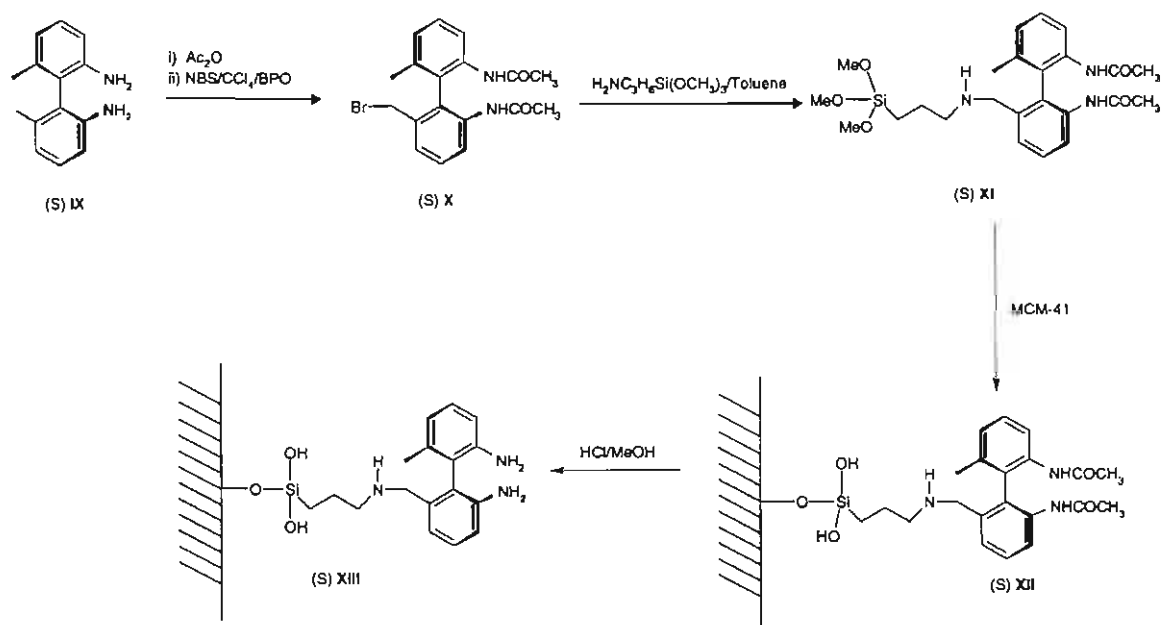
chored on MCM-41 via transformations on one of its  
methyl groups. These groups are not directly involved  
in the formation of the complex with ruthenium, so  
they can be manipulated without significantly affect-  
ing the chiral structure.

286  
287  
288  
289  
290  
291 The first step in the synthesis (Scheme 4) in-  
292 volved the protection of the amines of optically pure  
293 (*S*)-MAB with acetic anhydride. One equivalent of  
294 *N*-bromosuccinimide was used in order to lower the  
295 bromine concentration during reaction and hence  
296 avoid polysubstitution. The brominated compound **X**  
297 was silylated with 3-aminopropyltrimethoxysilane to  
298 give **XI**. The methoxy groups in **XI** then condensed  
299 with the pendant hydroxyl groups on the surface of  
300 MCM-41, forming a stable chemical bond between  
301 MAB and the solid, **XII**. It was not possible to isolate  
302 the silylated compound **XI** because it decomposed  
303 when the solvent was removed. After forming **XII** the  
304 solid product was treated with hot toluene in order to  
305 remove any unattached (*S*)-MAB.

306 The cleavage of the amide groups was carried out  
307 by reaction of the acetyl groups in (*S*)-MAB with 5%  
308 HCl in methanol to give **XIII**. This step does not affect  
309 the overall structure of MCM-41 significantly. The cat-  
310 alytic complex ((*S*)-MAB-Ru-MCM-41) was formed  
311 by reaction of (*S*)-MAB-MCM-41 with dichloro-cy-  
312 cloocta-1,5-dienyl-ruthenium. The resulting material  
313 was air-stable and did not require special handling  
314 procedures.

#### 315 3.3. Catalytic hydrogenation with immobilized 316 (*S*)-MAB-Ru

317 (*S*)-MAB-Ru-MCM-41 catalyzed the room temper-  
318 ature hydrogenation of itaconic acid with 100% yield  
319 and 97.0% e.e. of the (*R*)-isomer. The increased enan-



Scheme 4.

320 tioselectivity with respect to that obtained with un-  
 321 supported (*S*)-MAB-Ru was noteworthy.

322 For that reason, we decided to verify that anchoring  
 323 of the complex was responsible for the enhancement in  
 324 e.e. To do so, we hydrogenated  $\alpha$ -acetamidocinnamic  
 325 acid (Scheme 2) and found also an important increase  
 326 in the enantioselectivity of the supported complex  
 327 (96.8% e.e.) with respect to that obtained with homo-  
 328 geneous (*S*)-MAB-Ru (69.8% e.e.). The yield was es-  
 329 sentially 100% in both cases. This result confirms the  
 330 ability of (*S*)-MAB-Ru-MCM-41 to catalyze the chiral  
 331 hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated acids with excellent  
 332 yield and enantioselectivity to the (*R*)-isomer.

333 There are only a few reports of enhanced enantio-  
 334 selectivity resulting from anchoring of homogeneous  
 335 hydrogenation catalysts. Corma et al. [10] observed  
 336 different increases during hydrogenation of *N*-acyl-  
 337 phenylalanine derivatives, the most striking occurring  
 338 while using USY-zeolite as the support of *L*-proline-  
 339 rhodium. Augustine et al. [23] used DiPamp-rhodium  
 340 supported on a montmorillonite and had a 97% e.e.  
 341 versus 76% e.e. of the homogeneous complex during  
 342 hydrogenation of methyl-2-acetamidoacrylate. Non-  
 343 covalent immobilization of (*R,R*)-Me-(DuPHOS)Rh-  
 344 (COD)]OTf on MCM-41 resulted on 99% e.e. dur-

345 ing hydrogenation of  $\alpha$ -enamides, compared to  
 346 85–87% e.e. with the homogeneous complex [17]. The  
 347 reasons why such increases in e.e. occur as a result of  
 348 anchoring homogeneous complexes are only scantily  
 349 discussed. Only Corma et al. [10] suggest a role of  
 350 the steric constraints present while using a supported  
 351 complex. We hypothesize that interaction of the lig-  
 352 ands with the pendant hydroxyl groups present on all  
 353 of the supports mentioned, including MCM-41 in our  
 354 case, may lead to an increased rigidity of the overall  
 355 catalytic structure. This, in turn, would restrict rotation  
 356 of the transition state and favor formation of nearly  
 357 pure stereoisomers.

### 3.4. Reutilization of (*S*)-MAB-Ru-MCM-41

358  
 359 There are at least two practical reasons for support-  
 360 ing homogeneous catalysts: ease of separation and re-  
 361 utilization. We carried out successive hydrogenations  
 362 of itaconic acid with the same load of (*S*)-MAB-Ru-  
 363 MCM-41. Between reactions the solid was simply fil-  
 364 tered and washed with methanol. As an indication of  
 365 the excellent characteristics of (*S*)-MAB-Ru-MCM-  
 366 41, we observed that the reaction yield remained at  
 367 100% while the enantioselectivity decreased only

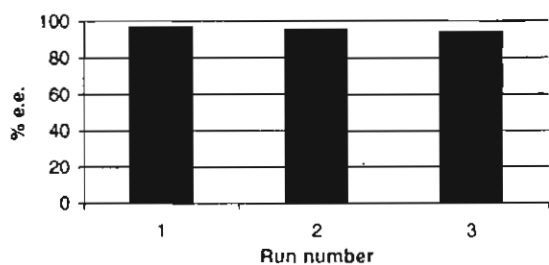


Fig. 1. Reutilization of (S)-MAB-Ru-MCM-41 during hydrogenation of itaconic acid.

368 slightly, from 97 to 94%, after three runs, as shown in  
 369 Fig. 1. These results help us establish that (S)-MAB-  
 370 Ru and (S)-MAB-Ru-MCM-41 are promising chiral  
 371 hydrogenation catalysts for practical applications [21].

#### 372 4. Conclusions

373 Dichloro-(S)-6,6'-dimethyl-2,2'-diaminobiphenyl-  
 374 ruthenium ((S)-MAB-Ru) was shown to be an excel-  
 375 lent catalyst for the hydrogenation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated  
 376 carboxylic acids. This was accomplished at 25 °C and  
 377 4.85 atm of hydrogen.

378 The enantioselectivity to the (R)-product during hy-  
 379 drogenations of itaconic acid or  $\alpha$ -acetamidocinnamic  
 380 acid increased to 97% when the (S)-MAB-Ru com-  
 381 plex was attached to the walls of MCM-41, a meso-  
 382 porous SiO<sub>2</sub>. This effect was probably caused by the  
 383 increased rigidity of the anchored structure. This, in  
 384 turn, would hamper the rotation of the transition state  
 385 during insertion of the hydrogen atoms to the double  
 386 bonds of the acids and favor the (R)-isomers.

387 The supported catalyst designed in this study was  
 388 successfully reutilized while maintaining high e.e. dur-  
 389 ing hydrogenation of itaconic acid. The procedure was  
 390 extremely simple, involving only filtering and a wash  
 391 with methanol. This was possible because the amine  
 392 catalysts were stable in air.

393 Through this work we have shown that chiral amine  
 394 catalysts are comparable, and in some aspects superior  
 395 to traditional systems containing phosphine ligands.  
 396 It is also noteworthy that by supporting the catalytic  
 397 complex we improved both yield and enantioselectiv-  
 398 ity. We are further studying these systems in order to  
 399 broaden their scope.

Uncited reference 400

[24]. 401

Acknowledgements 402

We acknowledge the financial support of UAM-X 403  
 and UAM-I. CP acknowledges the support of UAM-X 404  
 for a sabbatical stay at ITQ, as well as the helpful 405  
 discussions with Dr. Josefina Sabater from ITQ. 406

References 407

- [1] V.Čaplar, G. Comisso, V. Šunjic, *Synthesis* (1981) 85. 408  
 [2] R. Noyori, M. Kitamura, *Mod. Synth. Methods* 5 (1989) 116. 409  
 [3] S. Akutagawa, *Appl. Catal.* 128 (1995) 171. 410  
 [4] B.P. Mundy, M.G. Ellerl, *Name Reactions and Reagents in* 411  
*Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1988, p. 422. 412  
 [5] J.M. Arena, *Poisoning*, Charles Thomas Publisher, Spring- 413  
 field, 1979, p. 151. 414  
 [6] K.T. Wan, M. Davis, *Nature* 370 (1994) 449. 415  
 [7] I. Vankelccom, A. Wolfson, S. Geresh, M. Landau, M. 416  
 Gottlieb, M. Hershkovitz, *Chem. Commun.* (1999) 2407. 417  
 [8] F. Gelman, D. Avnir, H. Shumann, J. Blum, *J. Mol. Cat. A:* 418  
*Chem.* 146 (1999) 123. 419  
 [9] R. Agustine, S. Tanielyan, S. Anderson, F. M. de Rege, D.K. 420  
 Morita, K.C. Ott, W. Tumas, R.D. Broene, *Chem. Commun.* 421  
 (2000) 1797. 422  
 [10] A. Corma, M. Iglesias, C. Del Pino, F. Sánchez, *J. Chem.* 423  
*Soc., Chem. Commun.* (1991) 1253. 424  
 [11] A. Carmona, A. Corma, M. Iglesias, A. San José, F. Sánchez, 425  
*J. Organometal. Chem.* 492 (1995) 11. 426  
 [12] A. Corma, M. Iglesias, F. Mohino, F. Sánchez, *J. Organometal.* 427  
*Chem.* 544 (1997) 147. 428  
 [13] A. Adima, J.J.E. Moreau, M.W.C. Man, *J. Mater. Chem.* 7 429  
 (1997) 2331. 430  
 [14] J.W. Fallen, A.R. Lavoie, *Organometallics* 20 (2001) 5245. 431  
 [15] R.S. Ward, D. Branciard, R.A. Dignan, M.C. Pritchard, 432  
*Heterocycles* 56 (2002) 157. 433  
 [16] C.T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. 434  
 Beck, *Nature* 359 (1992) 710. 435  
 [17] F.M. de Rege, D.K. Morita, K.C. Ott, W. Tumas, R.D. Broene, 436  
*Chem. Commun.* (2000) 1797. 437  
 [18] H.M. Lee, S.W. Kim, T. Hyeon, B.M. Kim, *Tetrahedron:* 438  
*Asymmetry* 12 (2001) 1537. 439  
 [19] A. Uehara, T. Kubota, R. Tsuchita, *Chem. Lett.* (1983) 441. 440  
 [20] M. Kaki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2019. 441  
 [21] K.J. Edler, J.W. White, *Chem. Mater.* 9 (1997) 1226. 442  
 [22] G. Hartman, W. Halczenko, B.T. Phillips, *J. Org. Chem.* 51 443  
 (1986) 142. 444  
 [23] R. Agustine, S. Tanielyan, S. Anderson, H. Yang, *Chem.* 445  
*Commun.* (1999) 1257. 446  
 [24] C. Pérez, S. Pérez, G.A. Fuentes, Mexican Patent, submitted. 447