

 XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
PREPARACIÓN DE FARMOQUÍMICOS

“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SOPORTE EN EL
AUMENTO DE LA ENANTIOSELECTIVIDAD DEL
CATALIZADOR (R)-2,2'-DIAMINO-6,6'-DIMETILDIFENILO
(MAB), ANCLADO EN MCM-41-Ru PARA LA OBTENCIÓN
DEL (S)-NAPROXEN.”

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
P R E S E N T A :
Q.F.B. CLAUDIA IVONNE MONTIEL HERNÁNDEZ
MATRÍCULA 205182451

Comité Tutorial:

Tutor: Dr. Cuauhtemoc Pérez González
Asesor: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez
Asesor: Dr. Gustavo A. Fuentes Zurita

Octubre 2007

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
PREPARACIÓN DE FARMOQUÍMICOS

“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SOPORTE EN EL
AUMENTO DE LA ENANTIOSELECTIVIDAD DEL
CATALIZADOR (R)-2,2'-DIAMINO-6,6'-DIMETILDIFENILO
(MAB), ANCLADO EN MCM-41-Ru PARA LA OBTENCIÓN
DEL (S)-NAPROXEN.”

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA
OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
FARMACÉUTICAS

PRESENTA

CLAUDIA IVONNE MONTIEL HERNÁNDEZ
MATRÍCULA 205182451

Comité Tutorial:

Tutor: Dr. Cuauhtemoc Pérez González

Asesor: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez

Asesor: Dr. Gustavo A. Fuentes Zurita

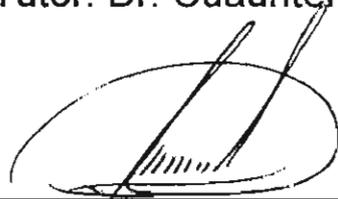
Octubre 2007

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL
SOPORTE EN EL AUMENTO DE LA
ENANTIOSELECTIVIDAD DEL
CATALIZADOR (*R*)-2,2'-DIAMINO-6,6'-
DIMETILDIFENILO (MAB), ANCLADO
EN MCM-41-Ru PARA LA
OBTENCIÓN DEL (*S*)-NAPROXEN.

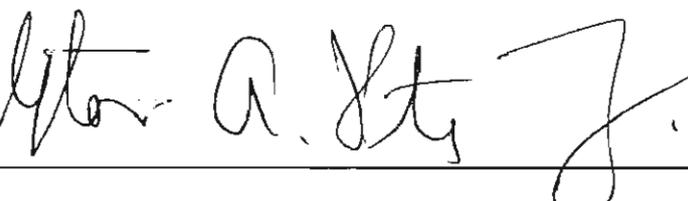
“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SOPORTE EN
EL AUMENTO DE LA ENANTIOSELECTIVIDAD
DEL CATALIZADOR (R)-2,2'-DIAMINO-6,6'-
DIMETILDIFENILO (MAB), ANCLADO EN MCM-41-
Ru PARA LA OBTENCIÓN DEL (S)-NAPROXEN.”



Tutor: Dr. Cuauhtemoc Pérez González



Asesor: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez



Asesor: Dr. Gustavo Fuentes Zurita



Alumna: Q.F.B. Claudia Ivonne Montiel Hernández
Matrícula: 205182451

“ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL SOPORTE EN
EL AUMENTO DE LA ENANTIOSELECTIVIDAD
DEL CATALIZADOR (R)-2,2'-DIAMINO-6,6'-
DIMETILDIFENILO (MAB), ANCLADO EN MCM-41-
Ru PARA LA OBTENCIÓN DEL (S)-NAPROXEN.”



Presidente: Dr. Roberto Martínez



Secretario: Dr. Cuauhtémoc Pérez González



Vocal: Dr. José Ignacio Regla Contreras

Resumen

Actualmente la obtención de moléculas enantioméricamente puras han tomado una gran importancia. Una de estas moléculas es el Naproxén, el cual se comercializa como enantiómero único. Actualmente existen diferentes métodos para su obtención, uno de estos es la hidrogenación catalítica asimétrica del ácido naftilacrílico utilizando el catalizador quiral BINAP, el cual da altos excesos enantioméricos y rendimientos altos, sin embargo el costo del proceso es alto.

El objetivo de este trabajo fue obtener el (S)-Naproxen, utilizando como catalizador el (*R*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB), anclado en MCM-41-Ru (MAB-MCM-41-Ru), para lo cual se preparó el MAB partiendo de la *o*-Toluidina, se protegió el grupo amino utilizando anhídrido acético, seguido de una nitración en la posición 6. Posteriormente el grupo acetil se removió y se procedió a formar a sal de diazonio utilizando yodo. Se realizó una condensación de anillos mediante una reacción de Ullman, los grupos amino fueron reducidos a la amina correspondiente mediante una hidrogenación catalizada con Pd/C, obteniéndose el MAB. Se separó la mezcla racémica de MAB utilizando ácido L-tartárico y recristalizándolo en metanol hasta obtener una lectura óptica $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$. Posteriormente se procedió al anclaje en MCM-41, para lo cual el MAB se acetiló para proteger las aminas, posteriormente se realizó una bromación en uno de los metilos utilizando NBS, seguida de una sililación y finalmente el anclaje de MCM-41. Una vez obtenido este compuesto, se adicionó Cloruro de ciclooctadien rutenio obteniendo el catalizador MAB-MCM-41-Ru.

Se probó el catalizador en la reducción de sustratos patrón como el ácido α -acetamidocinámico obteniendo una conversión total en 150 min con un exceso enantiomérico $\geq 99\%$. Cuando se utilizó ácido itacónico se obtuvo una conversión total en 90 min y un exceso enantiomérico $\geq 99\%$. Finalmente se probó en la reducción del ácido naftilacrílico obteniendo una conversión total en 90 min y un exceso enantiomérico $\geq 99\%$ obteniendo de esta manera el (S)-Naproxen.

Agradecimientos Institucionales

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada de Enero del 2004 a Diciembre del 2007, con número de registro **193743**

Agradecimientos Institucionales

Quiero agradecer en primer lugar a "Mi gula, mentor y ejemplo a seguir" el Doctor Cuauhtemoc Pérez, por ser el autor intelectual de que yo haya decidido estudiar esta maestría y de que la haya terminado.

Gracias por apoyarme en todo momento, en guiarme tanto en lo profesional como en lo personal, gracias por esas largas horas de terapia gratuitas.... que no sabe como extraño, gracias por tenderme la mano en tantos y tantos momentos difíciles, y sobretodo gracias por compartir sus conocimientos conmigo y tener fe en mí.

Ah! Se me olvidaba la mejor de sus enseñanzas..... "Los primeros 1000 años son los difíciles" ya me falta poco ¿No es así?

Al Dr. Miguel A. Zavala, porque sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible. ¡Gracias por la confianza y ayuda!

Al Dr. Gustavo Fuentes, por guiarme en esos temas de ingeniería que la verdad nunca terminé de entender del todo. Gracias por todas las facilidades que me brindó ya que sin su ayuda y sin sus consejos este trabajo no hubiera sido posible. ¡Muchas gracias!

A todos mis profesores, que gracias a ellos, el día de hoy se un poquito más que ayer y porque sembraron en mí la semilla de seguir buscando mas..... ¡Muchas gracias a todos!

Agradecimientos Personales

En primer lugar tengo que agradecerle a la vida y a Dios por darme la oportunidad de estar aquí y poder saborear este momento.

A mi Madre.... Porque lo que hoy soy lo soy gracias a ti. Gracias por apoyarme en todas mis decisiones, por creer en mi, por estar junto a mi y sobretodo por ser MI MADRE!

Al viejito gruñón, porque se que crees en mí y porque te quiero.

Al que dice ser mi hermano. ¡Gracias por existir en mi vida! Y aunque no te lo digo muy seguido.... Si te quiero y mucho

A mi bien querida tía Vicky, porque siempre has estado ahí cuando te he necesitado y porque siempre me has impulsado a seguir adelante.

A Dany, por haber aparecido en un momento clave de mi vida ¡Gracias amor por quererme tanto, por apoyarme e impulsarme en todo!

A todos aquellos que son importantes en mi vida y que jamás terminaría de mencionar ¡Gracias a todos por ser parte de todo esto!

Índice

1. Índice	2
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
3.1 Enantiómeros	5
3.2 Síntesis asimétrica	7
3.3 Hidrogenación asimétrica	11
3.4 Naproxeno	13
3.4.1 Generalidades	13
3.4.2 Farmacología	14
3.4.3 Preparación del (S)-Naproxeno	15
3.4.4 Costos	19
4. Hipótesis	21
5. Objetivo general	22
6. Objetivos específicos	22
7. Materiales y métodos	24
7.1 Preparación del MAB	25
7.2 Anclaje de MAB en MCM-41	31
7.3 Hidrogenación de sustratos proquirales	33
7.4 Obtención del (S)-Naproxeno	34
8. Resultados y discusión	35
8.1 Preparación del MAB	35
8.2 Anclaje del MAB en MCM-41	40
8.3 Hidrogenación de sustratos proquirales utilizando MAB anclado (MAB-MCM-41-Ru) y MAB-Ru	43
8.4 Preparación del (S)-Naproxeno	43
9. Conclusiones	52
10. Referencias	53

2. Introducción

La quiralidad es un factor muy importante en la eficacia de los fármacos, pues de ella depende su actividad biológica. Los fármacos para tener un efecto terapéutico, deben ser capaces de interactuar y tener afinidad con sus receptores, dicho efecto depende entre otros aspectos de la estructura química y de la estereoquímica de la molécula. [1]

Los enantiómeros de un fármaco, aunque poseen las mismas propiedades físicas pueden tener propiedades biológicas distintas, esto debido a una diferencia en las interacciones con los receptores. [1]

Un ejemplo de esto es la talidomina, la cual fue lanzada al mercado en 1956 como antiemético. A principio de los 60's se reportaron casos de malformaciones en niños cuyas madres habían tomado el medicamento durante los tres primeros meses de gestación. Debido al alto índice de teratogenicidad fue suspendida su prescripción. Posteriormente, los estudios demostraron que la *R*-talidomida poseía el efecto antiemético y que la *S*-talidomida era la responsable del efecto teratogénico. [2]

Debido a los graves problemas causados por el uso de fármacos comercializados como mezcla racémica, la Food and Drug Administration (FDA) en 1988 implementó una reglamentación que obliga a las compañías que quieran comercializar un fármaco como mezcla racémica, a demostrar la actividad de ambos enantiómeros y comprobar que el enantiómero no activo no presenta efectos adversos, no es tóxico y que no tenga una actividad terapéutica distinta para la que fue diseñado. Esto ha llevado a una creciente demanda de enantiómeros puros tanto en la industria farmacéutica, agroquímica como en la alimentaria. [3]

El Naproxeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINES) que posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Ganó amplia aceptación para el tratamiento crónico de la artritis reumatoide y la osteoartritis, ya que los problemas gastrointestinales que produce suelen ser menos intensos que con otros AINES. [4]

El Naproxén fue introducido al mercado por Sintex en 1976 comercializando el isómero (S). Desde su introducción al mercado por Sintex, han existido diferentes rutas sintéticas para su obtención, siendo la hidrogenación asimétrica uno de los métodos utilizados, en la cual se hidrogena el ácido naftilacrílico en presencia de catalizadores quirales como el BINAP[®], con el cual se obtienen excesos enantioméricos (e.e) >98%, sin embargo este proceso resulta costoso ya que la materia prima es cara al igual que el catalizador, así mismo, el catalizador es inestable al oxígeno, lo cual implica el uso de condiciones de reacción especiales, lo cual aumenta el costo de producción. [5]

Por lo anterior, buscamos alternativas con un catalizador que pudiera generar el isómero (S) del Naproxeno, y que al mismo tiempo fuera reutilizable. En el presente trabajo se presenta la obtención del (S)-Naproxeno utilizando como catalizador el (R)- MAB-MCM-41-Ru

3. Antecedentes

Existen compuestos que poseen la misma fórmula química y el mismo tipo de enlaces entre átomos, sin embargo los átomos pueden estar orientados de diferente forma, éstos reciben el nombre de estereoisómeros. [6]

3.1 Enantiómeros

Un enantiómero es aquel que posee un centro estereogénico, correspondiente al carbono quiral o carbono asimétrico, que está unido a cuatro sustituyentes diferentes y que, por lo tanto tienen diferentes enlaces. Los sustituyentes se denominan a, b, c y d o 1, 2, 3 y 4, según el sistema Cahn-Ingol-Prelog, el cual asigna prioridad a cada grupo unido al carbono quiral, de acuerdo a su número atómico. Se designa 1 al átomo de mayor número atómico y 4 al de menor. Si la numeración de los átomos va en el sentido de las manecillas del reloj el isómero se denomina "**R**", si va en contra de las manecillas del reloj, se denomina "**S**". [6,7]

Los compuestos diseñados con un fin terapéutico específico (principios activos), pueden presentar esta característica, es decir, el enantiómero que posee la actividad farmacológica se denomina eutómero y se llama distómero al enantiómero que no lo posee. [8]

Los enantiómeros tienen diferentes propiedades entre sí, uno de ellos posee la actividad farmacológica deseada, y el otro puede ser inactivo, poseer la propiedad terapéutica en menor intensidad, poseer una acción antagonista, poseer una acción no deseada o tóxica e inclusive, poseer una acción farmacológica totalmente diferente. Un ejemplo de esto es la talidomina, la cual fue lanzada al mercado en 1956 como antiemético. A principio de lo 60's se reportaron muchos casos de malformaciones en niños cuyas madres habían tomado el medicamento durante los tres primeros meses de gestación. Debido al alto índice de teratogenicidad fue suspendida su prescripción. Posteriormente, los estudios

demonstraron que la *R*-talidomida poseía el efecto antiemético y que la *S*-talidomida era la responsable del efecto teratogénico. [2]

Debido a los graves problemas causados por el uso de fármacos comercializados como mezcla racémica, la Food and Drug Administration (FDA) en 1988 implementó una reglamentación que obliga a cualquier compañía que quiera comercializar un principio activo como mezcla racémica, a demostrar la actividad de ambos enantiómeros y comprobar que el enantiómero no activo no presenta efectos adversos. Debe mostrarse que no tenga una actividad terapéutica distinta para la que fue diseñado. Esto ha llevado a una creciente demanda de enantiómeros puros tanto en la industria farmacéutica, como en la agroquímica y en la alimentaria. [3]

La mayoría de los fármacos sintéticos comercializados actualmente son mezclas racémicas. A principios de la década de los noventa, existían en el mercado mundial 1850 fármacos, 523 de origen natural o semisintético y 1327 sintéticos. En 1996, se desarrollaron aproximadamente 1600 fármacos, de los cuales el 51% fueron desarrollados como enantiómero único. [3] En este mismo año, el mercado de fármacos comercializados como enantiómero único incrementó de US \$ 73 billones a US \$96 billones. [9]

En el año 2000, se elaboraron fármacos, agroquímicos, saborizantes y fragancias enantioméricamente puras con un valor aproximado de US \$ 135 millones. [3]

El mercado de compuestos enantioméricamente puras ha crecido rápidamente y se le ha estado poniendo especial atención, por lo que es necesario conocer la manera en la que se puedan obtener este tipo de compuestos.

3.2 SÍNTESIS ASIMÉTRICA

Existen dos formas para obtener un centro quiral: en una, el centros quiral se forma de manera no controlada, dando lugar a mezclas racémicas, lo cual requiere la separación de los enantiómeros 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 se forme sólo uno de los enantiómeros. [10]

La síntesis asimétrica surgió en 1894, cuando Emil Fischer [10] realizó sus experimentos de conversión de azúcares simples en 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, plantearon los fundamentos de las conversiones asimétricas. [11]

El progreso en esta rama fue muy lento, ya que no fue sino hasta 1949 que los grupos de investigación de Doering y Jackman estudiaron la reducción de cetonas tipo Meerwein-Ponndorf-Verley 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 formación de un centro asimétrico de forma específica. [12,13]

Actualmente existen 4 formas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros (exceso enantiomérico $\geq 99\%$).

1. Resolución de una mezcla racémica: consiste en la separación de los enantiómeros mediante la conversión de la mezcla racémica en una mezcla de diastereoisómeros. Para ello, la mezcla de enantiómeros se hace reaccionar con el compuesto quiral que recibe el nombre de agente de

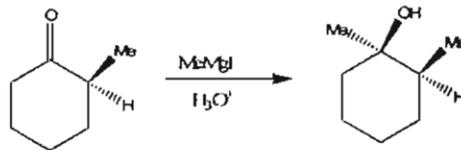
resolución; con la cual se transforman los enantiómeros en diastereoisómeros, los cuales se pueden separar mediante destilación, cristalización o cromatografía. Una vez separados, se procede a la eliminación del agente de resolución para obtener cada uno de los enantiómeros puros, obteniéndose un exceso enantiomérico (e.e.) > 50%.

2. Uso de fuentes quirales provenientes de productos naturales para la construcción de una molécula. Esto depende de la disponibilidad comercial de las materias primas, así como de la pureza enantiomérica del producto natural de partida y que las transformaciones no involucren el centro quiral ya existente, puesto que esto hace posible su racemización.
3. Uso de enzimas y biotransformaciones. En este proceso, la enzima o el microorganismo es el encargado de la separación de la mezcla racémica, ya sea uniéndose a uno de los enantiómeros o “comiendo” a uno de ellos, sin embargo este método puede presentar varios problemas, uno de ellos es que la mezcla racémica no siempre es semejante al sustrato natural, lo que se traduce en una mala o nula separación de los enantiómeros. Así mismo, en el caso de unirse a uno de los enantiómeros, la separación de la enzima y/o microorganismo puede resultar problemática.
4. Síntesis enantioselectiva. Esta utiliza auxiliares quirales, que no se incorporan a la molécula y que pueden ser reciclados. [14]

Los métodos para obtener compuestos enantioméricamente puros mediante una síntesis enantioselectiva se dividen en:

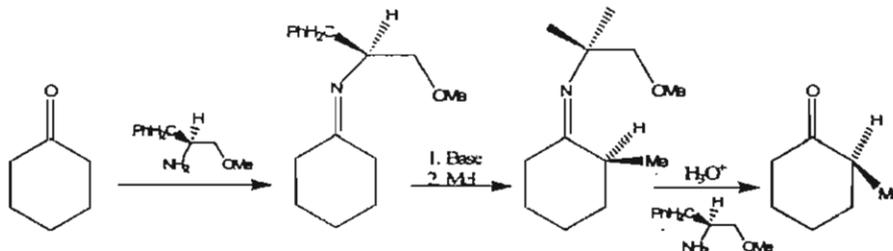
- Los métodos de primera generación, Son aquellos en donde la estereoquímica de la reacción es controlada intramolecularmente por la unión estereogénica de un centro quiral próximo al lugar donde se lleva a cabo la transformación. [15]

Un ejemplo de esto es la adición de yoduro de metilmagnesio a la (S)-2-metilciclohexanona.



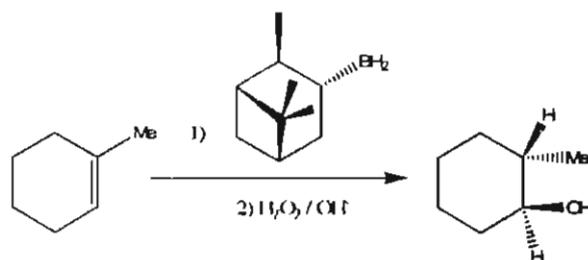
- Los métodos de segunda generación son aquellos controlados por un auxiliar quiral. Este método es similar al anterior ya que las reacciones diastereoselectivas son controladas por el sustrato, el cual no posee quiralidad sino grupos proquirales, por lo que es necesario introducir un auxiliar quiral a la molécula para obtener un estado de transición diastereomérico. El último paso de la reacción implica la eliminación del auxiliar quiral, el cual puede ser reciclado. [16]

Un ejemplo de auxiliar quiral, es el éter metílico del (*S*)-fenilalaninol, el cual actúa como inductor quiral uniéndose al sustrato mediante una reacción de condensación para dar una imina que se metila de forma diastereoselectiva. La presencia del centro asimétrico existente en la imina intermedia induce la entrada del grupo metilo por una de las caras proquirales diastereotópicas de la molécula y no por la otra. La posterior hidrólisis del doble enlace carbono-nitrógeno libera el auxiliar quiral, que puede ser utilizado de nuevo.



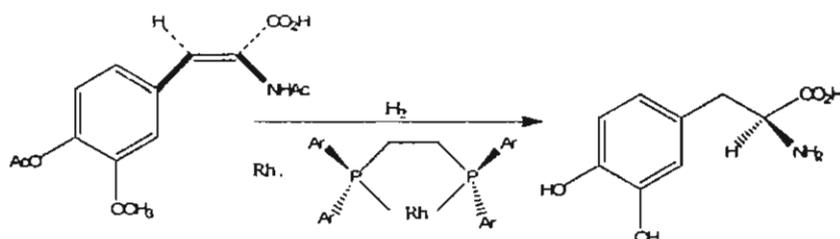
- Los métodos de tercera generación son aquellos que están controlados de forma intermolecular por la esteoquímica de los reactivos que participan en el proceso. [15]

Un ejemplo es la hidroboración asimétrica enantioselectiva del 1-metilciclohexeno, usando el isopinocanfenilborano derivado del (+)-[[α]]-pineno, seguida de una oxidación en medio básico. Proporciona mayoritariamente el enantiómero del alcohol trans.



- Los métodos de cuarta generación engloban a los procedimientos donde la asimetría es controlada por un catalizador, permitiendo la obtención de productos enantioméricos puros a partir de reactivos proquirales. Estas reacciones pueden 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 de olefinas proquirales catalizadas por complejos quirales de metales de transición. (Stephenson, 1996) Un ejemplo de esto es la obtención de (*S*)-dopa, a partir del ácido 3-(4-acetoxi-3-metoxifenil)-2-acetilaminoacrílico, utilizando el catalizador quiral de Knowles. [10]



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

Para poder ser considerados como herramientas útiles en la síntesis orgánica tanto a nivel laboratorio como a nivel industrial, los catalizadores deben de cumplir con los siguientes parámetros: [10]

1. Ser altamente selectivos hacia alguno de los isómeros ($\geq 85\%$)
2. El nuevo centro quiral se debe formar sin afectar el resto de la molécula.
3. La reacción debe dar un buen rendimiento.
4. Recuperar el inductor quiral

3.3 Hidrogenación asimétrica

Los primeros pasos en el campo de la hidrogenación asimétrica los dieron, a mediados de los años sesenta, Knowles, en la compañía Monsanto, y Noyori en la Universidad de Nagoya. Ambos investigadores no sólo llevaron a cabo investigaciones fundamentales sobre catálisis asimétrica en hidrogenación, sino que además fueron capaces de transferir dichos conocimientos a la industria y solucionar problemas que requerían atención urgente en los campos de la medicina y de la química fina.

Knowles, prácticamente al mismo tiempo que el profesor Kagan en Francia, descubrió que es posible llevar a cabo síntesis quirales, y por tanto sintetizar preferentemente uno de los dos isómeros ópticos, utilizando complejos de metales de transición con ligandos quirales y aplicándolos a procesos de hidrogenación.

Knowles se basó en los trabajos de Osborn y Wilkinson sobre complejos de metales de transición como catalizadores de hidrogenación no quirales, y en el desarrollo de fosfinas quirales de Horner y Mislow.

En una primera etapa, Knowles demostró que introduciendo como ligando una fosfina quiral al catalizador de Wilkinson era posible obtener un pequeño exceso enantiomérico (15%).

Esto animó al investigador a sintetizar un gran número de fosfinas quirales con estructuras diferentes, encontrando que algunas de éstas, unidas al rodio, eran capaces de inducir la hidrogenación selectiva de la fenilalanina para producir L-DOPA con un 97.5% de rendimiento (Figura 1). [10]

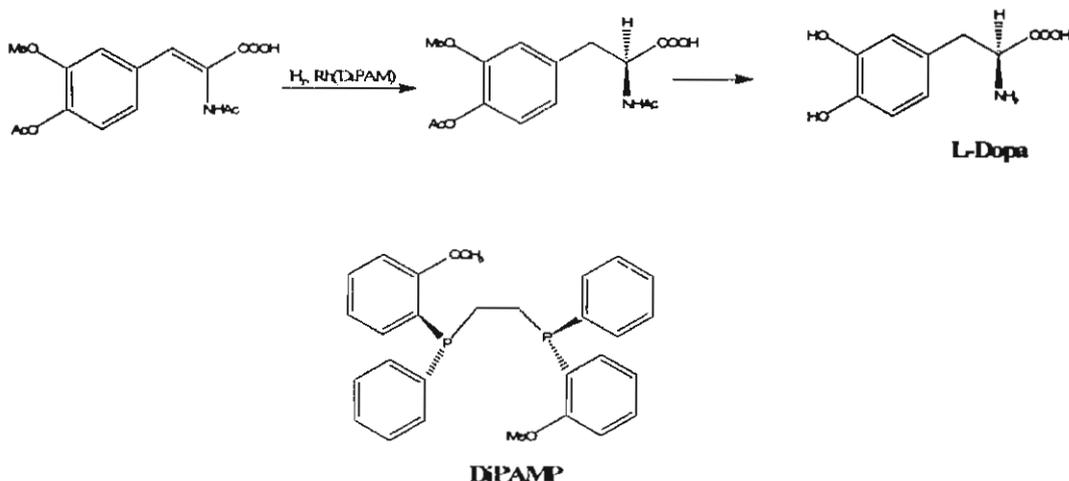


Figura 1. Síntesis industrial de L-Dopa, desarrollada por Knowles.

Noyori presentó en 1966 el primer ejemplo de catálisis asimétrica (ciclopropanación) con un complejo organometálico de cobre bien definido.

Aunque los primeros resultados dieron excesos enantioméricos bajos, éstos abrieron la posibilidad de proseguir las investigaciones. Posteriormente, Noyori describió la síntesis de los dos enantiómeros de un nuevo ligando difosfina, el BINAP (Figura 2). Los complejos de BINAP con rodio y rutenio han permitido llevar a cabo la hidrogenación asimétrica de cetonas. Por ejemplo, a través de la hidrogenación enantioselectiva se ha podido obtener el enantiómero (S) del Naproxeno con un 97% de exceso enantiomérico. Sin embargo, este catalizador tiene varios inconvenientes: los fósforos son sumamente inestables al aire, su síntesis es larga y complicada, y se utiliza en su forma homogénea, lo que hace que la recuperación del catalizador sea compleja y costosa. [17]

Pérez y colaboradores en el 2003, diseñaron el ligando denominado (S)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) (Figura 2), el cual no contiene fósforo en su estructura, y demostró tener una buena capacidad de inducción asimétrica (69%) durante la hidrogenación de ácido α -acetamidocinámico. De manera adicional, llevaron a cabo el anclaje del MAB en un sólido inorgánico llamado MCM-41[®] el cual fue sintetizado en 1992 por Mobil Corporation, el cual es un tamiz molecular mesoporoso, el cual se ordena en forma de tubos hexagonales [18], y al utilizarlo la capacidad de inducción aumentó a más del 95 %. De manera adicional este sistema ofrece la ventaja de ser fácilmente recuperable, debido a que se utiliza en su forma heterogénea [19]

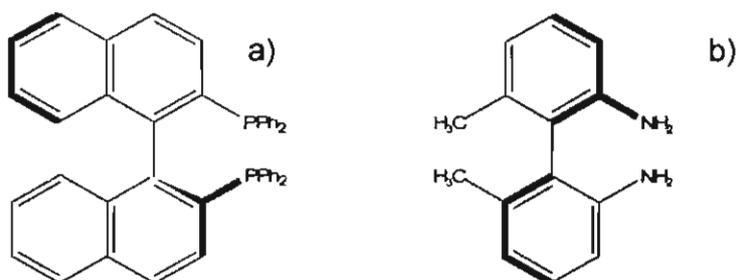


Figura 2. Estructura de a) (R)-BINAP y b) estructura de (R)-MAB

3.4 Naproxeno

3.4.1 Generalidades

El (S) naproxeno es un miembro de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) con un grupo ácido arilacético (Figura 3). Su fórmula química es C₁₄H₁₄O₃. Es una sustancia blanca, inodora y cristalina con una masa molecular de 230.26 g/mol. Es soluble en cloroformo, alcohol y metanol, poco soluble en éter y es casi insoluble en agua. [20]. Su punto de fusión es de 153 °C. Su nombre químico es: Ácido R-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico (Naproxeno) [21]

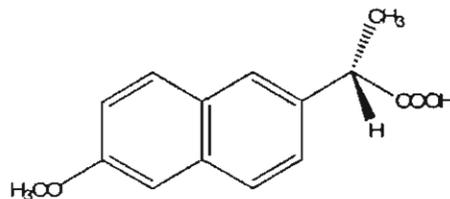


Figura 3. Estructura química del (S) -Naproxeno.

El naproxeno es un AINE que posee actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Ganó amplia aceptación para el tratamiento crónico de la artritis reumatoide y la osteoartritis, ya que los problemas gastrointestinales que produce suelen ser menos intensos que con otros AINES.

El naproxeno fue introducido al mercado por Syntex en 1976. En 1995, las ventas del ejercicio económico de (S)-naproxeno fueron de \$1.05 billones de dólares. La patente para (S)-naproxeno expiró en diciembre de 1993. En 1991, antes de la expiración de la patente, el (S)-naproxeno se colocó en el cuarto lugar de ventas de productos farmacéuticos ópticamente puros. [22]

3.4.2 Farmacología

Aunque el naproxeno requiere normalmente dosis superiores a otros AINEs (la dosis mínima efectiva es de aproximadamente 200 mg), se une muy bien a la albúmina y por lo tanto tiene una vida media más larga en sangre que otros analgésicos, llegando hasta 12 horas por dosis. El máximo de concentración en sangre tiene lugar a las 2-4 horas tras la ingestión. El naproxeno también está disponible como sal sódica, el naproxeno sódico, el cual se absorbe más rápidamente en el tracto gastrointestinal.

Es inhibidor reversible de las ciclooxigenasas e inhibe la producción de prostaglandinas pero no de leucotrienos. Se absorbe bien tras su administración oral y se fija casi por completo a la albúmina sérica. Es metabolizado por el hígado y es excretado por el riñón. [4]

El naproxeno se puso a la venta, como medicamento con receta en 1976, bajo el nombre comercial de Naprosyn®; la sal sódica se puso a la venta como Anaprox® en 1980. La FDA estadounidense aprobó en 1994 la venta sin receta del naproxeno, bajo la marca comercial Aleve®. En muchos países, incluyendo Canadá, sigue siendo un medicamento que se expende únicamente con receta médica. En España y algunos países iberoamericanos se puede obtener sin receta médica.

3.4.3 Preparación del (S) Naproxeno

La primera síntesis a gran escala de naproxeno, se realizó en 1970, produciendo 500 kilogramos de material mediante la acilación Friedel-Crafts del 2-metoxinaftaleno (nerolina). Esta produce el 2-acetil-6-metoxinaftaleno (MAN), el cual se convierte a ácido naftilacético mediante la reacción de Willgerodt. El ácido resultante (Naproxeno) es una mezcla de isómeros R y S, la cual se puede resolver usando cinconidina. Este proceso presenta varios inconvenientes:

- La acilación Friedel-Crafts no era regiospecífica, produciendo también la adición del grupo acilo en el carbono 1.
- Los residuos del cloruro de aluminio son difíciles de remover.
- Existen reactivos de alta toxicidad, como nitrobenzono, sulfuro de amonio, e hidruro del sodio, entre otros.

En 1988, Syntex evaluó el proceso para la obtención de Naproxeno, con el fin de reducir costos. En ese momento un tercio del costo total de la producción de Naproxeno lo representaba la producción del ácido racémico y los otros dos tercios del costo estaban destinados a la resolución de la mezcla racémica, por lo que Syntex decidió buscar otras alternativas para obtener el Naproxeno disminuyendo costos [22]

Existen otras tecnologías especialmente diseñadas para la manufactura del (S)-Naproxeno. A continuación se mencionan tres de las más importantes.

1. El proceso Zambon (Figura 4) mediante el el 2-metoxi-6-propionilnaftaleno (MPN) se prepara por la acilación Friedel-Crafts de la nerolina.

Posteriormente, se realiza una bromación del metileno activado catalizando la reacción con (*R, R*)-dimetil tartrato. Finalmente, se realiza la hidrólisis del éster obteniéndose una mezcla 92:8 de diastereoisómeros, siendo la mayoritaria el I

Cuando esta mezcla de diastereoisómeros se somete a un calentamiento de 90°C, produce una mezcla rica en ésteres de *l*-bromonaproxeno. Se realiza nuevamente una hidrólisis del éster para obtener (*S*)-naproxeno, en un e.e. > 98%.

Este proceso se descartó, ya que Syntex consideró complicada su realización. [22]

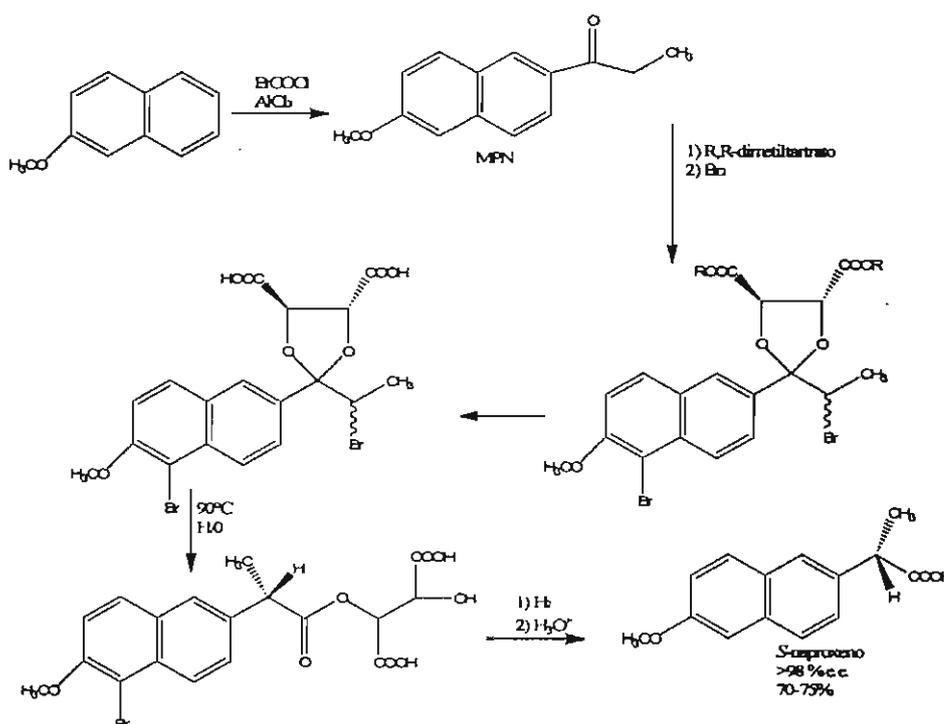


Figura 4. Proceso Zambon para la manufactura del (*S*)-naproxeno.

2. La hidrogenación catalítica asimétrica del ácido naftilacrílico, proceso diseñado por Syntex (Figura 5), en el cual se utiliza el catalizador (*S*)-BINAP-Ru. Este catalizador funciona como mediador en la reacción de hidrogenación, haciendo que la reacción pueda llevarse a cabo a presiones de 30 atmósferas.

Este proceso tiene varios inconvenientes, quizás el de mayor importancia sea el costo del sustrato de la hidrogenación (ácido naftilacrílico), el cual tiene un costo elevado y es un producto difícil de obtener, ya que es un producto de preparación especial de Aldrich, aunado al costo del catalizador, el cual tiene un precio comercial de \$8 320 dólares/Kg.

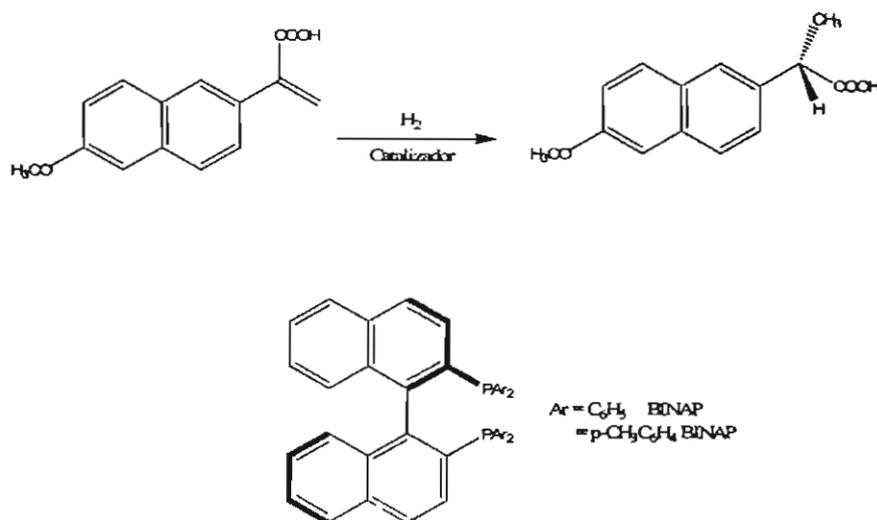


Figura 5. Hidrogenación catalítica asimétrica para la fabricación de (S)-naproxeno.

3. La hidroformilación catalítica asimétrica del 2-metoxi-6-vinilnaftaleno (MVN) (Figura 6). En este proceso se hidrogena el MVN, utilizando un catalizador de rodio (BINAP-Rh) para producir un aldehído ópticamente activo. Posteriormente se lleva a cabo la oxidación del aldehído, la cual da como producto final el (S)-naproxeno.

Existen varios problemas potenciales con este método, entre los cuales se puede mencionar el costo del MVN y el del catalizador. [22]

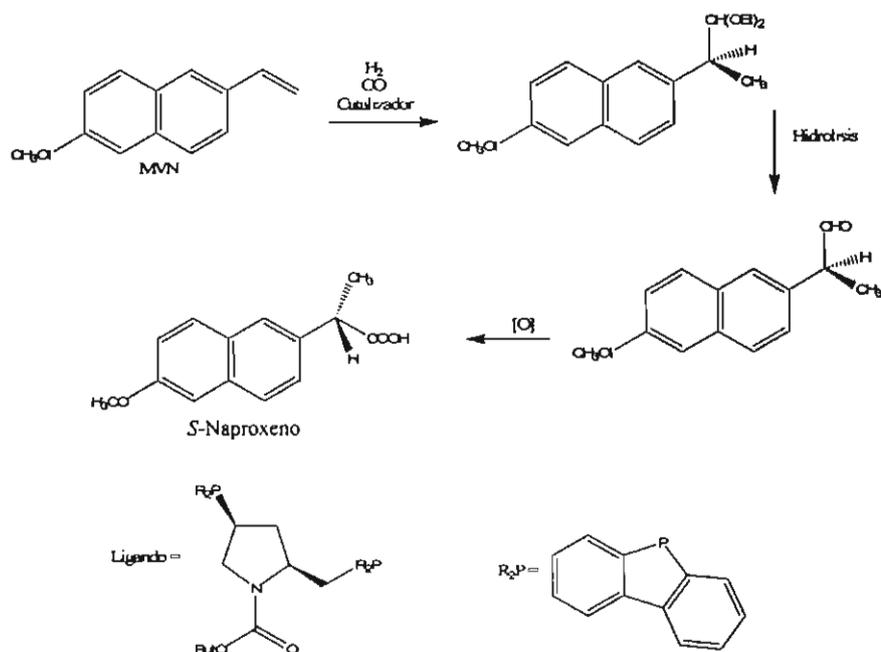


Figura 6. Hidroformilación catalítica asimétrica del MVN para la obtención de (S)-naproxeno.

Las tres rutas sintéticas para Naproxeno que se mencionaron anteriormente, caen en la categoría de la síntesis asimétrica (no catalítica o catalítica), sin embargo también existen métodos donde se utilizan fuentes quirales para la obtención del isómero activo del Naproxeno. Un ejemplo de esto es la tecnología desarrollada por Syntex en 1982, para la obtención del (S)-Naproxeno (Figura 7), utilizando (S)-lactato de etilo como fuente quiral. En el método del lactato de etilo, este se utiliza en cantidades estequiométricas.

El (S)-lactato de etilo se convierte en el mesilato mediante reacciones sucesivas con cloruro de mesilo, una base y cloruro de tionilo para obtener el cloruro de ácido correspondiente, el cual se hace reaccionar con el reactivo BMN, dando una cetona ópticamente pura, la cual se somete a una cetalización con el 2,2-dimetil-1,3-,propanodiol, posteriormente se hace reaccionar entre 115-120°C en presencia de la resina IRC-50S para obtener el producto de transposición para finalmente hidrolizarlo en medio ácido para obtener el (S)-Naproxeno. La selectividad a (S)-Naproxeno a partir de BMN es del 75% [22]

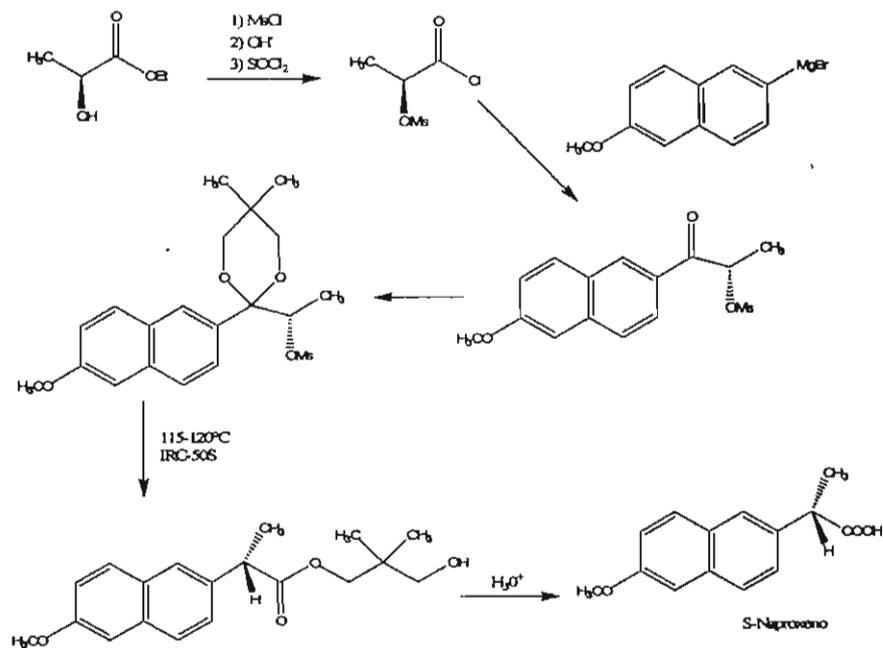


Figura 7. Proceso asimétrico para la producción de (S)-Naproxeno, a partir de (S)-lactato de etilo.

3.4.4 Costos

En todos los métodos antes mencionados, el costo de las materias primas es crítico. Por lo anterior, a continuación se presenta un comparativo del costo y la disponibilidad de los materiales que se utilizan para cada uno de estos procesos.

Primero, el BMN se utiliza en el proceso de fabricación de Syntex en los procesos asimétricos, utilizando el (S)-lactato de etilo. Este método es relativamente noble, sin embargo, se generan desperdicios como bromuro de sodio, ácido bromhídrico, y cloruro de metileno, los cuales representan una fuente de contaminación. Adicionalmente, el costo de BMN es de \$10 dólares/Kg.

El MAN fue utilizado como materia prima para la síntesis de los primeros 500 kilogramos de (S)-Naproxeno. Este proceso requiere eliminar el regioisómero generado en la acetilación de la nerolina. Los desechos generados en este

proceso son: hidróxido de aluminio y el cloruro de metileno. El coste del MAN es \$15-20 dólares/Kg.

En el proceso Zambon se requiere de una nitrificación y tiene un costo similar al MAN, los cuales están asociados a la fabricación del MPN.

Finalmente, en la hidrogenación asimétrica catalítica, aunque la reacción se lleva a cabo en un solo paso, el costo de la materia prima (ácido naftilacrílico) es sumamente elevado. Además, se debe añadir el costo del catalizador (BINAP), el cual su precio comercial es de \$8 320 dólares/kg (Polium, 2006), el costo del Ru, el cual es \$ 1 246 dólares/ Kg (Aldrich) y el hecho de que al utilizar este catalizador, la síntesis debe realizarse en condiciones inertes para no desactivarlo, lo que aumenta el costo de producción. [22]

Como se observó en los ejemplos antes mencionados para la obtención del S-Naproxeno, las rutas sintéticas resultan ser largas y/o costosas. Por lo anterior, es necesario buscar alternativas mediante un catalizador que pueda generar el isómero (S) del Naproxeno, y que al mismo tiempo sea rentable, reutilizable y fácilmente recuperable.

4. HIPÓTESIS

Es posible obtener el (S) Naproxeno con un exceso enantiomérico mayor al 60% cuando se utiliza el catalizador MAB-MCM-41-Ru en la reducción del intermediario correspondiente.

5. OBJETIVO GENERAL

Estudiar y aplicar el catalizador MAB-MCM-41-Ru para la obtención del (S)-Naproxeno.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar el MAB
- Anclar MAB en MCM-41 y obtener 2,2'-Diamino-6,-metilen (Aminopropilsilicio)difenilo-RuCl₂ (MAB-MCM-41-Ru)
- Establecer las mejores condiciones de reacción utilizando MAB-MCM-41-Ru en los siguientes sustratos patrón: ácido itacónico y ácido acetamidocinámico.
- Utilizar MAB-MCM-41-Ru en la obtención del isómero activo de Naproxeno.

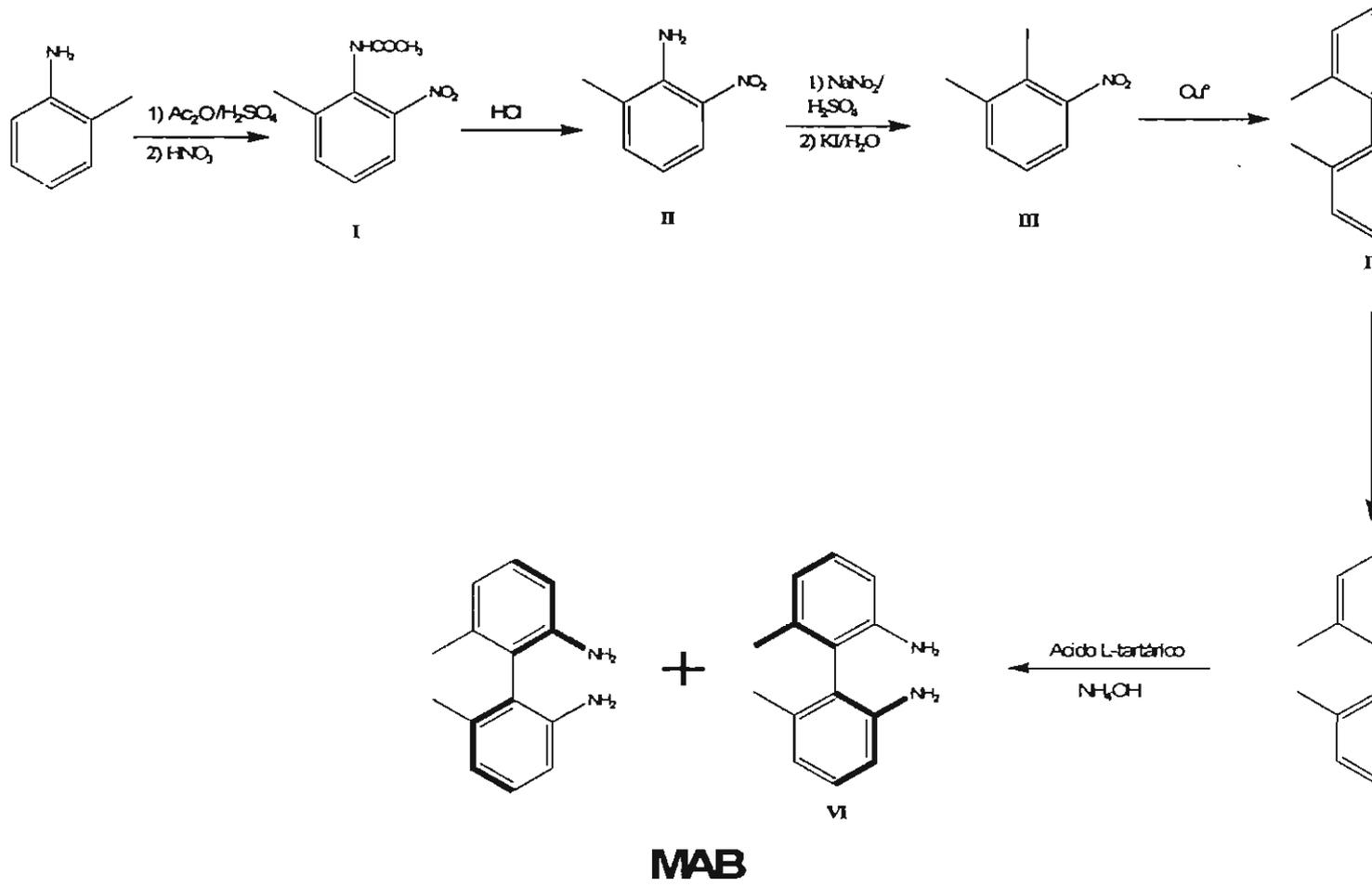


Figura 8. Esquema general de síntesis del MAB.

7. MATERIALES Y MÉTODOS.

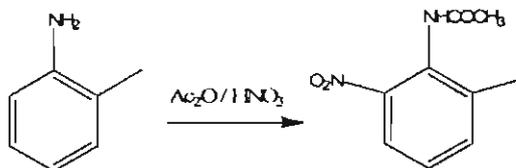
Todos los reactivos empleados fueron marca Aldrich y Merck.

Se utilizó el siguiente equipo:

- Cromatógrafo de gases VARIAN CP-3800.
- Columna CP-SIL 5CB-MS 30m, 0.25mmDI
- Columna CHIRASIL-DEX CB 25m, 0.25mmDI
- Equipo de Resonancia Magnética Nuclear VARIAN de 400 MHz.
- Hidrogenador Parr de baja presión.
- Polarímetro Perkin Elmer modelo 141

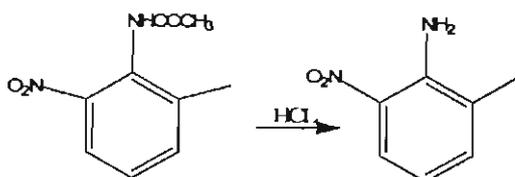
7.1. Preparación del MAB

7.1.1. 6-metil-2-nitroacetanilida (I) [23]



En un vaso de precipitado de 1000 mL con agitación, se colocaron 359 mL (3.4 mol) de anhídrido acético y 0.5 mL (0.005 mol) de H_2SO_4 . La mezcla se mantuvo a $15^\circ C$ y se añadió, gota a gota, 107 g (1 mol) de *o*-toluidina recién destilada. Posteriormente la mezcla se enfrió a $-2^\circ C$, y se añadieron lentamente con agitación 75 mL (0.85) mol de HNO_3 al 70%, manteniendo la temperatura por debajo de los $0^\circ C$. Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente se vertió la mezcla sobre 500 mL de agua-hielo y se continuó la agitación durante 2 h más, para finalmente filtrar. Se obtuvieron 172.98 g de un sólido amarillo con un punto de fusión de $147-149^\circ C$ y un rendimiento del 89.17%

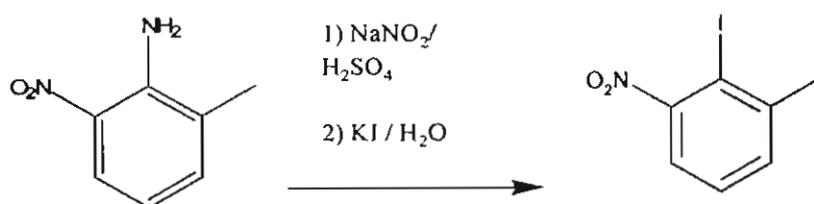
7.1.2. Preparación de la 6-metil-2-nitroanilina (II) [23]



En un matraz balón de 1L se colocaron 48.5 g (0.25) mol de 2-metilnitroacetanilina, 73 mL, (2 mol) de HCl concentrado y 350 mL (19.4 mol) de

agua. La mezcla se calentó a temperatura de ebullición durante 1h. Al término de este periodo la mezcla se vertió en 500 mL de agua-hielo y se agitó por 1 h mas. El producto se filtró al vacío. Se obtuvieron 28.38 g de un sólido naranja intenso con punto de fusión de 95-96°C y un rendimiento del 74.7%

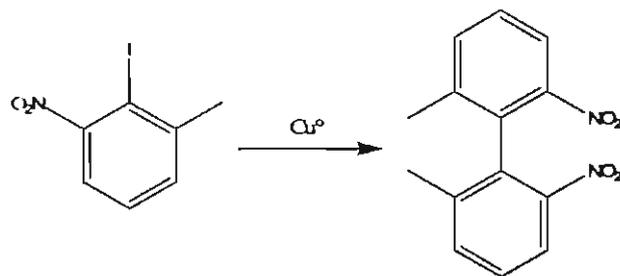
7.1.3. Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno (III) [24]



En un vaso de precipitado de 500 mL se colocaron 120 mL (2 mol) de ácido acético glacial y 228 g (1.5 mol) de 6-metil-2-nitroanilina, la mezcla se enfrió a 15°C. En otro vaso de precipitado se colocaron 13.7 mL (14 mol) de H_2SO_4 y se enfriaron a -3°C, se le añadieron 4.8 g (0.07) mol de NaNO_2 , una vez concluida la adición, la mezcla se calentó a 75°C e inmediatamente se enfrió a 15°C, y se añadió esta solución a la primera mezcla manteniendo la temperatura a 15°C.

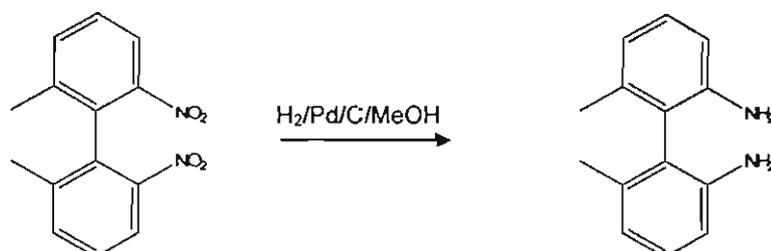
La solución resultante se agitó durante 30 min, y se vertió en 150 mL de agua-hielo, posteriormente se le agregaron 40 mL de una solución acuosa de urea 3 g (0.05 mol) y 4.6 g (0.05 mol) de KI. Al terminar se le adicionó poco a poco Na_2SO_3 hasta que dejó de haber efervescencia, se filtró al vacío y se lavó. Se obtuvieron 148.13 g de un sólido amarillo intenso con un punto de fusión de 66-68°C y un rendimiento del 65.4%

7.1.4. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo IV [25]



A 2.9g (0.019 mol) de 2-metil-6-nitroyodobenceno, se le añadieron 4.9 g (0.078 mol) de limadura de cobre. La mezcla se calentó a 180°C durante 10 h, se dejó enfriar y se extrajo con tolueno. Después de eliminar el tolueno, el sólido resultante se cristalizó de etanol y el material se filtró. Se obtuvieron 1.34 g de un sólido blanco con punto de fusión de 110-112°C y un rendimiento del 25.67%

7.1.5. Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo V [25]

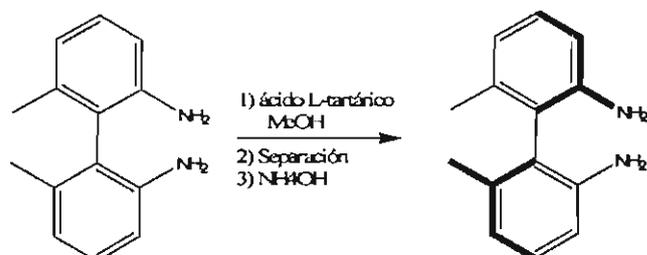


En una botella para hidrogenador se colocaron 9.8 g (0.036 mol) de 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo y 120 mL de etanol. La mezcla se calentó hasta disolución total, a continuación se le agregaron 1g de Pd/C al 5%, y se colocó en un hidrogenador a temperatura ambiente y a una presión de 60 psi. Se mantuvo en estas condiciones hasta que la mezcla dejó de absorber H₂ (12 h). La mezcla se filtró y

se evaporó el metanol. Se obtuvieron 6.76 g de un sólido amarillo con un punto de fusión de 135-136°C y un rendimiento del 88.57%

7.1.6. Separación del isómero (R)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) VI

[26]



A una solución de 5 g (0.023 mol) 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 (0.046 mol) de ácido L (+)-tartárico. Al concluir la adición de la solución del ácido se filtró y el líquido libre de sólidos se concentró a la mitad del volumen y en seguida se le agregó, gota a gota, NH₄OH hasta que se formó un precipitado. El precipitado formado se filtró, se redujo a la mitad del volumen y al precipitado obtenido se le tomó lectura de rotación óptica. Se recristalizó de metanol hasta que se obtuvo una rotación específica de $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ C= 1% p/v en CHCl₃

7.1.7 Formación del complejo (R)-MAB-Ru (Complejo homogéneo).



En un matraz bola se colocaron 0.25 g (1.18 mmol) de (R)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB), 0.21 g (0.66 mmol) de cloruro de ciclooctadien-Rutenio y 15 ml de metanol. Esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte durante 48 h. Al término de este periodo se evaporó el disolvente a presión reducida.

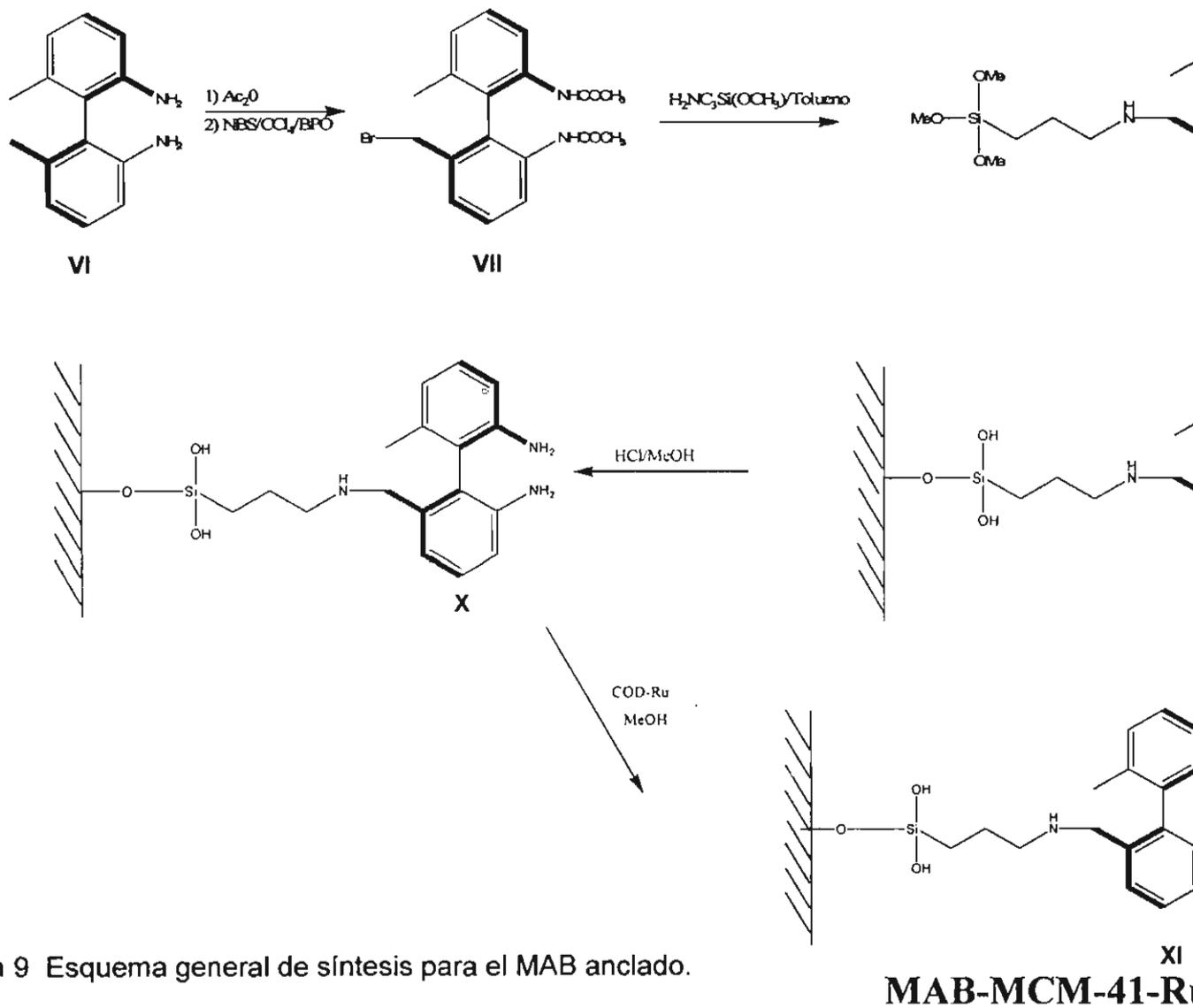
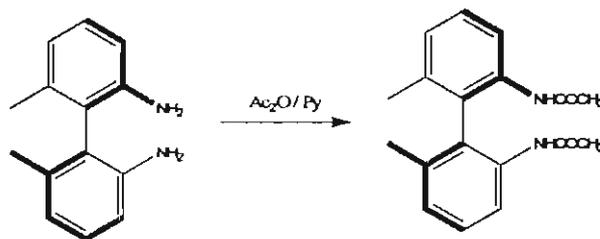


Figura 9 Esquema general de síntesis para el MAB anclado.

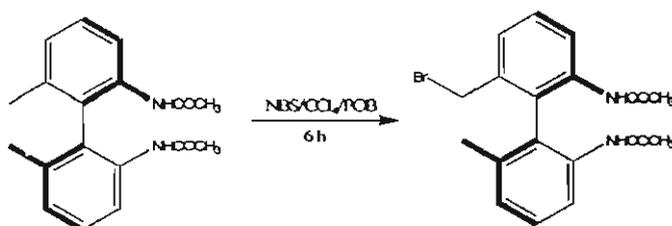
7.2. Anclaje de MAB en MCM-41

7.2.1. Preparación de (R)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidofenilo VII [27]



En un matraz de tres bocas de 25 mL se colocaron 0.5 g (0.002 mol) de (R)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo, 5 mL (0.5 mol) de anhídrido acético y 2 mL (0.013 mol) de piridina. Esta solución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Al término de este periodo, la mezcla se vertió en agua hielo, se filtró a gravedad y el sólido resultante se lavó con agua hasta eliminar el olor a piridina y se secó. Se obtuvieron 0.29 g de un sólido blanco con un punto de fusión de 222-223°C y un rendimiento del 32%

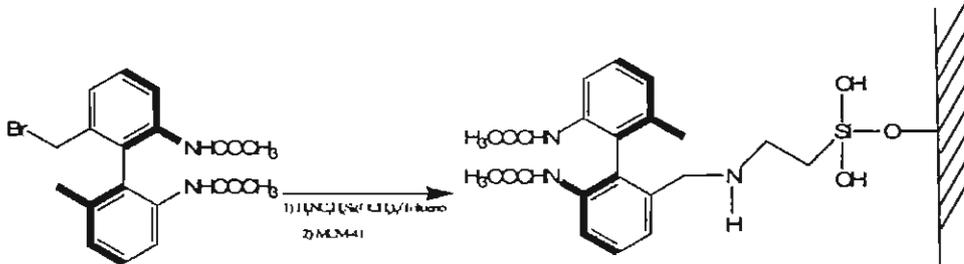
7.2.2. Preparación del (R)-6-bromometil-6-metil-2,2'-diacetamidobifenilo VIII [27]



En un matraz balón de 25 mL se colocaron 0.2 g (0.51 mmol) de (R)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidofenilo, 3 mL (0.19 mol) de CCl₄, 100 mg (0.005 mol) de N-bromosuccinimida (NBS) y 5 mg (0.02 mmol) de peróxido de benzoilo (POB). La mezcla se calentó a temperatura de ebullición por 6 h en atmósfera de nitrógeno. Al término de este periodo la mezcla se enfrió y se filtró a gravedad. Se evaporó el disolvente hasta obtener un sólido. Se obtuvieron

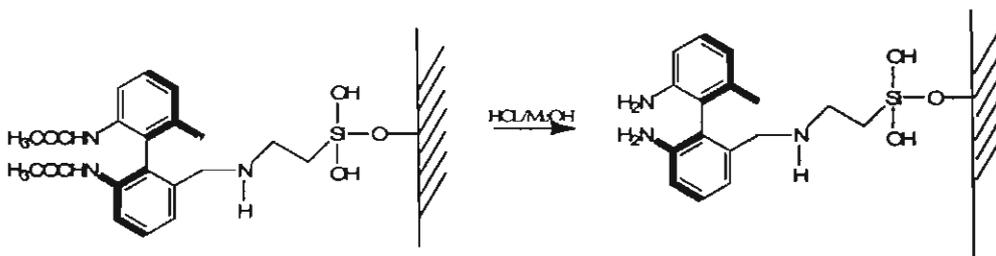
0.22 g de un sólido blanco con un punto de fusión de 198-200°C y un rendimiento de 61.39%

7.2.3. Preparación del (R)-6-(3-aminopropiltrimetoxisilan) metilen-6-metil-2'-diacetamidobifenilo IX [27]



En un matraz balón de 25 mL se colocaron 50 mg de (R)-6-bromometilen-6-metil-2'-diacetamidobifenilo, 10 mL (0.10 mol) de tolueno y 24.5 μ L de 3-aminopropilmetoxisilano. La mezcla se calentó a ebullición durante 6 h en atmósfera de nitrógeno. Al término de este periodo se le agregaron 500 mg de MCM-41 y se calentó a ebullición por 6 h. Posteriormente se enfrió y se filtró a gravedad.

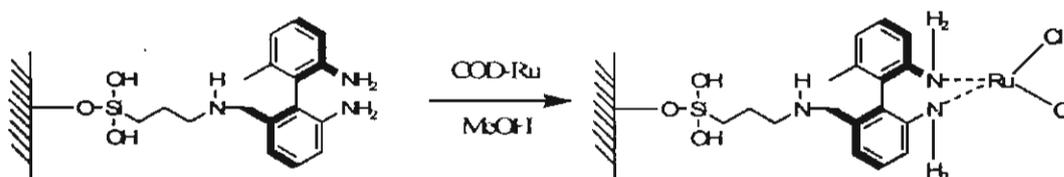
7.2.4. Desprotección de los grupos amino X [27]



El material resultante del paso anterior se colocó en un matraz balón de 25 mL y se le adicionaron 15 mL de una solución de HCl al 10% en metanol, la mezcla se calentó a 50°C por una hora. Al término de este periodo, la mezcla se

enfrió y se filtró a gravedad. El sólido resultante se lavó con agua hasta obtener un pH de 7 en el agua residual de los lavados.

7.2.5. Formación del complejo (R)-2,2'-Diamino-6, metilen (Aminopropilsilicio)difenilo-RuCl₂ (MAB-MCM-41-Ru) XI [27]



En un matraz de bola de 25 mL se colocaron 400 mg del material del paso anterior, 42.5 mg de cloruro de ciclooctadien rutenio y 15 mL de metanol. La mezcla se puso en agitación durante 96 h en atmósfera de nitrógeno. Al término de este periodo se evaporó el disolvente a presión reducida.

7.3. Hidrogenación de sustratos proquirales.

7.3.1. En una botella de hidrogenación se colocaron (4.8 mmol) de ácido itacónico (0.33 g) o α -ácido acetamidicinámico (0.99 g) en 100 ml de metanol y el equivalente a 50 mg de catalizador (homogéneo (0.50 g) y heterogéneo (0.75g)), la botella se colocó en un hidrogenador. El sistema se purgó con H₂ en tres ocasiones para asegurar que el aire había sido eliminado. Finalmente, el sistema se presurizó a 60 psi y se agitó por un periodo de 5 h. Se tomaron muestras cada 30 min (0.5 mL), las cuales se filtraron en acrodisc® y se determinó el porcentaje de conversión y el porcentaje de exceso enantiomérico mediante cromatografía de gases.

7.4 Obtención del (S)-Naproxeno

En una botella de hidrogenación se colocaron 0.125 g (0.598 mmol) de ácido naftilacrílico, 20 mL de metanol y el equivalente a 50 mg de catalizador (*R*)-MAB-MCM-41-Ru. La botella se colocó en un hidrogenador. El sistema se purgó con H₂ en tres ocasiones para asegurar que el aire había sido eliminado. Finalmente, el sistema se presurizó a 60 psi y se agitó por un periodo de 3 h. Se tomaron muestras cada 30 min de 0.5 mL, las cuales se filtraron en acrodisc® y se determinó el porcentaje de conversión y de exceso enantiomérico mediante cromatografía de gases.

Al término de la reacción, la mezcla resultante se filtró por gravedad para retirar el catalizador, se evaporó el metanol a presión reducida y se obtuvo un sólido blanco el cual no se cuantificó, ya que durante la cinética se tomaron alícuotas y esto no permite sacar un rendimiento real, sin embargo si podemos afirmar con los resultados obtenidos por cromatografía de gases que el porcentaje de conversión fue del 100%.

A dicho sólido se le tomó la rotación específica, obteniéndose un valor de $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ C= 1% m/v en cloroformo, (+63° a +68.5° [20]) la cual es característica del (S)-Naproxeno, así mismo se tomó el punto de fusión, dando un valor de 151-153°C, mientras el reportado es de 153°C [21].

Se realizaron 4 experimentos utilizando el ácido naftilacrílico como sustrato, el promedio de los resultados se presentan en la tabla 1.

8. Resultados y Discusión

8.1 Preparación del MAB

8.1.1 Preparación de 6-metil-2-nitroacetanilida.

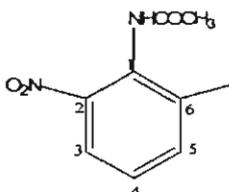


Figura 10. Estructura de 6-metil-2-nitroacetanilida.

Para la preparación de 6-metil-2-nitroacetanilida, primero se realizó una acetilación para proteger la amina del carbono 1. La nitración es una reacción que tiene control cinético, por lo que la proporción de productos depende de la temperatura del proceso. Inicialmente se trabajó a una temperatura de -10 a -5 °C, sin embargo, el resultado fue que la reacción no se llevó a cabo de la forma correcta, lo que producía una acumulación de acetato de nitronio y esto causaba una descomposición explosiva de la mezcla de reacción, por lo que se decidió trabajar a una temperatura de -2 a 0°C.

Se obtuvo un sólido amarillo, con un punto de fusión de 147-149°C, y un rendimiento del 89.17%.

Se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C

RMN- ^1H (400 MHz CDCl_3) [28] δ 2.22 ppm (3H, s), 2.32 ppm (3 H, s), 7.27 ppm (1 H, t), 7.82 ppm (1 H, d), 8.06 ppm (1H, d).

La señal de 2.22 ppm, integra para tres hidrógenos y se asignó al metilo unido al anillo aromático. La señal de 2.32 ppm integra para tres protones y se asignó al metilo unido al carbonilo

RMN-¹³C (400MHz CDCl₃)[28] δ 18.99 ppm, 23.72 ppm, 120.9 ppm, 122.53 ppm, 125.35 ppm, 126.14 ppm, 129.39 ppm, 135.82 ppm, 168.0 ppm.

La señal de 122.53 se asignó al carbono 2, por su unión al grupo nitro. La señal de 168.01 se asignó al carbono 1 por su unión al nitrógeno.

8.1.2 Preparación de la 6-metil-2-nitroanilina

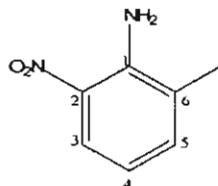


Figura 11. Estructura de 6-metil-2-nitroanilina

Se obtuvo un sólido naranja intenso con un punto de fusión de 95-96°C, y un rendimiento del 74.7%.

Del producto de reacción se obtuvieron los espectros de RMN de ¹H y ¹³C.

RMN-¹H (400 MHz CDCL₃) [28] δ 2.24 ppm (3H, s), 6.62 ppm (1 H, d), 6.64 ppm (1 H, d), 7.23 ppm (1H, t).

La señal de 2.24 ppm, se asignó a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal de 6.62 ppm, es un doblete, lo cual indica que tiene un protón vecino, esta señal corresponde para un protón unido al anillo aromático, y se asignó al hidrógeno 5. La señal de 6.72 ppm es un doblete que integra para un protón y se asignó al hidrógeno 3 del compuesto. La señal de 7.23 ppm es un triplete que integra para un protón, lo que indica que tiene dos protones vecinos y se le asignó al hidrógeno 4 del compuesto.

RMN-¹³C (400MHz CDCl₃) [28] δ 17.9 ppm, 116.18 ppm, 124.4 ppm, 132.2 ppm, 136.26 ppm, 143.48 ppm.

El espectro confirma la existencia de un compuesto de 7 carbonos. La señal de 17.9 ppm corresponde al metilo unido al anillo aromático. La señal de 136.1 ppm corresponde al carbono 3 debido a su cercanía con el grupo nitro. La señal de 132.2 ppm se le asignó al carbono 1 unido al nitrógeno de la amina en

este carbono. La señal de 143.48 ppm se le asignó al carbono 2 debido a su unión al grupo nitro.

8.1.3 Preparación del 6-metil-2-nitroodobenceno

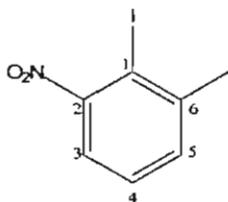


Figura 12. Estructura del 6-metil-2-nitroodobenceno.

Se obtuvo un sólido amarillo intenso con un punto de fusión de 66-68°C y un rendimiento del 65.4%.

Del producto de reacción se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

RMN- ^1H (400 MHz CDCl_3) [28] δ 2.57 ppm (3H, s), 6.62 ppm (1 H, t), 7.33 ppm (1 H, d), 7.43 ppm (1 H, d).

La señal de 2.57 ppm integra para tres protones, lo cual corresponde a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal en 6.62 ppm corresponde a un protón unido a un anillo aromático, el cual se asignó al hidrógeno 4 de la estructura aromática. La señal de 7.33 ppm es un doblete. Esta señal corresponde a un protón unido a anillo aromático, el cual se asignó al hidrógeno 3. La señal de 7.43 ppm es un doblete que integra para un protón y se asignó al hidrógeno 3 del compuesto.

RMN- ^{13}C (400MHz CDCl_3) [28] δ 30.08 ppm, 92.6 ppm, 121.9 ppm, 128.8 ppm, 132.4 ppm, 145.3 ppm, 155.2 ppm.

La señal de 30.08 ppm se asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 92.6 ppm se asignó al carbono 6 que esta unido al metilo. La señal de 132.4 ppm se le asignó al carbono 3. La señal de 145.3

ppm se le asignó al carbono 2 debido a su unión del grupo nitro. La señal de 155.2 ppm se le asignó al carbono 1 por estar unido al yodo.

8.1.4 Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrofenilo

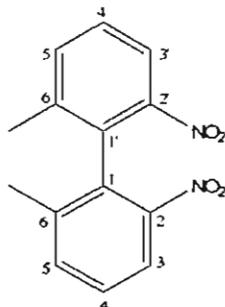


Figura 13. Estructura del 2,2'-dimetil-6,6'-dinitrofenilo.

Se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 110-112°C y un rendimiento de 25.67%.

Del producto de reacción se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

RMN- ^1H (400 MHz CDCl_3) [28] δ 1.98 ppm (3H, s), 6.20 ppm (1 H, t), 7.26 ppm (1 H, d), 7.97 ppm (1 H, d).

La señal de 2.23 ppm se asignó a los hidrógenos del metilo del anillo aromático. La señal en 6.62 ppm se asignó a un protón unido a un anillo aromático. La señal de 7.26 ppm es un doblete. Esta señal corresponde a un protón unido a anillo aromático, el cual se asignó al hidrógeno 5. La señal de 8.0 ppm integra para un protón y se asignó al hidrógeno unido al carbono 3 del compuesto.

RMN- ^{13}C (400MHz CDCl_3) [28] δ 19.9 ppm, 122.17 ppm, 128.35 ppm, 131.21 ppm, 134.91 ppm, 138.03 ppm, 147.86 ppm.

La señal de 19.9 ppm se asignó al carbono del metilo del anillo aromático. La señal de 147.86 ppm se asignó al carbono 2 que esta unido al grupo nitro. La señal de 138.03 ppm se asignó al carbono atropizométrico.

8.1.5 Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetilfenilo

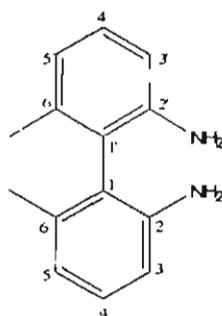


Figura 14. Estructura del 2,2'-diamino-6,6'-dimetilfenilo.

Se obtuvo un sólido amarillo con un punto de fusión de 135-136°C y un rendimiento del 88.57%

Del producto de reacción se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

RMN- ^1H (400 MHz CDCl_3) [28] δ 1.95 ppm (3H, s), 3.37 ppm (2 H, s), 6.60 ppm (1 H, d), 6.71 ppm (1 H, d), 7.06 ppm (1 H, t).

La señal de 1.95 ppm se asignó a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal en 3.37 ppm integra para dos protones y se asignó a los hidrógenos unidos al nitrógeno, ya que al agregarle agua deuterada la señal desaparece.

RMN- ^{13}C (400MHz CDCl_3) [28] δ 19.47 ppm, 112.5 ppm, 119.8 ppm, 121.9 ppm, 128.0 ppm, 137.5 ppm, 143.9 ppm.

La señal de 19.47 ppm se asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 112.5 ppm se asignó a los carbonos 6 y 6' que están unidos a un metilo. La señal de 143.9 ppm se asignó al carbono donde se une el grupo nitro. La señal de 128.0 se asignó al carbono atropizométrico.

8.1.6 Separación del isómero. (R)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB)

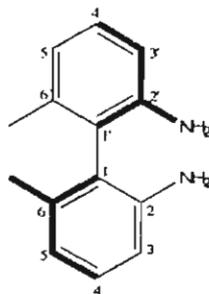


Figura 15. Estructura de (R)- 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB).

Para la resolución de la mezcla racémica se empleó el ácido *L*(+)-tartárico (*R,R*) en metanol, para formar los diastereoisómeros *R,R,R* y *R,R,S*. Mediante este proceso, el diastereoisómero *R,R,R* queda en solución y el *R,R,S* precipitó, el cual fue removido por filtración. El isómero *R,R,R* se trató con hidróxido de amonio; el tartrato de amonio precipitó y se filtró, la amina libre se cristalizó hasta obtener una rotación específica de: $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ $C=1$ en CHCl_3 (fueron necesarias 5 cristalizaciones para obtener esta rotación específica) Se obtuvo un sólido amarillo pálido con un punto de fusión de $156-158^\circ\text{C}$ y un rendimiento del 32%.

8.2 Anclaje de MAB en MCM-41

8.2.1 Preparación de (R)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidofenilo

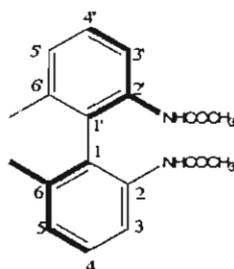


Figura 16. Estructura de (R)-6,6'-dimetil-2,2'-diacetamidofenilo.

Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 222-223°C y un rendimiento del 82.94%.

Del producto de reacción se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

RMN- ^1H (400 MHz CDCl_3) [28] δ 1.90 ppm (3H, s), 1.94 ppm (3 H, s), 6.81 ppm (1 H, s), 7.15 ppm (1 H, d), 7.35 ppm (1H, t), 8.03 ppm (1H, d).

La señal de 1.90 ppm integra para tres protones y se asignó a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal de 1.94 ppm se asignó a los hidrógenos del metilo unido al carbonilo. La señal de 6.81 ppm se asignó al hidrógeno unido al nitrógeno. Las señales de 7.15 ppm, 7.35 ppm y 8.03 ppm, se asignaron a los hidrógenos de la estructura aromática.

RMN- ^{13}C (400MHz CDCl_3) [28] δ 20.13 ppm, 24.46 ppm, 120.52 ppm, 126.92 ppm, 129.29 ppm, 135.84 ppm, 137.32 ppm, 169.03 ppm.

La señal de 20.13 ppm se asignó al metilo unido al anillo aromático. La señal de 24.46 ppm se asignó al carbono del metilo de la acetamida. La señal de 169.03 ppm se asignó al carbono del carbonilo. Las señales de 120.52 ppm, 126.92 ppm, 129.29 ppm, 135.84 ppm y 137.32 ppm se asignaron a los carbonos del anillo aromático.

8.2.2 Preparación del (R)-6-bromometilen-6-metil-2-2'-diacetamidobifenilo

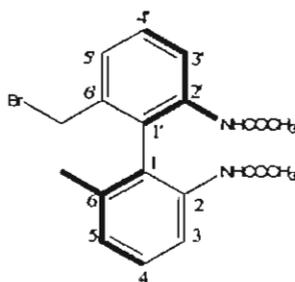


Figura 17. Estructura de (R)-6-bromometilen-6-metil-2-2'-diacetamidobifenilo

Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 198-200°C, y un rendimiento de 61.39%.

Del producto de reacción se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

RMN- ^1H (400 MHz CDCl_3) [28] δ 1.90 ppm (3H, s), 1.94 ppm (6 H, s), 2.01 ppm (2 H, s), 2.76 ppm (1 H, s), 6.78 ppm (1H, d), 6.84 ppm (1H, d), 7.15 ppm (1H, t), 7.37 ppm (1H, t), 7.62 ppm (1H, d), 7.85 ppm (1H, d).

La señal de 1.90 ppm integra para tres protones, por lo que se asignó a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal de 1.94 ppm integra para seis protones por lo que se asignó a los protones del metilo unido al carbonilo de la amida. La señal en 2.01 ppm integra para dos protones y se le asignó al metileno unido al bromo y al anillo aromático. La señal 2.76 ppm se asignó al protón unido al nitrógeno. Las señales en 6.78 ppm, 6.84 ppm, 7.15 ppm, 7.37 ppm, 7.62 ppm y 7.85 ppm, se asignaron a los protones unidos a los anillos aromáticos.

RMN- ^{13}C (400MHz CDCl_3) [28] δ 19.68 ppm, 20.14 ppm, 24.27 ppm, 120.10 ppm, 120.89 ppm, 122.47 ppm, 126.5 ppm, 128.3 ppm, 129.18 ppm, 135.15 ppm, 136.91 ppm, 137.13 ppm, 168.64 ppm, 168.92 ppm.

La señal de 19.68 ppm, se le asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 20.14 ppm se asignó al carbono del metilo unido al carbonilo de la amida. La señal de 24.27 ppm se asignó al carbono del metileno unido al bromo. La señal de 168.92 ppm se asignó al carbono del carbonilo de la amida. Las señales de 120.10 ppm, 120.89 ppm, 122.47 ppm, 126.5 ppm, 128.3 ppm, 129.18 ppm, 135.15 ppm, 136.91 ppm y 137.13 ppm se asignaron a los carbonos de los anillos aromáticos.

8.3 Hidrogenación de sustratos proquirales utilizando el MAB anclado (MAB-MCM-41-Ru) y MAB-Ru

Se probó el catalizador en su forma homogénea y heterogénea en la reducción de ácido itacónico, ácido α -acetamidocinámico. Los resultados se describen en las Tablas 2 y 3.

8.4 Preparación del Naproxeno

Para la obtención del Naproxeno, se realizó la reducción del ácido naftilacrílico. Los resultados se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la hidrogenación del ácido naftilacrílico para la obtención del (S) Naproxeno utilizando el catalizador heterogéneo.

	Ácido naftilacrílico (R)-MAB-MCM-41-Ru	Ácido naftilacrílico (S)-MAB-MCM-41-Ru
Catalizador		
Enantiómero obtenido	S	R
Tiempo de reacción (min)	90	90
Conversión %	100	100
Exceso enantiomérico %	≥ 99	≥ 99
t_{1/2} (min)	14.61	14.61
k (min⁻¹)	0.041	0.041
Valor de molécula de sustrato convertida/molécula de catalizador min⁻¹	2.84	2.84

La tabla 1, muestra el promedio de los resultados de 4 reacciones utilizando ácido naftilacrílico como sustrato y el catalizador en forma heterogénea (MAB-MCM-41-Ru). Los resultados indican que es posible obtener de forma selectiva el enantiómero deseado variando la estereoquímica del catalizador utilizado durante la hidrogenación, confirmando la regla empírica que para obtener la configuración deseada hay que utilizar la configuración contraria en el catalizador, así mismo se observa que la reacción concluye en 90 min, obteniéndose e.e ≥ 99 %, lo que indica que no existe racemización ni isomerización a lo largo de la reacción

Tabla 2. Resultados de las cinéticas de sustratos proquirales, utilizando el catalizador (R)-MAB-MCM-41-Ru (HETEROGENEO)

	Ácido α -acetamidocinámico	Ácido Itacónico
Catalizador	(R)-MAB-MCM-41-Ru	(R)-MAB-MCM-41-Ru
Enantiómero obtenido	S	S
Tiempo de reacción (min)	150	90
Conversión %	100	100
Exceso enantiomérico %	≥ 99	≥ 99
t1/2 (min)	46.20	10.83
k (min⁻¹)	0.015	0.064
Valor de molécula de sustrato convertida/molécula de catalizador min⁻¹	4.23	18.07

La tabla 2, muestra los resultados de la hidrogenación de los sustratos proquirales utilizando el catalizador en su forma heterogénea. En la tabla se observa que en el caso de la hidrogenación del ácido α -acetamidocinámico, la reacción se llevó a cabo en 150 minutos, mientras que cuando se utilizó el ácido itacónico la reacción terminó en 90 minutos, así mismo se observa en ambas reacciones e.e. $\geq 99\%$.

Tabla 3. Resultados de las cinéticas de sustratos proquirales, utilizando el catalizador (R)-MAB-Ru (HOMOGENEO)

	Ácido α -acetamidocinámico	Ácido Itacónico
Catalizador	(R)-MAB-Ru	(R)-MAB-Ru
Enantiómero obtenido	S	S
Tiempo de reacción (min)	180	150
Conversión %	100	100
Exceso enantiomérico %	≥ 71	≥ 83
t1/2 (min)	17.32	14.74
k (min⁻¹)	0.040	0.047
Valor de molécula de sustrato convertida/molécula de catalizador min⁻¹	11.29	13.27

La tabla 3 muestra los datos obtenidos en la hidrogenación de los sustratos proquirales utilizando el catalizador en su forma homogénea. Se observa que los tiempos de reacción son mayores que cuando se utiliza el catalizador heterogéneo, al igual que el exceso enantiomérico. Así mismo se observó que las constantes de velocidad fueron mayores cuando se utilizó el catalizador en

homogéneo. De forma adicional, para conocer el comportamiento de la reacción con respecto al tiempo, se determinaron las cinéticas de hidrogenación con los distintos sustratos. Se siguió la conversión de la materia prima al producto correspondiente, y se cuantificó el % de exceso enantiomérico a través del tiempo.

Adicionalmente se calculó la velocidad de reacción (el valor de molécula de sustrato convertida/molécula de catalizador min^{-1}) (TOF), el cual proporciona una medida de velocidad de reacción, con este parámetro se observó que cuando se utilizó el ácido naftilacrílico la reacción fue más rápida que con los otros sustratos,

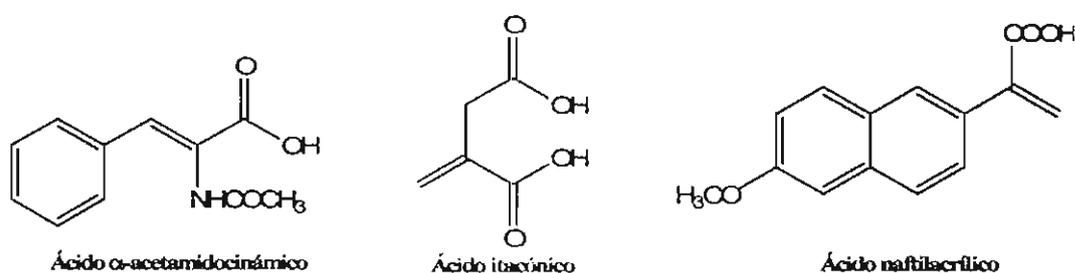


Figura 18. Estructuras de los ácidos proquirales.

Reacción de hidrogenación del ácido α -acetamidocinámico

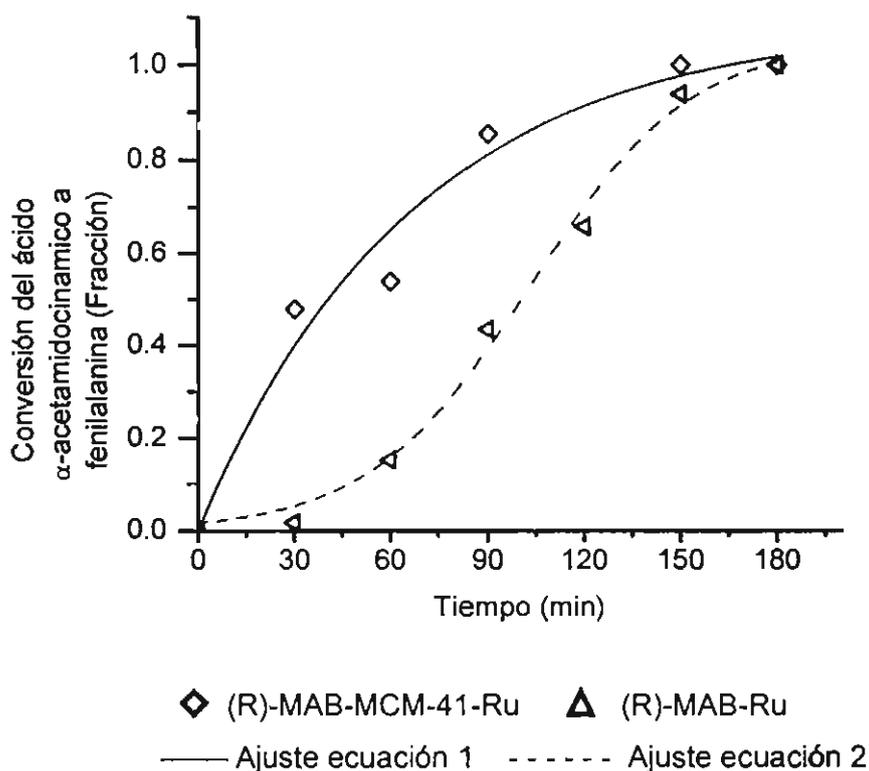


Figura 19. Resultados de la cinética del ácido α -acetamidocinámico utilizando el catalizador en su forma homogénea (*R*-MAB-Ru) y en su forma heterogénea (*R*-MAB-MCM-41-Ru).

Al tratar los datos se observó que las cinéticas correspondían a cinéticas de primer orden, por lo cual se buscó la mejor ecuación para cada caso, siendo la ecuación 1, la que mejor se ajusta a los datos obtenidos utilizando el catalizador heterogéneo.

$$y = a \cdot (1 - \exp(-b \cdot x)) \quad \text{Ecuación 1}$$

y para el catalizador homogéneos se utilizó la ecuación 2.

$$y = a / (1 + \exp(-k \cdot (x - x_c))) \quad \text{Ecuación 2}$$

La figura 19 muestra los datos linearizados, los parámetros que se calcularon en base de los datos obtenidos fueron:

- Cuando se utilizó el catalizador en HETEROGÉNEO:

$t_{1/2} = 46.20 \text{ min}$ $k = 0.015 \text{ min}^{-1}$ $\text{TOF} = 4.23 \text{ moléculas de sustrato convertida/molécula de catalizador} \cdot \text{min}^{-1}$.

- Cuando se utilizó el catalizador en HOMOGÉNEO:

$t_{1/2} = 17.32 \text{ min}$ $k = 0.040 \text{ min}^{-1}$ $\text{TOF} = 11.29 \text{ moléculas de sustrato convertida/molécula de catalizador} \cdot \text{min}^{-1}$.

También se observó que cuando se utilizó el catalizador (*R*)-MAB-MCM-41-Ru, la conversión total de la materia prima se logró en 150 minutos, mientras que cuando se utilizó el catalizador (*R*)-MAB-Ru la conversión total se obtuvo en 180 minutos. Esta diferencia en la velocidad de reacción puede deberse a que cuando se utiliza el catalizador en heterogéneo este queda fijo dentro del poro de la MCM-41 y esto favorece el acercamiento de las moléculas del sustrato y del catalizador favoreciendo el estado de transición de la reacción, lo cual pudiera facilitar el proceso, mientras que utilizando el catalizador en homogéneo el catalizador se encuentra libre en el medio de reacción y tardan más tiempo debido al efecto de dilución.

Así mismo la pureza óptica en ambos casos fue distinta, para el catalizador heterogéneo fue $\geq 99\%$, mientras que para el homogéneo fue del 71%. Esto puede deberse a la interacción con la superficie del catalizador y del sustrato. Así mismo es importante mencionar que estos resultados fueron mejores que los reportados en el 2003 por Pérez y col., ya que cuando realizó esta misma reacción con el catalizador homogéneo obtuvo un rendimiento del 97 % y un e.e. del 69.8%, y con el catalizador en heterogéneo un rendimiento del 100 % y un e.e. del 96.8 %, como se observa estos resultados son menores a los reportados en este trabajo, lo cual pudiera deberse a una posible mejor separación de la mezcla racémica del MAB.

Reacción de hidrogenación del ácido itacónico

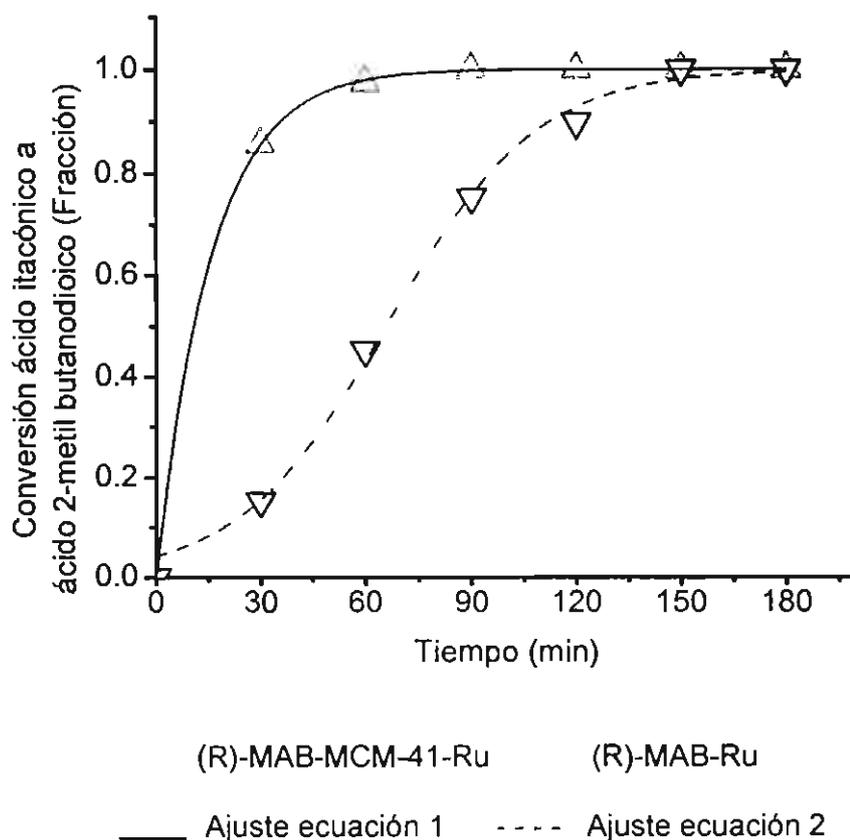


Figura 20. Resultados de la reducción del ácido itacónico utilizando el catalizador en su forma homogénea (*R*-MAB-Ru) y en su forma heterogénea (*R*-MAB-MCM-41-Ru).

Al tratar los datos se observó que la cinética correspondía a una cinética de primer orden, y la Figura 20 muestra los datos linearizados, los parámetros que se calcularon en base de los datos obtenidos fueron:

- Cuando se utilizó el catalizador en HETEROGÉNEO:
 $t_{1/2} = 10.83 \text{ min}$ $k = 0.064 \text{ min}^{-1}$ $\text{TOF} = 18.07 \text{ moléculas de sustrato convertida/molécula de catalizador} \cdot \text{min}^{-1}$.
- Cuando se utilizó el catalizador en HOMOGÉNEO:
 $t_{1/2} = 14.74 \text{ min}$ $k = 0.047 \text{ min}^{-1}$ $\text{TOF} = 13.27 \text{ moléculas de sustrato convertida/molécula de catalizador} \cdot \text{min}^{-1}$.

Así mismo se observó que cuando se utilizó el catalizador en su forma heterogénea la conversión se logró en 90 minutos, mientras que al utilizar el

catalizador en forma homogénea la conversión total se obtuvo en 150 minutos. Sin embargo como en el caso del ácido α -acetamidocinámico el % e.e cuando se utilizó el catalizador en forma heterogénea fue $\geq 99\%$, mientras que cuando se utilizó en forma homogénea el e.e. fue del 83%. Al comparar estos resultados con los reportados por Pérez para este mismo sustrato, se observó lo siguiente, al utilizar el catalizador en homogéneo obtuvo un e.e. del 80% y con el heterogéneo 97 % de e.e. Esto, al igual que en el caso del ácido α -acetamidocinámico los resultados obtenidos en este trabajo son mayores lo cual nos indica una mejora en la ruta sintética del catalizador.

Reacción de Hidrogenación del ácido naftilacrílico para la obtención del (S)-Naproxeno.

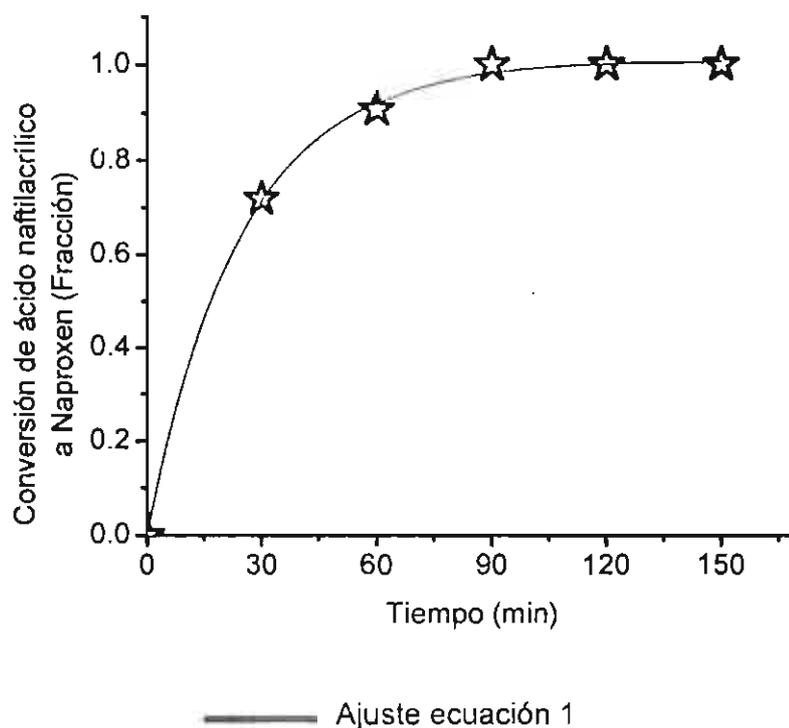


Figura 21. Resultados de la reducción del ácido naftilacrílico para la obtención del (S)-Naproxeno, utilizando (R)-MAB-MCM-41-Ru.

Al tratar los datos se observó que la cinética correspondía a una cinética de primer orden, y la Figura 21 muestra los datos linearizados, los parámetros que se calcularon en base a los datos obtenidos fueron: $t_{1/2} = 14.65 \text{ min}$, $k = 0.041 \text{ min}^{-1}$ y $\text{TOF} = 2.84 \text{ moléculas de sustrato convertida/molécula de catalizador} \cdot \text{min}^{-1}$.

Al término de la reacción, la mezcla de reacción se filtró para retirar el catalizador, se evaporó el metanol a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco, al cual se le tomó una rotación específica en cloroformo $C = 1\% \text{ m/v}$, dando un valor de $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ($+63^\circ$ a 68.5° [20]) la cual es característica del (S)-Naproxeno, así mismo se tomó el punto de fusión, el cual fue de $151\text{-}153^\circ\text{C}$, (153°C [21]), por lo cual podemos decir que se obtuvo el isómero activo del Naproxeno.

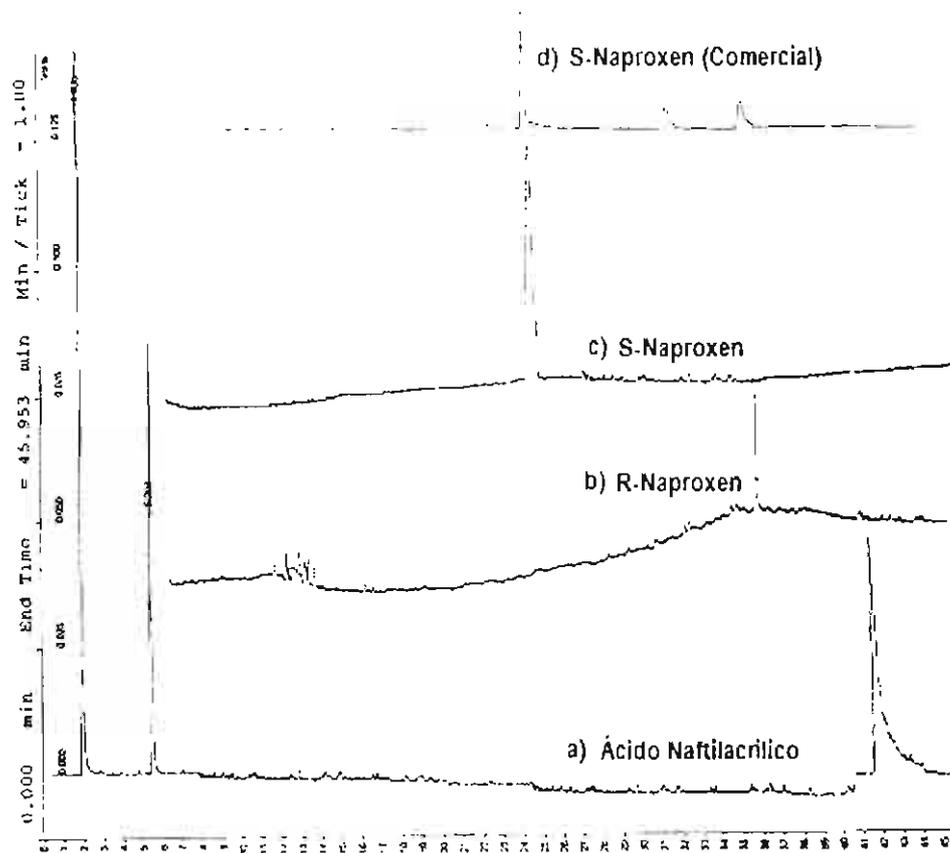


Figura 22. Cromatograma de las reacciones de hidrogenación del ácido naftilacrílico en columna quiral.

a) Cromatograma de ácido naftilacrílico (materia prima), b) Cromatograma de la reacción de hidrogenación, utilizando (S)-MAB-MCM-41-Ru. c) Cromatograma de la reacción de hidrogenación utilizando (R)-MAB-MCM-41-Ru, d) Cromatograma de (S)-Naproxeno comercial (Flogen®).

Como se puede ver en la Figura 22, los tiempos de retención en b y c, no son los mismos que en a (materia prima), lo que indica la conversión total de esta, así mismo se ve que los tiempos de retención en b y c son distintos entre si, lo que indica que se obtuvieron los dos isómeros. Así mismo se observa que el tiempo de retención del Naproxeno comercial (d) es el mismo que el obtenido utilizando el catalizador (R)-MAB-MCM-41-Ru (c), lo que nos indica que se obtuvo el isómero activo del Naproxeno.

9. CONCLUSIONES

- Se obtuvo el MAB
- Se obtuvo el complejo (*R*-MAB-Ru)
- Se obtuvo el complejo (*R*)-MAB-MCM-41-Ru y el (*S*)-MAB-MCM-41-Ru
- La reacción con el ácido α -acetamidocinámico, utilizando el catalizador en forma homogénea fue mas lenta cuando se utilizó en forma heterogénea, sin embargo en ambos casos hubo una conversión total de la materia prima, aún así el e.e utilizando el catalizador heterogéneo fue $\geq 99\%$, mientras que en el caso del homogéneo solo se obtuvo un e.e. del 71% a temperatura ambiente y 60 psi.
- La reacción con el ácido itacónico se obtuvo un e.e. $\geq 99\%$ y una conversión total a los 90 min. de reacción utilizando el catalizador en forma heterogénea a temperatura ambiente y 60 psi.
- Se obtuvo el (*S*)-Naproxeno, con un e.e $\geq 99\%$ y una conversión total a los 90 min. de reacción utilizando el catalizador en forma heterogénea, a temperatura ambiente y 60 psi.

10. Referencias.

1. Lehninger, A., Bioquímica, 2a. ed., Edit. Omega, Barcelona, (1985), pp. 2582.
2. Pang, T.Y., Characterization of tumor necrosis factor-alpha receptors in human and rat thyroid cells. *Endocrinology*, 2, 19-21, (1989)
3. McCarthy, M., Guiry P., Axially chiral bidentate ligands in asymmetric catalysis *Tetrahedron*. 57, 3809-3844 (2001)
4. Mycek, J. M., Harvey, A. R, Champe, C.P., Farmacología, 2° edición, Ed. Mc Grow-Hill, México (2005)
5. Ohta, T., Takaya, H., Kitamura M., Asymmetric hydrogenation of unsaturated carboxylic acid catalyzed by BINAP-ruthenium (II) complexes. *J. Org. Chem.*, 52, 3174, (1987)
6. Morrison, T. R., Boyd, N. R., Química orgánica, 5° edición, Ed. Addison-Wesley Iberoamericana., N. Y. (1987) pp.123
7. Drogas quirales: [web en línea] Disponible desde Internet en: <http://html.rincondelvago.com/compuestos-y-drogas-quirales.html> [con acceso el 3 Julio del 2007]
8. Química Farmacéutica: Propiedades físico-químicas, químicas y estructurales de los fármacos: [web en línea] Disponible desde Internet en: http://www2.uah.es/quimica_organica/docencia/profesores/julioalvarez/2006QF/qf06-2.pdf [con acceso el 4 de julio de 2007]
9. Stinson, S. R., Asymmetric catalysis. *Chem. Eng. News.*, 101, (1999)
10. Flores, P, Angelina., Enero-Febrero (2002), Catálisis y quiralidad: izquierda o derecha. [publicación en línea]. <http://www.cinvestav.mx/publicaciones/avayper/enefeb02/PREMIOQUIMICA.pdf> [Con acceso el 3 de julio de 2007]
11. Morrison J. D., Asymmetric homogeneous hydrogenation with rodium (I) complex of chiral phosphines. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 1301, (1971)
12. Doering, W. R., Young, W., Reaction intermediates in organic chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 631. (1950)

13. Jackman, L. M., Mills, J. A., Shannon, J. S., Synthesis of *N*-carboxyalkyl and *N*-aminoalkyl functionalized dipeptide building units for the assembly of backbone cyclic peptides. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4818.(1950)
14. Blaser, H. U., Spindler, F., Studer, M., Eantioselective catalysis in fine chemicals productions. *App. Cat. A*, 221, (1), 119-143. (2001)
15. Stephenson, G. R., *Advanced Asymmetric Synthesis*. Champ & Hall, London, (1996)
16. Nishibayashi, Y. J., Sing, D., Segawa, K., Fukuzawa, S., Uemura, S., Retrospect of Se and Te Chemistry. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1375. (1994)
17. Corma A., *Educyt*, año 5, No. 173- 2° sección, (2001). Premian la creación de moléculas. [publicación en línea]. Disponible desde Internet en: <http://www.fcen.uba.ar/prensa/educyt/2001/ed173b.htm> [Con acceso el 3 de Julio del 2007]
18. Torres, L., Escalante, E., Efecto de las condiciones de síntesis de tamices moleculares tipo Al-MCM-41 sobre sus propiedades texturales y morfología. [web en línea] Disponible desde Internet http://ciasem2005.cigb.edu.cu/Abstracts Post Mat/Lorena_Torres.pdf [con acceso el 7 de Junio del 2007]
19. Pérez, C., Pérez, S., Fuentes, G., Corma, A., Preparation and use of achiral amine ruthenium hydrogenation catalyst supported on mesoporous silica. *J. Mol. Cat. A*, 197, 275-281. (2003)
20. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*, 5° edición, México (1988). pp 781.
21. World of molecules: Drugs: [web en línea] Disponible desde internet en: <http://www.worldofmolecules.com/drugs/Naproxeno.htm&prev=/search%3Fq%3DNaproxen%26start%3D10%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DN> [con acceso el 3 de julio de 2007]
22. Harrington, P. J., Lodewijk, E., Twenty years of naproxen technology., *Organic Process Research & Development*, 1, 72-76. (1997)
23. Howard J.C, The stability of organic compounds. *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 895-897, (1963)
24. Carlin, R. G., Foltz, G.E., Synthesis and structural characterization of rodium (I) and Iridium (I) complex of the asymmetric tetradentate PPNN

- ligand 2,2'-Bis [[o-(diphenylphosphino)benzylidene]amino]-6,6'-dimethylbiphenil. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1997. (1956)
25. O' Connor, M.J., Ernest, R.E., Synthesis of optically active 2, 2'-dihalo-1, 1'-binaphthyls via stable diazonium salts. *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4561. (1968)
26. Ricci, J.E., Mislow, K., Optical rotatory dispersion study of the conformation of optically active biphenyls in solution. *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 476. (1958)
27. Prestsch, E., Clerc, T., Seibl, J., Simon, W., Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Ed. Alhambra, Madrid (1988).
28. Sheldon, R., Chirotechnology. Marcel Dekker Inc, NY, (1993) p.p. 39-67
29. Kenneth, M. W., Synthesis of optically active 2,2'-dihalo-binaphthyls via stable diazonium salt. *J. Org. Chem.* 50, 4345-4349. (1985)
30. Fischer, E., Asymmetric reduction of ketones by using complexes of lithium. *Ber.* 27, 3231. (1894)
31. Aragón investiga: Investigación: Ciencias experimentales: [web en línea] Disponible desde Internet en:
http://www.aragoninvestiga.org/investigacion/temas_todo.asp?id_tema=39&intPagActual=1&categoria=Ciencias+Experimentales&id_categoria=290 [con acceso el 3 de Julio del 2007]
32. Crosby, J. Synthesis of optically active compounds: A large scale perspective., *Tetrahedron.*, 47, (27). 4789-4846, (1991)
33. Osborn, J. A., Jardine, F. J., Young, J. F., Wilkinson G., Russian chemical reviews. *J. Chem. Soc., [A]*. 1711. (1966)
34. Harrington, P., Synthesis of 2-aryl propenoic acid esters for the production of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Organic Process Research & Development*, 1, 72-76. (1987)
35. Stille, J. K., Brechot, P., Parinello, G., Hegedus. L., Application of P-Stereogenic Aminophosphine Phosphinite Ligands in Asymmetric Hydroformylation. *Organometallics*, 10, 1183-1197. (1991)
36. RajanBabu, T. V., Casalnuovo, A. L., Asymmetric alkene aziridination with readily available chiral diimine-based catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 6265, (1992)

37. Harrison, I. T., Molecular biology of selenium and its role in human health. *J. Med. Chem.*, 13, 203-209. (1970)
38. Juanisti, E., Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis, Wiley Interscience Publication, New York, (1991) pp. 56-79
39. Knowles, W. S., Sabacky M. J., Vineyard B. D., Enantioselective organocatalytic Friedel-Crafts alkylations of heterocycles and electron-rich benzenes. *Chem. Eng. News*, 50, 6429-6433 (1972)
40. Miyashita, A., Yasuda, A., Tayaka, H., Toriumi, K., Ito, t., Shouchi, T., Noyori, R., Synthesis of 2, 2'-bis (diphenylphosphino)-1, 1'-binaphthyl (BINAP). *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7932-7934. (1980)
41. Sheldon, R. 1993. Chirotechnology. Marcel Dekker Inc, NY, p.p. 39-67
42. Song, C. E., Lee, S., Heterogenization of Shibasaki's Binol/La Catalyst for Enantioselective Epoxidation of α , β -Unsaturated Ketones with Multitopic Binol Ligands: The Impact of Bridging Spacers, *Chem. Rev.*, 102, 3495-3524. (2002)
43. Tang, W., Zhang, X., New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation. *Chem. Rev.*, 103, 3029-3069, (2003)
44. Uehara, A., Kubota, T. Tsuchita, AgOAc-Catalyzed Aldehyde Allylation Using Allyldimethyl (2-pyridyl) silane, *Chemistry letters*, 441. (1983)