T
1140

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

123972

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

OBTENCIÓN DE UN CATALIZADOR ENANTIOSELECTIVO CON SIMETRÍA C_2 MODIFICADO CON HALÓGENO EN SU ESTRUCTURA.

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS
P R E S E N T A :
QFB. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ.
MATRÍCULA: 205280330

Comité Tutoral:

Tutor: Dr. Cuauhtemoc Pérez González.

Asesor: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez.

Asesora: Dra. Ma. Salud Pérez Gutiérrez

JUNIO 2010

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Casa abierta al tiempo

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

"OBTENCIÓN DE UN CATALIZADOR ENANTIOSELECTIVO CON SIMETRÍA C_2 MODIFICADO CON HALÓGENO EN SU ESTRUCTURA."

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

PRESENTA

QFB. ALEJANDRO DÍAZ MARTÍNEZ.
MATRÍCULA: 205280330

Comité Tutoral:

Tutor: Dr. Cuauhtemoc Pérez González.

Asesor: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez.

Asesora: Dra. Ma. Salud Pérez Gutiérrez

Junio 2010

“OBTENCIÓN DE UN CATALIZADOR ENANTIOSELECTIVO CON SIMETRÍA C_2 MODIFICADO CON HALÓGENO EN SU ESTRUCTURA.”

"OBTENCIÓN DE UN CATALIZADOR ENANTIOSELECTIVO CON SIMETRÍA C_2 MODIFICADO CON HALÓGENO EN SU ESTRUCTURA."

Tutor: Dr. Cuauhtemoc Pérez González.

Asesor: Dr. Miguel Ángel Zavala Sánchez.

Asesora: Dra. Ma. Salud Pérez Gutiérrez

Alumno: QFB. Alejandro Díaz Martínez.

Matrícula: 205280330

UANL DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS
ARCHIVO HISTÓRICO

"OBTENCIÓN DE UN CATALIZADOR ENANTIOSELECTIVO CON SIMETRÍA C_2 MODIFICADO CON HALÓGENO EN SU ESTRUCTURA."

Presidente: Dr. José Alfredo Vázquez Martínez

Secretario: Dr. Cuauhtemoc Pérez González

Vocal: Dr. Carlos González Romero

Resumen

La catálisis es una de las herramientas más importantes en el arsenal de la química orgánica. Esta disciplina ha sido fundamental para el desarrollo de la industria química, ya que en la actualidad aproximadamente el 80% de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieren el empleo de un catalizador al menos en una de las etapas de preparación.

La catálisis enantioselectiva, que pretende la obtención selectiva de un único enantiómero, de los dos posibles, en aquellos procesos donde se generan compuestos quirales, ha emergido recientemente como una subdisciplina de particular importancia.

En la actualidad, los esfuerzos de la comunidad científica en el campo de la catálisis se pueden enmarcar en el desarrollo de catalizadores quirales más atractivos industrialmente, con mayor estabilidad y actividad, así como menor costo. En la búsqueda de nuevos catalizadores ha surgido la necesidad de encontrar ligantes con mayor facilidad en su síntesis, facilidad en el manejo y que permitan mantener elevados niveles de enantioselectividad. Pérez y colaboradores, utilizaron el ligante denominado (MAB), al que se le ha encontrado mediana capacidad de inducción asimétrica, algunos autores mencionan que la halogenación de este tipo de estructuras aumenta su capacidad de inducción y estabilidad, lo que dará como resultado mejores rendimientos y excesos enantioméricos.

Los resultados obtenidos en este trabajo, indican que el catalizador presenta una capacidad menor en comparación al MAB, sin embargo abre la posibilidad de continuar la investigación sobre estas modificaciones estructurales, buscando cambios en las condiciones de reacción para la obtención del complejo.

Agradecimientos

- A la Universidad Autónoma Metropolitana, a la cual manifiesto gran cariño y respeto, por permitirme la oportunidad de estudiar el posgrado.

- Al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

- Al laboratorio G-304 por los recursos brindados y la gran colaboración de sus directores e integrantes.

- Al laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, especialmente a la Dra. Julia Cassani por su incomparable colaboración.

- Al Dr. Cuauhtemoc Pérez González, por compartir sus conocimientos, gracias por tantas enseñanzas, por su excelente dirección y su invaluable amistad.

- Al Dr. Miguel A. Zavala Sánchez, por su confianza y la oportunidad de participar no solo en este proyecto, si no en otros.

- A la Dra. Salud Pérez Gutiérrez por sus revisiones y sugerencias.

- A mis compañeros y amigos del laboratorio G-304, con quienes compartí momentos realmente agradables.

Dedicatoria

A mis padres Alejandro Díaz López y Juana Martínez de Díaz

A quienes les estoy eternamente agradecido por todo su amor y lo que han hecho por mi y mis hermanos, por sus principios inflexibles, su determinación y por continuar guiándonos por el camino de la inquietud intelectual.

A mis hermanos Sergio y Diana

Por todos los bellos momentos que hemos vivido, gracias por todo su apoyo incondicional, su presencia espiritual me impulsa cada día a ser mejor, ha! y aún nos falta mucho por vivir.

A mis amigos

Intentando expresarles todo mi amor y gratitud a las personas con quienes he compartido tantos momentos, principalmente con mi hermano Luis, escribiendo la historia desde segundo de primaria... Diana, Marco, Rita, la vida del escultismo fue más divertida. Claudia, Ricardo, Jorge, Julio, la universidad no habría sido mejor!! Montse, Julio, Rosy, Claudia... A mis alumnos y amigos a quienes les agradezco su apoyo e incesante aliento en momentos de dificultad.

A mis profesores

A quienes agradezco su tiempo, dedicación y la dadiva de compartir su conocimiento.

"El verdadero arte del maestro consiste en despertar la alegría por el trabajo y el conocimiento" ***Albert Einstein***

Abreviaturas y acrónimos.

Se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones: a) Guide lines for authors, J. Org. Chem., 58, 7A-12A (1993) y b) The A.C.S. Style Guide, J.S. Dodd, Ed. American Chemical Society, Washington, D.C., (1986).

[α]: Rotación Específica
Ac: Acetil
Ar: Arilo
° C: Grado Celsius
Cat. Catalizador
Cbz: benziloxicarbonil
CIP: Nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog
COD: 1,5-ciclooctadieno
δ: Desplazamiento Químico en partes por millón en referencia al tetrametilsilano
ee: exceso enantiomérico
Et: Etilo
FID: Detector de ionización en llama
FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América
g: gramo
GC: Cromatografia de Gases
h: hora
Hz: Hertz
HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución
J: Constante de acoplamiento en RMN
Lit.: Referencia
Me: Metilo
MHz: Megahertz

mol: mol

mmol: milimol

NBS: *N*-bromosuccinimida

NCS: *N*-clorosuccinimida

RMN: Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Ph: Fenil

POB: Peróxido de benzoilo

ppm: Partes por millón

psi: Libras por pulgada cuadrada

Py: Piridina

(*R*): Configuración derecha

Rh: Rodio

Ru: Rutenio

(*S*): Configuración izquierda

TLC: Cromatografía de capa fina

TOF: Frecuencia de repetición

TON: Número de repetición

TMS: Tetrametilsilano

ÍNDICE

1. Introducción 4
2. Marco teórico 6
   2.1. Estereoquímica 6
   2.2. Actividad óptica y Nomenclatura 7
   2.3. Especificación de la configuración *R* y *S* 9
   2.4. Enantiomerismo y actividad biológica 10
   2.5. Enantiomerismo en la industria farmacéutica 13
   2.6. Síntesis asimétrica 14
   2.7. Obtención de compuestos enantioméricamente puros 15
      2.7.1. Resolución racémica 15
      2.7.2. Resolución cinética 16
      2.7.3. Uso de enzimas y biotransformaciones 17
      2.7.4. Síntesis asimétrica 18
   2.8. Obtención de centros quirales 19
      2.8.1. Métodos de primera generación 19
      2.8.2. Métodos de segunda generación 20
      2.8.3. Métodos de tercera generación 21
      2.8.4. Métodos de cuarta generación 22
   2.9. Hidrogenación asimétrica 23
3. Objetivo general 28
4. Objetivos específicos 28
5. Hipótesis 29
6. Materiales 30
7. Metodología 32
   7.1. Preparación del MAB 36
      7.1.1. Acetilación de o-toluidina 36
      7.1.2. Nitración de la 2-metilacetanilida 36
      7.1.3. Preparación de la 6-metil-2-nitroanilina 37

7.1.4. Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno 37
7.1.5. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo 38
7.1.6. Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo 38
7.1.7. Separación del isómero (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) 39
7.2. Halogenación 40
7.2.1. Halogenación en el anillo aromático 40
7.2.1.1. Preparación de (*S*)-6,6´-dimetil-2,2´-diacetamidodifenilo 40
7.2.1.2. Preparación del (*S*)-5-5'-3-3'-tetrabromo-6-metil-2-2'-diacetamidodifenilo 40
7.2.1.3. Desprotección de los grupos amino 41
7.2.1.4. Formación del complejo MAB- 5-5'-3-3'-tetrabromo-Ru 41
7.2.2. Halogenación en los metilos 42
7.2.2.1. Preparación del (*S*)-6-halometilen-6'-metil-2,2'-diacetamidobifenilo 42
7.2.2.2. Desprotección de los grupos amino 43
7.2.2.3. Metodo general para la formación del complejo MAB halogenado Ru 43
7.3. Hidrogenación de sustratos proquirales 44
7.4. Método cromatográfico para la cuantificación de los productos de hidrogenación 44
8. Resultados y Discusión 45
8.1. Preparación del MAB 45
8.1.1. Preparación de 2-metilacetanilida 45
8.1.2. Preparación de 6-metil-2-nitroacetanilida 45
8.1.3. Preparación de la 6-metil-2-nitroanilina 46
8.1.4. Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno 47
8.1.5. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo 47
8.1.6. Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo 48
8.1.7. Separación del isómero. (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) 49

8.2. Halogenación del MAB 49
8.2.1. Preparación del (*S*)-6.6'-dimetil-2,2´-diacetamidodifenilo 49
8.2.2. Preparación del (*S*)-5-5'-3-3'-tetrabromo-6-metil-2-2'-diacetamidodifenilo 50
8.2.3. Preparación del (*R*)-6-bromometilen-6-metil-2-2'-diacetamidodifenilo 51
8.3. Preparación del complejo organometálico con Ru 52
8.4. Hidrogenación de sustratos proquirales 52
8.4.1. Hidrogenación de sustratos proquirales utilizando el MAB tetra Bromado en los anillos aromáticos 52
8.4.2. Hidrogenación de sustratos proquirales utilizando el MAB Bromado y clorado en los Metilos 56
9. Conclusiones 60
10. Bibliografía 61

1. INTRODUCCIÓN

La catálisis es una de las herramientas más importantes en el arsenal de la química orgánica. Esta disciplina ha sido fundamental para el desarrollo de la industria química, ya que en la actualidad aproximadamente el 80% de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieren el empleo de un catalizador al menos en una de las etapas de preparación. (Bayón, 2000.)

La catálisis enantioselectiva, que pretende la obtención selectiva de un único enantiómero, de los dos posibles, en aquellos procesos donde se generan compuestos quirales, ha emergido recientemente como una subdisciplina de particular importancia, reconocida entre otras cosas por la concesión del Premio Nobel de química en el 2001 a William Knowles (U. de Columbia, en St. Louis), Barry Sharpless (Instituto de Investigación Scripps, en California) y Ryoji Noyori (Universidad de Nagoya, Japón), algunos de los pioneros que junto a Henri Kagan (Universidad de Paris, Sud Dórsay, Francia) desarrollaron los conceptos básicos y los llevaron a la práctica.

Esta disciplina ha adquirido una importancia creciente debido a que numerosos fármacos, herbicidas, insecticidas, etc., son activos en una única forma enantiomérica, de manera que el enantiómero no activo representa una fuente de posibles efectos adversos y en el menor de los casos, obliga a la producción innecesaria de la mitad de producto (con el consiguiente impacto económico y ambiental) por ejemplo, algunos Antiinflamatorios No Esteroideos. Es por ello que la industria química y en especial la químico farmacéutica, demandan procedimientos económicos para la obtención selectiva de estos compuestos (Blaser, 2001).

En la actualidad, los esfuerzos de la comunidad científica en el campo de la catálisis se pueden enmarcar en dos actividades principales: por un lado el desarrollo de catalizadores quirales más atractivos industrialmente, con mayor estabilidad y actividad, así como menor costo y por otro lado el desarrollo de estrategias encaminadas a la inmovilización de los catalizadores en soportes sólidos para conseguir reciclados más sencillos y eficientes.

Por lo antes mencionado, el desarrollo de nuevos catalizadores continúa siendo un aspecto esencial para el desarrollo de nuevas y más eficientes aplicaciones en el campo de la catálisis enantioselectiva.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Estereoquímica

Las publicaciones del siglo XIX de Van´t Hoff intentando explicar la asimetría molecular, deducida por Louis Pasteur años antes, marcaron el principio de la estereoquímica. Este campo de estudio se define como la parte de la química que estudia las estructuras moleculares en tres dimensiones. Uno de los aspectos de la estereoquímica es el estereoisomerismo; los isómeros (compuestos de igual fórmula molecular) que difieren entre sí, sólo en la forma en que están orientados en el espacio son llamados estereoisómeros (Morrison, 1987). La quiralidad (también llamada estereoisomerismo, enantiomerismo o asimetría) es un atributo geométrico, consecuencia de la orientación de los átomos en la molécula. Una molécula presenta quiralidad cuando no puede ser superponible con su imagen especular, el origen de la palabra "quiral" se deriva del griego "*kyros*", que significa mano.

En las moléculas orgánicas, los átomos de carbono pueden estar unidos con cuatro sustituyentes diferentes (carbono asimétrico, carbono estereogénico o centro quiral), que pueden distribuirse en los vértices de un tetraedro, de tal modo que cuando los cuatro son diferentes, la molécula puede existir en dos formas, denominadas enantiómeros, (Figura 1) que se diferencian únicamente por la disposición en el espacio de estos sustituyentes (Juaristi, 1991). La simple presencia de un centro quiral en la molécula es suficiente condición para la existencia de quiralidad pero no necesariamente es la única. Existen otro tipo de moléculas desprovistas de centro quiral que poseen actividad óptica, por ejemplo los alenos y bifenilos los cuales se dice que poseen un "eje quiral" (Eliel, 1994).

Las moléculas quirales presentan actividad óptica por lo tanto los enantiómeros también pueden ser llamados isómeros ópticos (Juaristi, 1991).

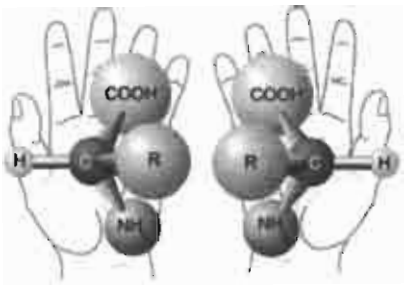


Figura 1. Enantiómeros de un compuesto con quiralidad central. Comparación con la quiralidad de las palmas de las manos.

2.2. Actividad óptica y Nomenclatura

Las dos posibles orientaciones alrededor del centro estereogénico da lugar los enantiómeros que presentan un comportamiento diferente respecto a la luz polarizada plana; cuando un rayo de luz polarizada pasa a través de un compuesto quiral, el plano de polarización gira, siendo el mismo grado de rotación para ambos enantiómeros, pero en direcciones opuestas (Figura 2).

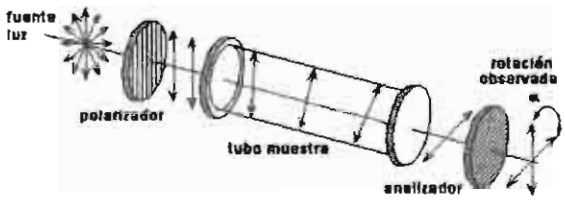


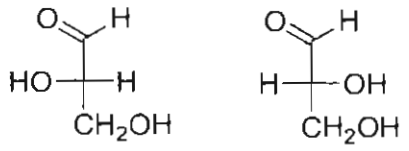
Figura 2. Esquema de un polarímetro, cambio del plano de polarización de la luz cuando atraviesa una disolución de un compuesto quiral.

Por lo tanto, consideramos que los enantiómeros poseen actividad óptica que se mide a través del poder óptico rotatorio (α).

La propiedad física que distingue específicamente a dos enantiómeros, es la desviación de la luz polarizada plana; por este motivo, los enantiómeros han sido

históricamente llamados isómeros ópticos (Morrison, 1987). Para una mezcla racémica (mezcla equimolar de dos enantiómeros) o racemato (±) el efecto de rotación de la luz polarizada plana es cero, puesto que la rotación efectuada por una molécula es compensada por la rotación opuesta de la otra. Para un enantiómero, no existe ese efecto de cancelación, por lo que desvía la luz polarizada. Por lo tanto, es comprensible que el primer intento de sistematizar la nomenclatura de los enantiómeros se basara en el signo de rotación de la luz. El enantiómero que rota el plano de la luz polarizada hacia la derecha, fue llamado dextrógiro y designado con los símbolos (*D*) o (+), así mismo el otro enantiómero, produce el efecto contrario y desvía la luz polarizada hacia la izquierda (levógiro) y se designa con los símbolos (*L*) o (-) (Morrison, 1987).

No obstante, el signo de la rotación óptica no informa de la ordenación espacial de los sustituyentes alrededor del centro esterogénico y por tanto no se puede deducir la estructura espacial del enantiómero. Fisher propuso una nomenclatura para solucionar este problema. A partir de proyecciones en dos dimensiones y siguiendo unas reglas de ordenación, denominaba a los dos enantiómeros como *D* y *L* atendiendo a como quedaban ordenados los sustituyentes respecto al gliceraldehído (Figura 3), sustancia que tomaba como referencia. Esta nomenclatura, es totalmente arbitraria (no tiene nada que ver con el signo de rotación) por lo que era común su uso combinada con la anterior, dando lugar a nomenclaturas del tipo *D*-(-), *L*-(-) etc. La dificultad en su aplicación limita el uso de esta nomenclatura aunque se ha conservado hasta nuestros días para indicar la estereoisomería de azúcares y aminoácidos.



L-Gliceraldehído *D*-Gliceraldehído

Figura 3. Proyección de Fischer de la estructura del *L, D*-gliceraldahído

2.3. Especificación de la configuración *R* y *S*

El sistema actual de ordenación aceptado por la IUPAC, es aquel conocido como la nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) (Cahn y col. 1956), o también llamado sistema *R-S* (Figura 4). Este sistema se basa en establecer un orden de prioridad de los sustituyentes mediante una serie de reglas, de las cuales las más importantes son:

1. Se asigna a cada grupo unido al carbono asimétrico un orden de prioridad decreciente, esta prioridad se establece en función del número atómico de los átomos directamente unidos al carbono asimétrico, siendo así el átomo prioritario el de mayor número atómico.

2. Para dos átomos de igual número atómico, la prioridad se establece por los siguientes átomos de los grupos hasta que se observa una diferencia.

3. Para asignar la configuración, el centro asimétrico debe observarse con el grupo de menor prioridad en la posición más alejada del observador. Si la secuencia de prioridad decreciente se da en sentido de las manecillas del reloj, la configuración es "*R*" (del latín, *rectus «derecha»)*; en caso que la secuencia sea en contra de las manecillas del reloj, la configuración es "*S*" (del latín, *sinister «izquierda»)* (Cahn y col. 1956).

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

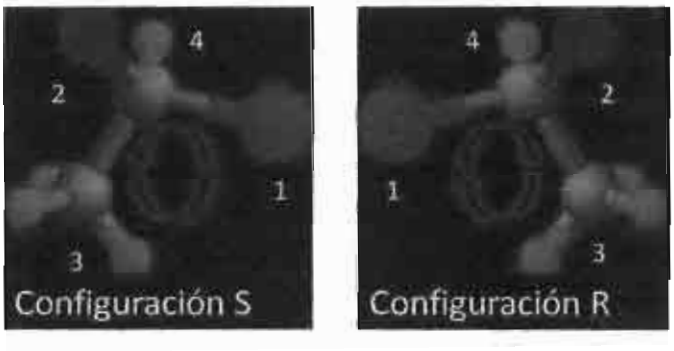


Figura 4. Sistema CIP, *R-S* para la nomenclatura de enantiómeros

2.4. Enantiomerismo y actividad biológica

Los enantiómeros de un compuesto presentan las mismas propiedades físico-químicas en un entorno aquiral, sin embargo los organismos vivos son inherentemente quirales. La naturaleza ha seleccionado a los *L*- aminoácidos para formar las proteínas, mientras que todos los azúcares del DNA y RNA son configuración *D*.

En consecuencia, las enzimas, receptores celulares y todas las especies bioquímicas que intervienen en el metabolismo presentan una estereoquímica definida y por lo tanto los enantiómeros de una sustancia presentan en el organismo humano un comportamiento distinto (Davies, 2003). Esto se debe a que las interacciones biológicas son específicas y necesitan de una interacción triple para producirse (Figura 5).

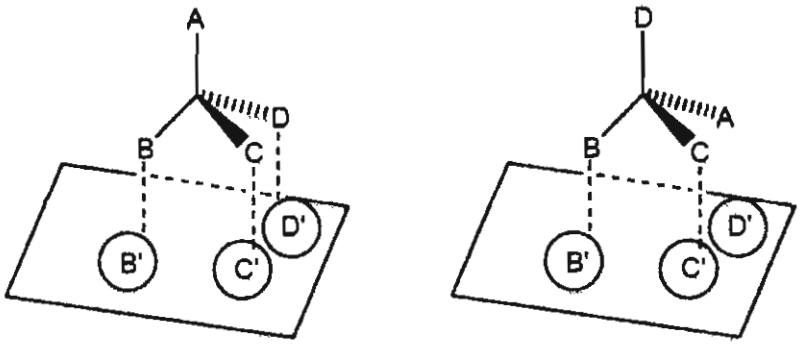


Figura 5. Esquema de la interacción de tres puntos (3D point interaction) de un enantiómero con un receptor esteroespecífico.

Por lo tanto, los enantiómeros de un compuesto generalmente presentan diferencias en su actividad biológica, en la velocidad de reacción, interacciones con receptores diferentes, efectos secundarios, etc. Por ejemplo, nuestros

receptores nasales distinguen claramente al (*R*)-limoneno, que presenta olor a naranja, del (*S*)-limoneno, que presenta olor a limón.

El fenómeno del enantiomerismo es muy importante en la industria farmacéutica, al igual que el ejemplo descrito anteriormente, los principios activos, compuestos orgánicos diseñados con un fin terapéutico pueden presentar este fenómeno y tener diferentes propiedades entre sí. El ejemplo más claro e impactante es el de la Talidomida, compuesto quiral que se lanzó al mercado en 1956 en forma racémica, por su efecto anti emético, sin embargo en la década de los 60's se reportaron casos de malformaciones en recién nacidos cuyas madres habían tomado el medicamento durante el primer trimestre del embarazo. Estudios posteriores revelaron que el enantiómero (*R*) de la talidomida poseía el efecto terapéutico deseado y que el enantiómero (*S*) era el responsable del efecto teratogénico (Pham-Huy, 1997). Esto no es una situación aislada y muchos son los ejemplos, donde existe un enantiómero con la actividad biológica deseada al cual se le ha denominado eutómero, mientras que al enantiómero que no la posee se denomina distómero (Pham-Huy, 2006). Adicionalmente podemos encontrar varias posibilidades:

a) El distómero es tóxico.

En este primer caso, la comercialización del fármaco en forma racémica esta totalmente prohibida y es imprescindible demostrar que bajo ninguna condición de almacenamiento y uso, se puede producir una inversión en la configuración. Esto ocurre, con la misma talidomida que aún administrada en forma enantiomericamente pura, epimeriza *in vivo* generando el enantiómero indeseado.

b) El distómero es inactivo o menos activo,

En este caso se define una relación eutomérica que expresa cuanto más activo es el eutómero. Al saber que el distómero es inactivo, se consideraba habitual su

comercialización, sin embargo estos productos han evolucionado hacia su comercialización en su forma enantiomericamente pura, en una evolución conocida como "racemic switch" (Davies, 2003).

c) Ambos enantiómeros poseen una actividad biológica

En este caso, los enantiómeros poseen propiedades farmacológicas distintas, por ejemplo el D-propoxifeno es un analgésico mientras que el L-propoxifeno tiene propiedades antitusivas. Estos se administran en forma enantiomericamente pura y hemos de pensar en ellos como dos principios activos diferentes.

d) La combinación de ambos enantiómeros es beneficiosa.

En este caso los enantiómeros poseen efectos terapéuticos complementarios o bien, el distómero reduce los efectos adversos del eutómero, como por ejemplo el Labetalol, α, β-bloqueador, útil en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Con base en lo anterior y a los diferentes problemas causados por el uso de fármacos comercializados como mezcla racémica, la pureza enantiomérica de los fármacos ha sido estudiada y legislada; la Food and Drug Administration (FDA) en 1988 implementó una reglamentación, que obliga a cualquier compañía a que antes de comercializar cualquier principio activo como mezcla racémica, debe realizar todos los estudios previos (farmacocinética, estabilidad, ensayos clínicos, etc.), demostrar la actividad de ambos enantiómeros y comprobar que el distómero no presenta efectos adversos, no es tóxico y que no tenga una actividad terapéutica distinta para la que fue diseñado el principio activo (McCarthy, 2001; U.S. FDA, 1992).

2.5. Enantiomerismo en la industria farmacéutica

La incidencia del enantiomerismo en la industria farmacéutica, tal y como se muestra en la Figura 6, es importante, ya que como puede observarse, aproximadamente un 31% de los fármacos totales se comercializan en su forma enantiomericamente pura.

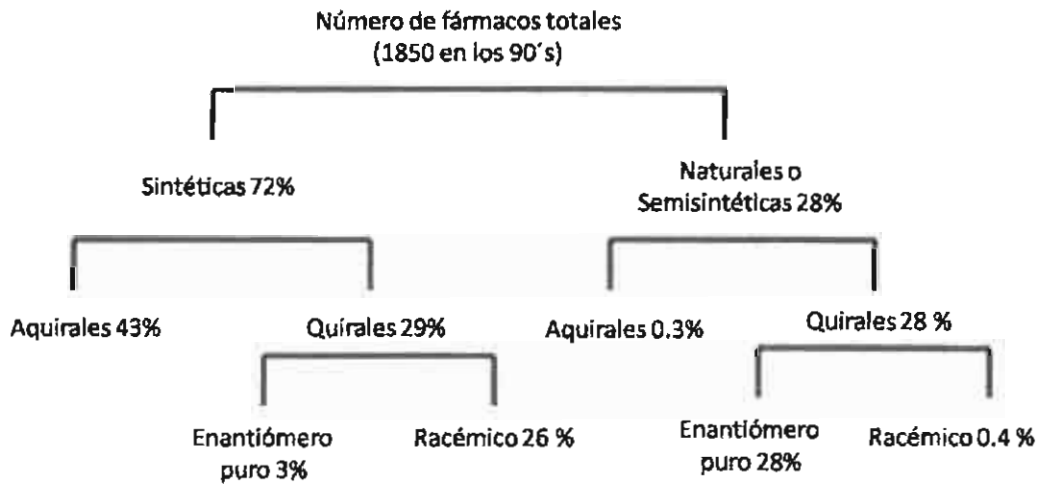


Figura 6. El enantiomerismo en la industria farmacéutica.

Sin embargo, el 26% de los medicamentos de origen sintético son comercializados actualmente como 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 el grupo de los fármacos naturales sólo 6 eran aquirales y 517 eran quirales, de los cuales 509 correspondían a un enantiómero único y 8 a la mezcla racémica.

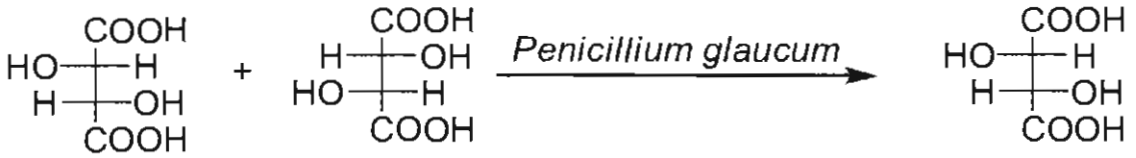
Por otro lado, en el grupo de los fármacos sintéticos: de los 1327 fármacos, 790 son simétricos y 528 son quirales, de los cuales sólo 61 corresponden a un enantiómero mientras que 467 son mezclas racémicas. (Blumenstein, 1997).

En definitiva, el creciente interés en la obtención de compuestos enantiomericamente puros ha llamado la atención en otros campos como la industria cosmética, la agroquímica o la industria alimentaria, (McCarthy, 2001) por lo que es necesario disponer de herramientas que permitan la obtención de moléculas con alta pureza enantiomérica.

2.6. Síntesis asimétrica.

Existen dos formas para obtener un centro quiral, en una, 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 se forme predominantemente uno de los isómeros.

El ejemplo más antiguo de este campo de investigación data de 1858 cuando Louis Pasteur realiza la resolución cinética del racemato del ácido tartárico (Esquema 1), comprobando que la fermentación cesa tan pronto como el enantiómero (*R*) se ha consumido por el hongo *Penicillium glaucum*. De esta forma el ácido (*S*)-tartárico pudo ser aislado del medio (Juaristi, 1991).



Esquema 1. Resolución cinética del acido tartárico

No es sino hasta 1894 que la síntesis asimétrica surgió como tal, cuando Emil Fischer (Fischer, 1894) 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 (Morrison, 1971).

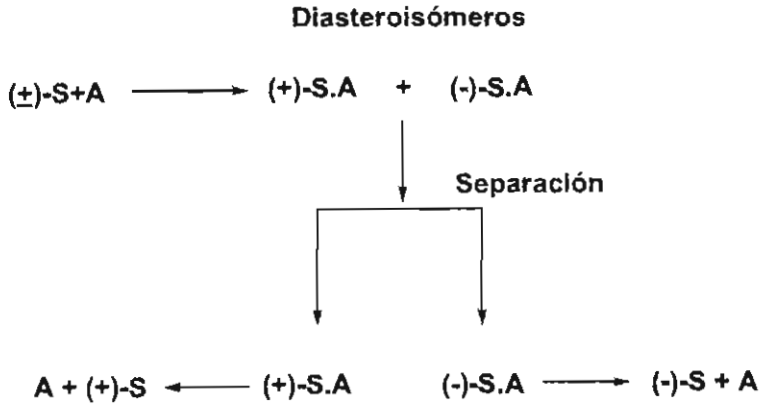
El progreso en esta disciplina fue muy lento, ya que no fue sino hasta 1949 cuando los grupos de investigación de Doering y Jackman estudiaron la reducción tipo Meerwein-Ponndorf-Verley de cetonas empleando alcóxidos de aluminio ópticamente activos para dar un alcohol quiral. Ellos interpretaron los datos obtenidos como el resultado de la interacción estérica de la cetona y el alcóxido 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 (Doering, 1950 y Jackman, 1950).

2.7. Obtención de compuestos enantioméricamente puros

Para lograr este fin, es decir la obtención de productos en forma no racémica, se utilizan diferentes métodos que se pueden clasificar en cuatro grandes grupos.

2.7.1. Resolución racémica

La resolución de mezclas racémicas se puede considerar el método clásico de obtención de productos enantioméricamente puros. El procedimiento consiste en la reacción de un compuesto quiral en su forma racémica con un agente de resolución homoquiral para dar dos diastereoisómeros separables, que se tratan después de forma independiente liberando los dos enantiómeros iniciales. (Esquema 2) El agente de resolución se puede recuperar al final del proceso (Tramontano, 1986).



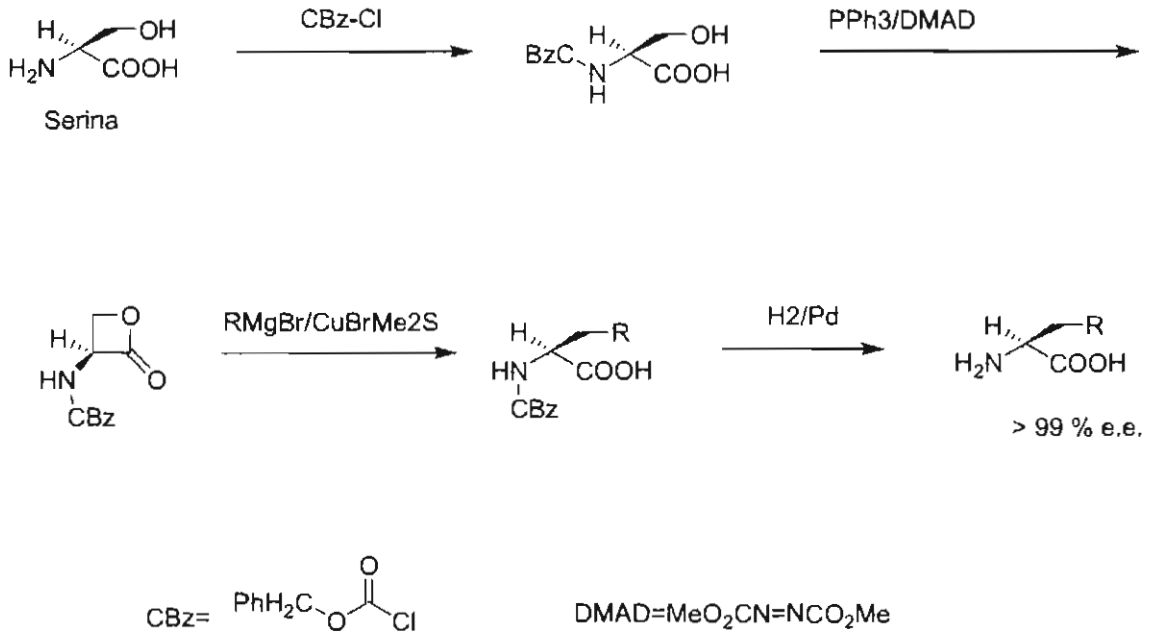
Esquema 2. Ejemplo de una Resolución de una mezcla racémica en donde (S) (compuesto quiral) reacciona con un agente de resolución (A) para formar los diasteroisómeros correspondientes.

2.7.2. Resolución cinética

Otro tipo de resolución de mezclas racémicas se conoce como resolución cinética. Esta metodología implica la reacción química entre un compuesto homoquiral y otro quiral en forma racémica, donde uno de los dos enantiómeros da lugar a un producto preferentemente sobre el otro.

Dentro de este tipo de separación, una segunda categoría en los métodos utilizados son aquellos donde los materiales de partida son quirales y ópticamente activos, obtenidos de fuentes naturales y sobre los que se llevan a cabo transformaciones de grupos funcionales presentes en la molécula hasta llegar al material deseado, pero sin alterar ninguna de las unidades estereogénicas iniciales. Este tipo de materiales de partida fueron denominados por Stephen Hanessian como quirones (que es la contracción inglesa de sintón quiral), (Tramontano, 1986; Pollack, 1986). Actualmente y proporcionados por la naturaleza se dispone de una amplia gama de este tipo de compuestos derivados de aminoácidos, aminoalcoholes, hidroxiácidos, alcaloides, terpenos o azúcares.

Como se puede observar en el Esquema 3, con ellos se pueden obtener, aminoácidos no naturales a partir de otros que sí lo son como la (*S*)-serina.



Esquema 3. Obtención de n-aminoácidos a partir de (*S*)-Serina.

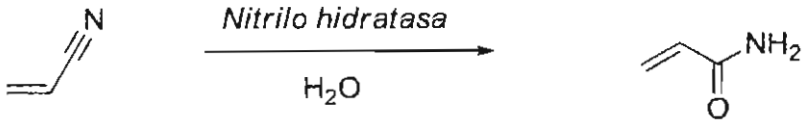
La secuencia de reacciones seguida en este caso supone la protección del grupo amino seguida de una esterificación, para dar una ß-lactona que sufre una apertura S_N2 con una variedad de reactivos de Grignard, en presencia de sales de cobre (I). La desprotección del grupo amino conduce a la obtención de aminoácidos no naturales en > 99% de exceso enantiomérico (Arnold, 1986).

2.7.3. Uso de enzimas y biotransformaciones.

Los procesos de biotransformación se definen como aquellos en los cuales se emplean sistemas biológicos para llevar a cabo transformaciones químicas de cualquier tipo. Estos sistemas se denominan *biocatalizadores* y se caracterizan por ser enzimas o células completas, ya sean de microorganismos naturales o recombinantes (Hanson, 1998).

En diversas publicaciones se han hecho revisiones acerca de las ventajas del uso de biocatalizadores como tecnologías alternativas, en comparación con los catalizadores sintéticos convencionales (Held, 2000; Thomas, 2002), según las cuales, los biocatalizadores, en la mayoría de los casos, funcionan adecuadamente bajo condiciones suaves de reacción, poseen alta actividad catalítica y permiten buenos niveles de regio y enantioselectividad.

El proceso de biotransformación a gran escala más exitoso es la fabricación de acrilamida a partir de acrilonitrilo, usando una enzima nitrilo-hidratasa (Esquema 4) (Liese, 1999).



Esquema 4. Obtención biocatalítica de acrilamida a partir de acrilonitrilo

2.7.4. Síntesis asimétrica.

El cuarto gran grupo de métodos desarrollados en tiempos recientes para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, es el de síntesis asimétrica.

La síntesis asimétrica se puede definir como una transformación en la cual una unidad aquiral, en un conjunto de moléculas de sustrato, se convierte en una unidad quiral de forma que los posibles estereoisómeros se obtienen en cantidades desiguales.

Esta puede incluir procedimientos enantioselectivos o diasteroselectivos. Estos procedimientos emplean auxiliares quirales, sin embargo no están incorporados en la estructura de la molécula, el auxiliar quiral se puede emplear de forma catalítica o en cantidades estequiométricas, dependiendo del proceso, por otro lado este auxiliar quiral se puede reutilizar en algunos casos. (Blaser, 2001).

Este tipo de procesos han cobrado gran importancia en la actualidad debido a que mediante ellos es posible obtener grandes cantidades de un compuesto quiral mediante el uso de pequeñas cantidades del auxiliar quiral. Como ejemplo de estas metodologías se encuentra la obtención de fármacos como el Naproxeno y saborizantes como el limoneno entre otros compuestos de gran valor agregado.

A continuación se describe más ampliamente estos métodos.

2.8. Obtención de centros quirales.

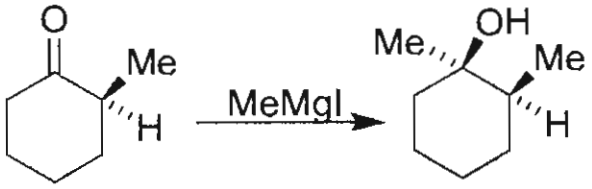
Una clasificación que, hoy en día, engloba la formación de centros quirales, se ha dividido en cuatro grandes grupos:

2.8.1. Por una parte se consideran los métodos de primera generación, en los que la estereoquímica de la reacción está intramolecularmente controlada por la unidad estereogénica del sustrato quiral. La formación del nuevo centro asimétrico ocurre por reacción con un reactivo aquiral mediante un proceso diastereoselectivo (Stephenson, 1996).

Métodos de Primera generación controlados por el sustrato

S= Sustrato
G=Unidad Estereogénica
R=Reactivo Aquiral
P=Producto

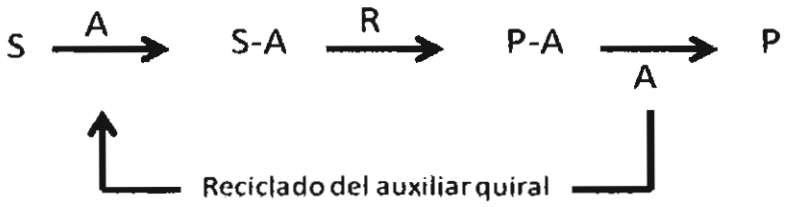
Un ejemplo específico de este primer grupo de reacciones estereoquímicamente controladas por el sustrato es la adición de yoduro de metilmagnesio a la (S)-2-metilciclohexanona (Esquema 5), en la cual la dirección de adición al carbonilo está influenciada por la presencia del centro estereogénico adyacente, de tal manera que conduce a la formación mayoritaria del diastereoisómero mostrado.



Esquema 5. Formación del 1,2-dimetilciclohexanol.

2.8.2. Un segundo grupo de esta clasificación lo constituyen los métodos de segunda generación o controlados por un auxiliar quiral. El esquema general bajo el cual se engloban estas reacciones es bastante parecido al anterior, ya que en definitiva son reacciones diastereoselectivas controladas por el sustrato en la primera etapa; ahora bien, el grupo director o auxiliar quiral introducido con anterioridad se puede eliminar en la última etapa de síntesis, pudiendo ser recuperado y utilizado nuevamente (Nishibayashi, 1994).

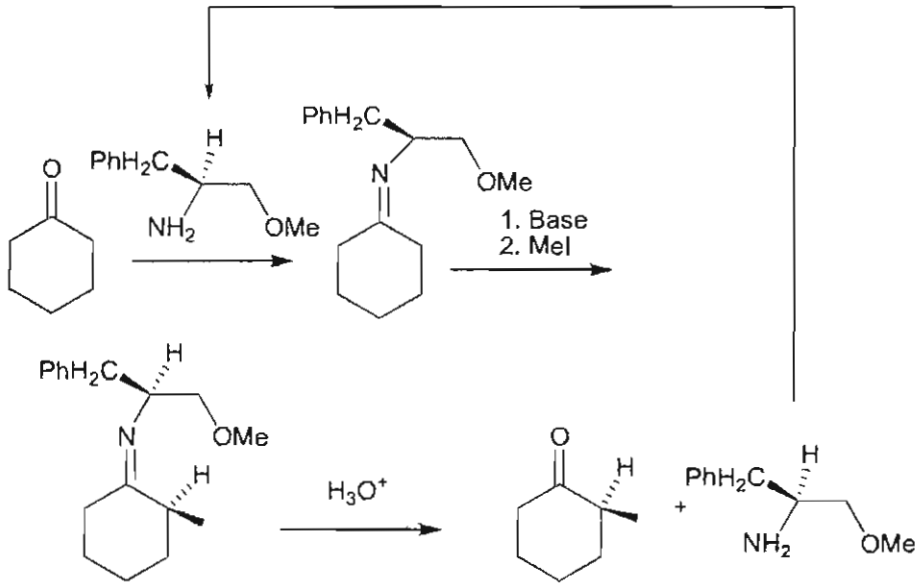
Métodos de Segunda generación controlados por un auxiliar quiral



S= Sustrato
A=Auxiliar Quiral
S-A= Complejo Sustrato-Auxiliar Quiral
R=Reactivo Aquiral
P-A= Complejo Producto-Auxiliar Quiral
P=Producto

El resultado global de este proceso, supone la conversión de un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente puro, como se observa en el Esquema 6, en el cual el éter metílico del (S)-fenilalaninol actúa de inductor quiral integrándose 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

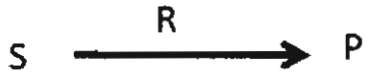
imina intermedia induce la entrada del grupo metilo por una de las caras proquirales diastereotópicas de la molécula y no por la otra. La posterior hidrólisis del doble enlace carbono-nitrógeno libera el auxiliar quiral, que puede ser utilizado de nuevo, y la cetona cuya transformación global a partir de la ciclohexanona supone una metilación enantioselectiva.



Esquema 6. Alquilación enantioselectiva de la ciclohexanona

2.8.3. Los métodos de tercera generación son aquellos que, a diferencia de los dos anteriores, están controlados de forma intermolecular por la estereoquímica del reactivo (Stephenson, 1996).

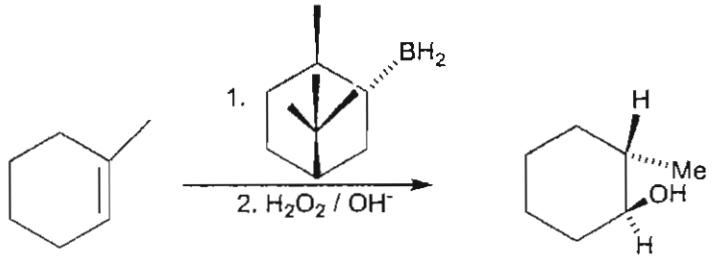
Métodos de Tercera generación o controlados por el reactivo



S= Sustrato
R=Reactivo
P=Producto

Como ejemplo, en el siguiente esquema, donde la hidroboración asimétrica enantioselectiva del 1-metilciclohexeno, usando el isopinocanfenilborano derivado

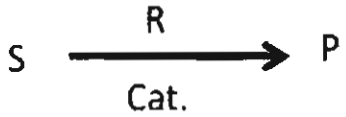
del (+)-[α]-pineno, seguida de una oxidación en medio básico, proporciona mayoritariamente el enantiómero indicado del alcohol trans (Esquema 7).



Esquema 7. Hidroboración enantioselectiva del 1-metilciclohexeno.

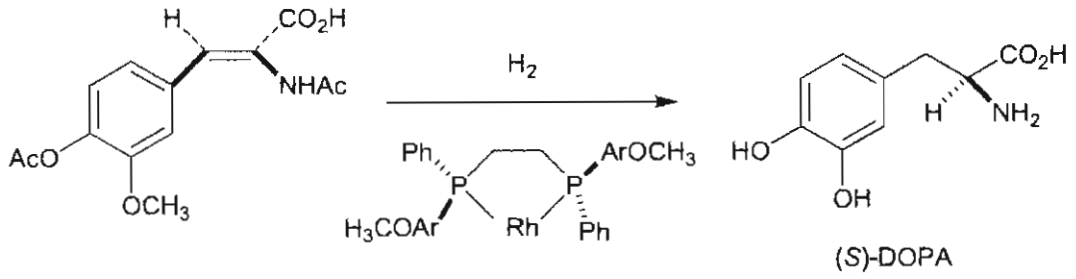
2.8.4. Por último, esta clasificación engloba bajo el nombre de métodos de cuarta generación a aquellos procedimientos donde la asimetría es controlada por un catalizador, permitiendo la obtención de productos enantioméricamente puros a partir de un sustrato y un reactivo aquirales.

Métodos de Cuarta generación o controlados por el catalizador



S= Sustrato
R=Reactivo
Cat.= Catalizador
P=Producto

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-acetil aminoacrílico, utilizando el catalizador quiral de Knowles (Knowles, 2002) como se muestra en el Esquema 8.



Esquema 8. Obtención de (*S*)-DOPA por medio de un catalizador quiral.

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 entre los enantiómeros, se producirá uno de ellos de manera preferente.

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

1. Ser altamente selectivos hacia alguno de los isómeros (≥ 85%)
2. El nuevo centro quiral se debe formar sin afectar el resto de la molécula.
3. Se debe obtener un buen rendimiento.

2.9. Hidrogenación asimétrica

Los primeros descubrimientos en el campo de la hidrogenación asimétrica fueron a cargo William Knowles de la compañía Monsanto y Ryoji Noyori de la Universidad de Nagoya, en Japón. En 1966 el descubrimiento por Osborn y Wilkinson de la capacidad del complejo RhCl $(PPh_3)_3$ para inducir la hidrogenación catalítica de los alquenos en fase homogénea (Osborn, 1966), fue trascendental para efectuar las primeras aproximaciones a la reducción catalítica

asimétrica. Ese mismo año, poco tiempo antes Nozaki y Noyori habían estudiado un proceso homogéneo de catálisis de ciclopropanación de alquenos con un complejo organometálico de cobre (Noyori, 2002).

Los intentos iníciales de William Knowles usando fosfinas quirales monodentadas como catalizadores propuestos por Mislow y Horner (Horner, 1961) no obtuvieron resultados satisfactorios, no obstante se vieron mejorados poco tiempo después. En 1971 Henri Kagan, preparo la fosfina DIOP (Figura 7) y consiguió mediante sus complejos de Rh una enantioselectividad mayor al 70% en la hidrogenación de olefinas con diferentes grupos funcionales como sustituyentes (Dang, 1971).

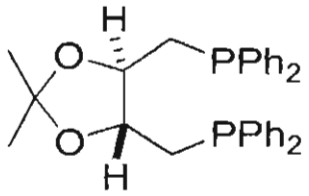


Figura 7. Estructura del ligante DIOP.

En este mismo orden Knowles efectuó una contribución fundamental al desarrollar un proceso comercial de síntesis catalítica asimétrica que permitió la obtención de la ya mencionada L-DOPA. Knowles sintetizó la difosfina DiPAMP (Figura 8) y la incorporó a algunos complejos catiónicos de Rh obtenidos poco antes por Schrock y Osborn, desarrollando así un proceso industrial, el primero basado en una transformación catalítica enatioselectiva, que comenzó a operar en 1974 y que sigue produciendo la L–DOPA utilizada en el tratamiento del síndrome de Parkinson (Knowles, 1972).

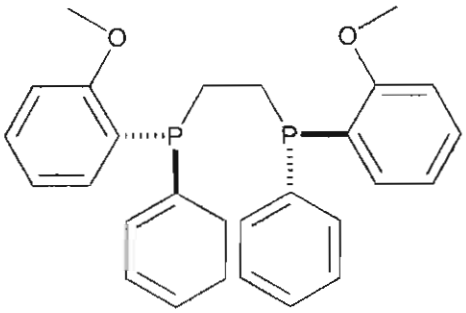


Figura 8. Ligante DiPAMP, utilizado en la síntesis enantioselectiva de la L-DOPA.

Posteriormente Noyori, describió la síntesis de un nuevo ligante, la difosfina BINAP (Figura 9). Esta molécula debe su quiralidad a la dificultad de giro alrededor del enlace que une a los dos fragmentos binaftilo. En la corta historia de la catálisis asimétrica, este ligante es sin duda el que ha demostrado mayor versatilidad, al haberse aplicado con éxito en innumerables procesos catalíticos. La incorporación de esta difosfina en compuestos de Rodio (Rh), similares a los utilizados por Knowles, permitió a Noyori la hidrogenación de diversas olefinas (Miyashita, 1980). No obstante sus resultados más relevantes se deben al empleo de compuestos de Rutenio (Ru) entre los que destacan los de Ru(II) que incorporan al BINAP, y son capaces de hidrogenar diversos ácidos $\alpha\beta$ insaturados con niveles de enantioselectividad elevados (Ohta, 1987). Si bien el BINAP tiene muchas aplicaciones, su uso requiere de condiciones inertes, dada su alta reactividad con el oxígeno atmosférico. El fósforo presente en su estructura reacciona con gran facilidad, dando como resultado 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.

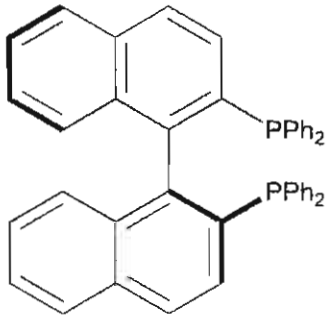


Figura 9. Estructura del ligante BINAP.

Dadas las diferentes desventajas del uso del BINAP ha surgido la necesidad de encontrar nuevos ligantes con mayor facilidad en su síntesis, facilidad en el manejo y que permitan mantener elevados niveles de enantioselectividad. Pérez y colaboradores en el 2003, utilizaron el ligante denominado (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) (Figura 10), el cual no contiene fósforo en su estructura, y demostró tener una regular capacidad de inducción asimétrica (69%) durante la hidrogenación de ácido α-acetamidocinámico (Pérez, 2003).

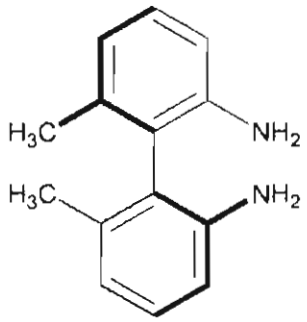


Figura 10. Estructura del (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo MAB.

Estudios teóricos indican que los halógenos ayudan a restringir el libre giro de estos compuestos, generando mayores ángulos de torsión lo cual favorece la separación entre los fenilos de la molécula (Grein, 2002).

Este mayor ángulo de torsión proporciona también, como consecuencia, una mayor rigidez en la estructura, consecuencia de una mayor energía de rotación, por lo tanto la estabilidad de un complejo organometálico generado por un bifenilo con estas características debe de aumentar.

Como consecuencia de esta estabilidad, se incrementa el tiempo de vida media y la capacidad de inducción asimétrica de esta molécula oraganometálica.

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

3. OBJETIVO

Obtener el catalizador MAB-(X)-Ru (X= Cl, Br) y probar su capacidad en la formación de centros quirales, con alta conversión y altos excesos enantioméricos en sustratos proquirales.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Modificar el MAB con halógenos (Cloro y Bromo), en su estructura.
- Determinar la capacidad de inducción asimétrica de estos catalizadores en forma homogénea sobre moléculas proquirales como el ácido acetamidocinámico e itacónico.
- Determinar la vida media de los mismos.

5. HIPÓTESIS

Es posible obtener un catalizador asimétrico con simetría C_2 con halógeno en su estructura conservando o aumentando su capacidad de inducción asimétrica con respecto al 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo.

6. MATERIALES

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fischer-Johns y no fueron corregidos.

La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó sobre láminas de aluminio revestidas de gel de sílice Merck 60 F254, las cuales fueron reveladas con lámpara de luz ultravioleta de onda corta.

La hidrogenación de los sustratos se realizó en un hidrogenador de baja presión PARR equipado con un recipiente de reacción de vidrio.

Para la determinación de la actividad óptica se utilizó un polarímetro Perkin Elmer modelo 141 con una celda de cuarzo de 1mL.

Los análisis cualitativos y cuantitativos se realizaron en un cromatógrafo de gases (GC) Varian CP-3800, equipado con una columna de sílice CP-Sil 5CB-MS de 30 m de longitud y 0.25 mm de diámetro interno. Las determinaciones de excesos enantiomericos, se realizaron en el mismo cromatógrafo equipado con una columna quiral CHIRASIL-DEX CB de 25 m de longitud y 0.25 mm de diámetro interno.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (HRMN ^{1}H) se obtuvieron en un espectrofotómetro Varian (400 MHz), los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) y se empleó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) se obtuvieron en el mismo equipo trabajando a una frecuencia de 100 MHz, empleando cloroformo deuterado ($CDCl_3$), como disolvente.

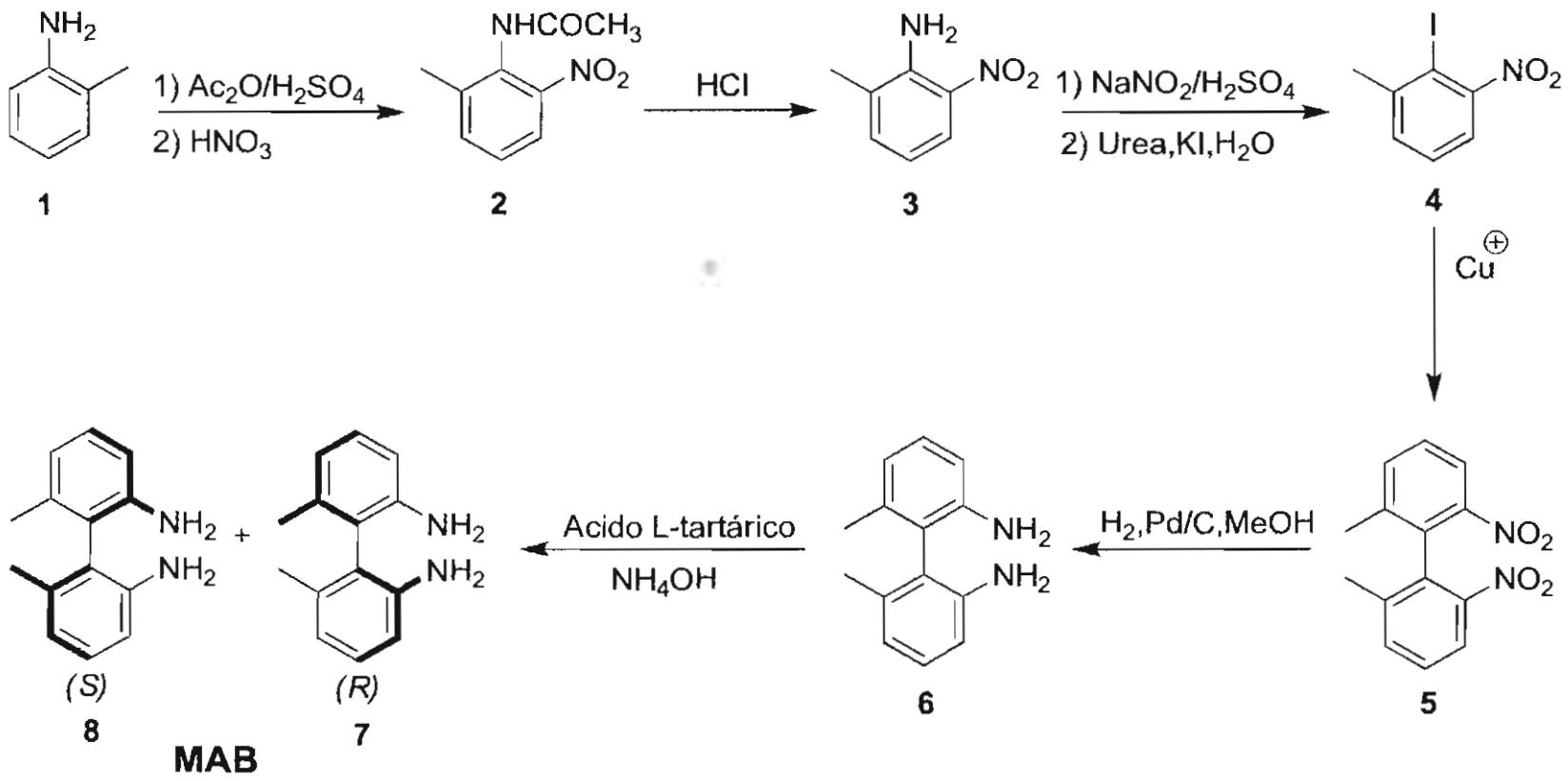
Los reactivos utilizados en la síntesis son de la marca Aldrich® y Merck® y se emplearon sin purificación previa.

Los disolventes empleados en la síntesis son de la marca Aldrich® y Merck® grado reactivo analítico. Los disolventes deuterados utilizados en los análisis de RMN han sido suministrados por Aldrich® con un grado de deuteración minimo de 99.8%. Todos los disolventes se utilizaron sin purificación previa.

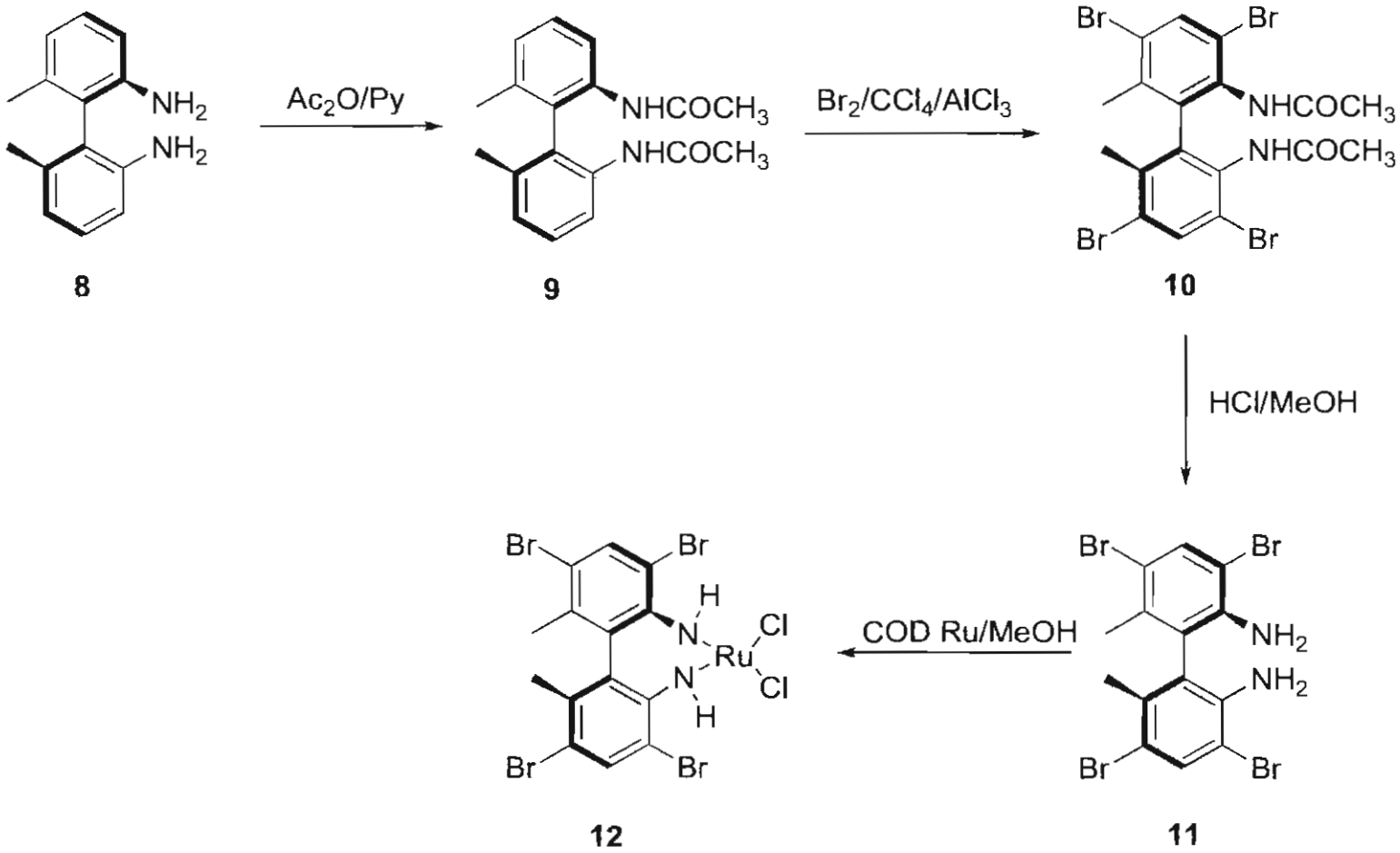
La descripción de los espectros es de la manera siguiente: RMN ^{1}H(disolvente): desplazamiento químico (multiplicidad, constante de acoplamiento en Hz , número de hidrógenos) asignación; RMN ^{13}C (disolvente): desplazamiento químico (asignación). Símbolos empleados: s = señal simple; d = señal doble; t = señal triple.

7. METODOLOGÍA

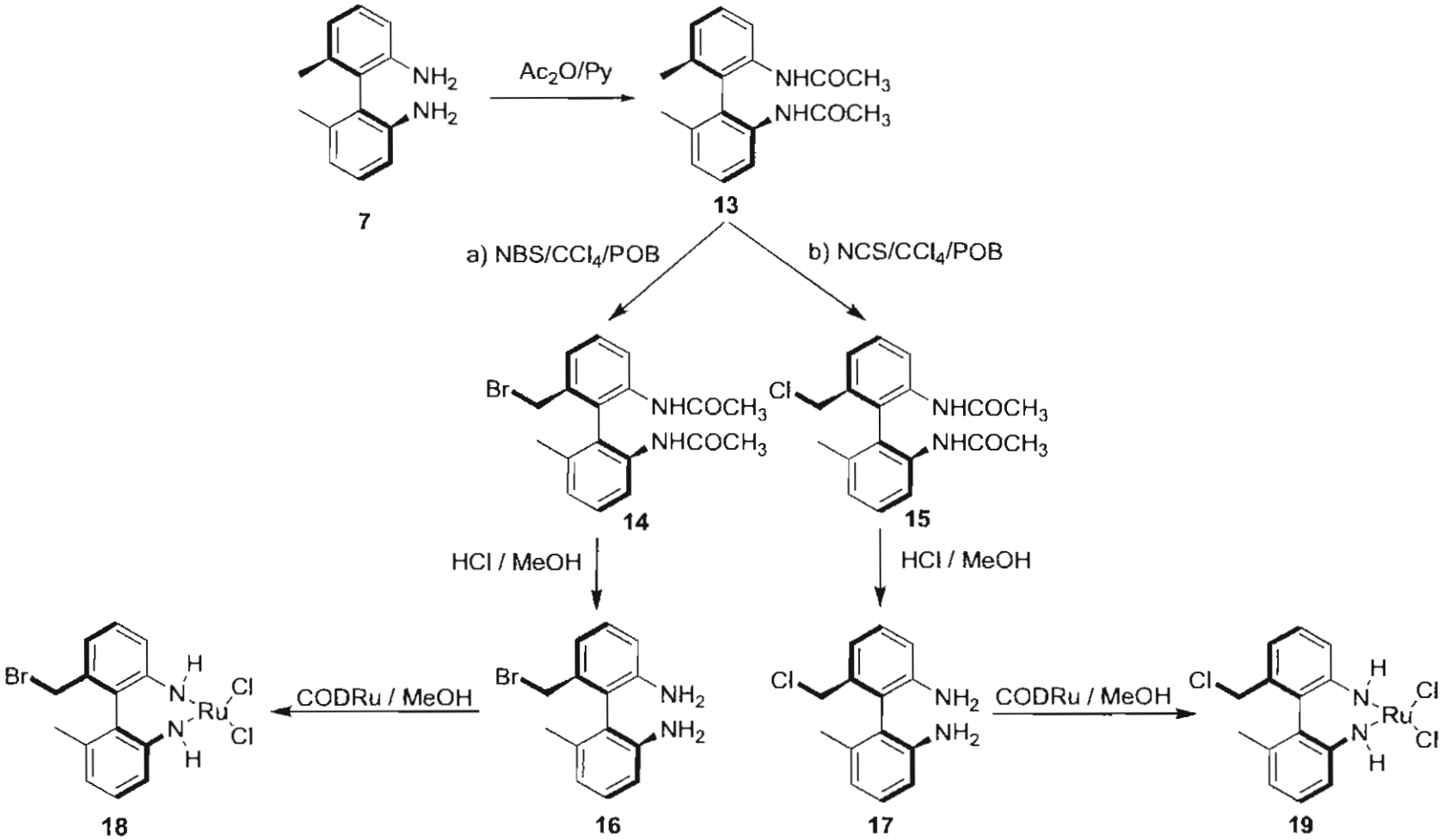
La preparación del **MAB (7, 8),** consiste en seis pasos, como se muestra en el Esquema 9 partiendo de **o-toluidina (1)**. El primer paso de esta síntesis, consiste en la protección de la amina seguida de la nitración en la posición 6 de la 2-metilacetanilida. En un segundo paso se procede a la desprotección de la amina, y el paso siguiente es la sustitución del grupo amino por yodo. Posteriormente se procede a la condensación de los anillos y a la reducción de los grupos nitro. Finalmente se separan ambos enantiómeros por resolución. Una vez obtenido el ***S*-MAB (8)** es necesaria la protección de los grupos amino para la posterior halogenación del ligante en los anillos aromáticos, (Esquema 10) y en los metilos, utilizando el ***R*-MAB (7)** (Esquema 11). Obtenido el MAB halogenado se procede a la formación del complejo con Rutenio para finalmente probar su capacidad de inducción asimétrica en sustratos proquirales como el ácido **α-acetamidocinámico (20)** y el **ácido itacónico (22)** (Esquema 12).



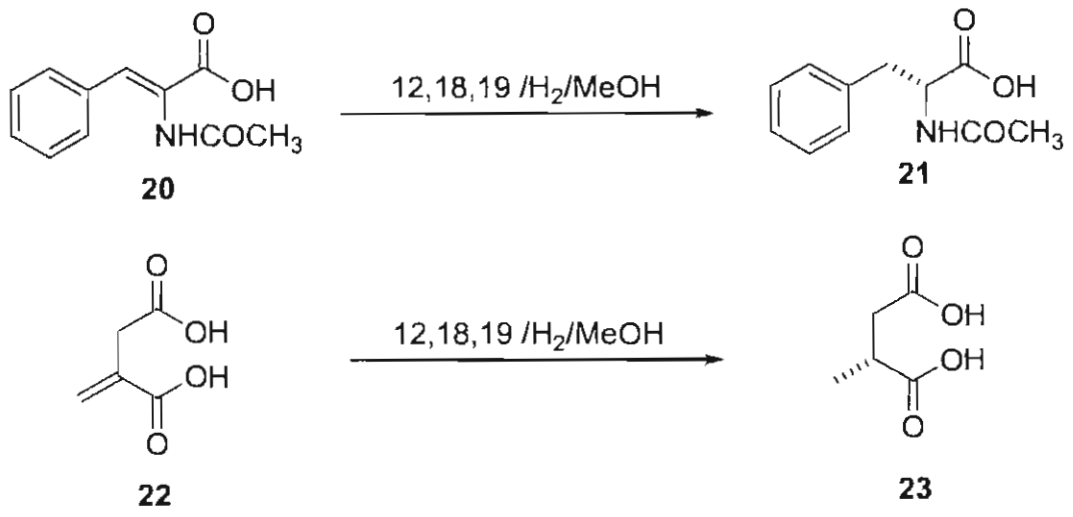
Esquema 9. Ruta de síntesis del ligante MAB.



Esquema 10. Ruta de síntesis MAB bromado en los anillos aromáticos.



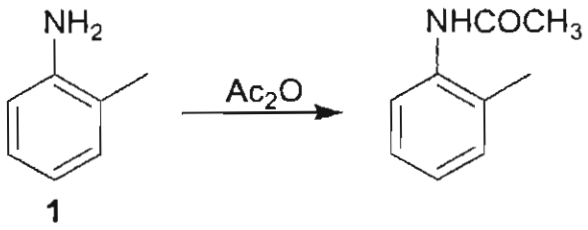
Esquema 11. Ruta de síntesis MAB clorado y bromado en los metilos.



Esquema 12. Reacción de hidrogenación catalítica de sustratos proquirales.

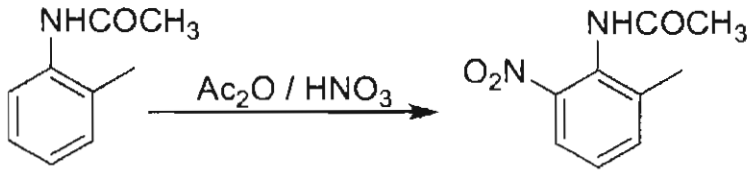
7.1. Preparación del MAB (7,8)

7.1.1. Acetilación de o-toluidina (1) (Uehara, 1983): En un vaso de precipitados de 1000 mL con agitación magnética, se colocaron 350 mL (3.4 mol) de anhídrido acético y 0.5 mL (5 mmol) de H_2SO_4. La mezcla se mantuvo entre 10 y 15 °C y se añadieron por goteo 107 mL (1 mol) de o-toluidina recién destilada. La acetanilida obtenida no se aisló y se continúo con el siguiente paso de la síntesis.



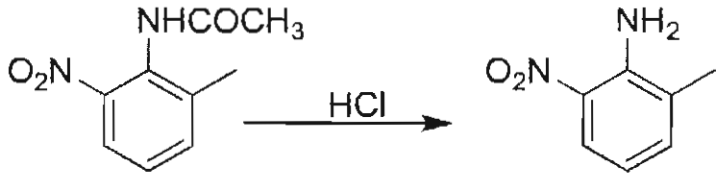
7.1.2. Nitración de la 2-metilacetanilida (Howard, 1963): La mezcla de la reacción anterior, se enfrió a -5°C, se añadieron lentamente con agitación 75 mL (0.85 mol) de HNO_3 al 70%, manteniendo la temperatura por debajo de los 0°C. Al

terminar la adición, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se vertió sobre 500 mL de agua-hielo y se continuó la agitación durante 1 h más, y se filtró al vacío, obteniéndose 172.9 g de un sólido amarillo con un punto de fusión de 147-149°C (Lit.: 149-150°C) que corresponden al producto deseado.



2

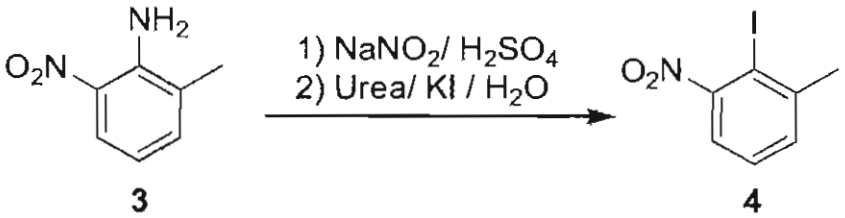
7.1.3. Preparación de la 6-metil-2-nitroanilina (3) (Howard, 1963): En un matraz redondo de 1L se colocaron 50 g (0.25 mol) de 6-metilnitroacetanilida **(2)**, 72 mL (0.72 mol) de HCl concentrado (36.5 %) y 350 ml de agua, la mezcla se calentó a ebullición durante 1 h, al término de este periodo la mezcla se vertió en 500 mL de agua-hielo y se agitó durante 1 h más, el producto precipitado se filtró al vacío, obteniéndose 28.3 g de un sólido naranja intenso con un punto de fusión de 95-96 °C (Lit.: 95-96 °C) , y un rendimiento del 75 % correspondiente al producto deseado.



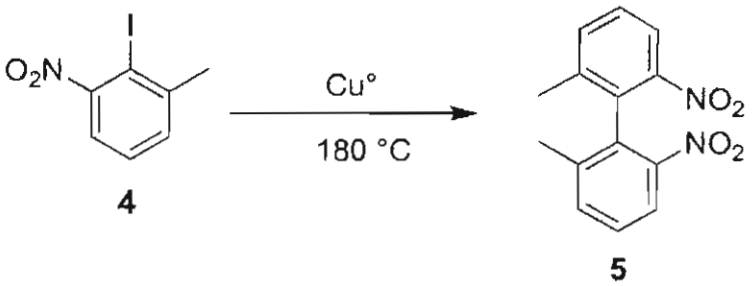
2 **3**

7.1.4. Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno (4) (Carlin, 1956): En un vaso de precipitado de 1000 mL se colocaron 200 mL (3.4 mol) de ácido acético glacial y 30 g (0.19 mol) de 6-metil-2-nitroanilina **(3)**, la mezcla se enfrió a 15°C. En otro vaso de precipitados se colocaron 50 mL de H_2SO_4 (0.5 mol) y se enfriaron a -3°C, se le añadieron 13 g (0.18 mol) de $NaNO_2$, al término de la adición, la mezcla se calentó a 75°C y a continuación se enfrió a 15°C, posteriormente 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 300 mL de agua-hielo, posteriormente se le agregaron 80 mL de una solución acuosa de urea 6.6 g (0.1 mol) y 15.8 g (0.1 mol) de KI, enseguida, se le adicionaron poco a poco Na_2SO_3, hasta que la reacción dejó de desprender dióxido de azufre. El material se lavó con agua y se filtró al vacío, obteniéndose 148.15 g de un sólido amarillo intenso con un punto de fusión de 66-68 °C y un rendimiento del 65 %.

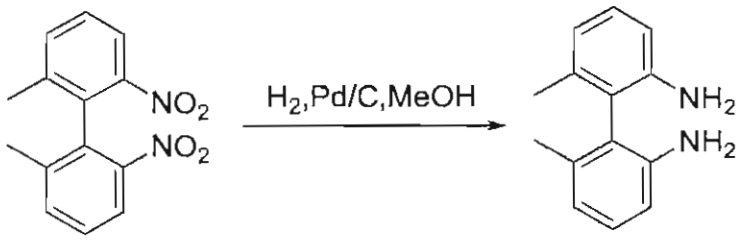


7.1.5. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo (5) (Carlin, 1956): En un matraz redondo de 300 mL de dos bocas se agregaron 10 g (0.046 mol) de 2-metil-6-nitroyodobenceno **(4)**, y se le añadieron 10 g (0.15 mol) de limadura de cobre, la mezcla se calentó a 180 °C durante 10 h, se dejó enfriar y se extrajo con tolueno. Después de eliminar el tolueno, el sólido resultante se cristalizó de metanol, el material solido se filtró, se secó, obteniéndose 1.3 g de un sólido amarillo claro con punto de fusión de 110-112 °C y un rendimiento de 26 %.



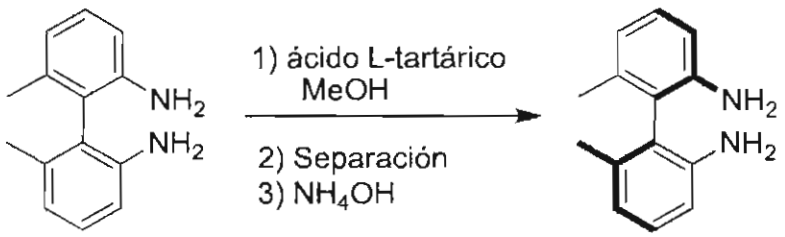
7.1.6. Preparación del 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (O'Connor, 1968): En una botella para hidrogenador de baja presión se disolvieron 5 g (0.018 mol) de 2'-dimetil-6,6'-dinitrofenilo **(5)** en 200 mL de metanol, la mezcla se calentó hasta

disolución total, a continuación se le agregaron 0.5 g 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 H_2. La mezcla se filtró y se evaporó el metanol, obteniéndose un sólido cristalino blanco con un punto de fusión de 155-157 °C (Lit.: 156-157 °C) y un rendimiento del 89 %



5 **6**

7.1.7. Separación del isómero (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) (8) (Ricci, 1958): A una solución de 5 g (0.023 mol) de 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo **(6)** 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, para formar los diasteroisómeros D,L y L,L. Mediante este proceso, el diastereoisómero de la amida L, L queda en solución y el D, L cristaliza, lo cual facilita su separación. Al concluir la adición de la solución de ácido se filtró y el líquido libre de sólidos se concentró a la mitad del volumen y en seguida se le agrega gota a gota NH_4OH hasta la formación de un precipitado blanco; de esta forma se hidroliza el isómero L, L, el cual se filtró y se le determinó la rotación óptica. La amina que se obtuvo se recristalizó de metanol hasta que se alcanzó una lectura de $[\alpha]_D^{20} = -36$ (C= 1% p/v, MeOH).

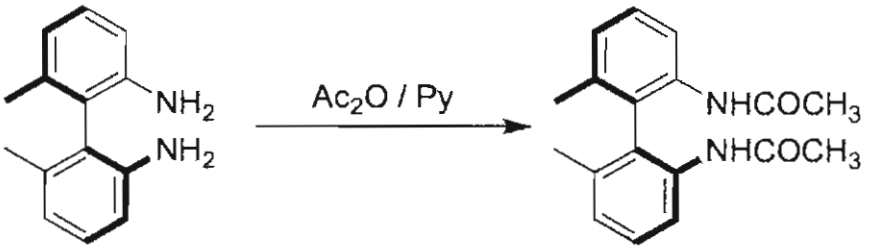


6 **7,8**

7.2. Halogenación

7.2.1. Halogenación en el anillo aromático.

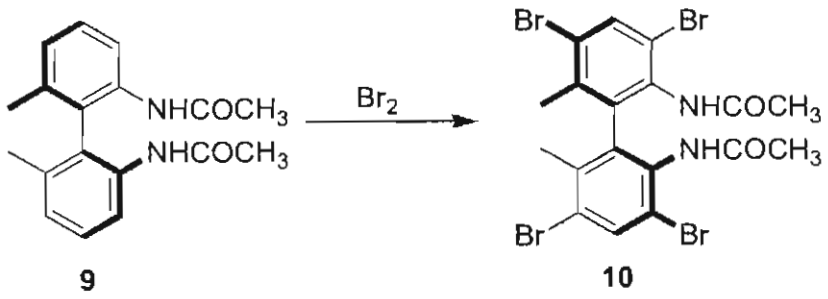
7.2.1.1. Preparación de (*S*)-6,6´-dimetil-2,2´-diacetamidodifenilo (9) (Pérez G, 2003): En un matraz redondo, se colocaron 0.5 g (0.2 mmol) de (S)- 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo **(8)**, 5 mL (0.05 mol) de anhídrido acético y 2 mL (0.013 mol) de piridina. Esta solución se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Al término de este periodo, la mezcla se vertió en 50 ml de agua hielo, se filtró y el sólido resultante se lavó con agua hasta eliminar el olor a piridina y se dejó secar, obteniéndose un sólido blanco con un punto de fusión de 222-223 °C (Lit.: 221-223 °C) y un rendimiento del 83 %.



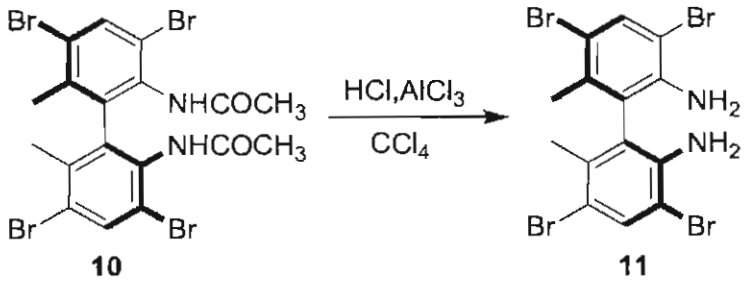
8 **9**

7.2.1.2. Preparación del (*S*)-5-5'-3-3'-tetrabromo-6-metil-2-2'-diacetamidodifenilo (10): En un matraz redondo de 50 mL, de tres bocas bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 0.5 g (1 mmol) de (*S*)-6,6´-dimetil-2,2´-diacetamidofenilo **(9)**, y 0.02 mL (0.25 mmol) de Br_2 con un exceso de 30%, en 20 mL de CCl_4. A la mezcla se le añadió 0.2 g (1.5 mmol) de $AlCl_3$, y se mantuvo a temperatura de ebullición durante 4 h. Al término de este periodo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se le adicionaron 10 mL de agua. Posteriormente se realizaron tres extracciones con 10 mL de $CHCl_3$ y por medio de un embudo de separación se separó la capa orgánica, la cual se secó con Na_2SO_4 anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, en un evaporador

rotatorio. La reacción se siguió por medio de cromatografía en placa fina (TLC) con eluyente 1:1, hexano: acetato de etilo. El sólido obtenido se recristalizo de cloroformo, obteniéndose un sólido rojizo con un punto de fusión de 220-225 °C, y un rendimiento de 43 %.

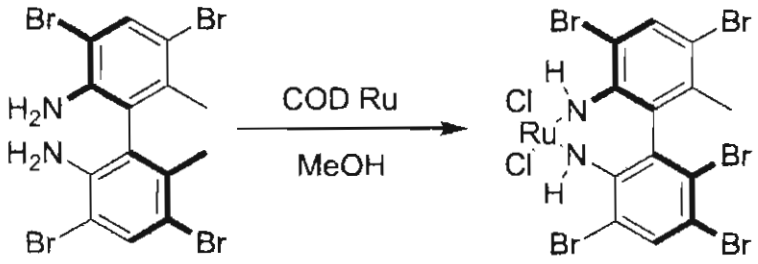


7.2.1.3 Desprotección de los grupos amino: La amida resultante del paso anterior se colocó en un matraz redondo de 25 mL y se le adicionaron 15 mL de una solución de HCl al 10% en metanol. La mezcla se calentó a 50 °C por una hora. Al término de este periodo, la mezcla se enfrió y se filtró a gravedad, el sólido resultante se lavó con una solución de bicarbonato de sodio 10% p/v, hasta obtener un pH de 7, se seco a vacío y se obtuvo un sólido rojo con un punto de fusión de 177-180 °C.



7.2.1.4. Formación del complejo MAB-5-5'-3-3'-tetrabromo-Ru (12): En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.36 g (1.2 mmol) de cloruro de 1,5-ciclooctadien Rutenio (COD Ru) y 15 mL de Metanol, con agitación hasta su disolución, a continuación se añadieron 0.39 g (0.7 mmol) de MAB bromado. Esta

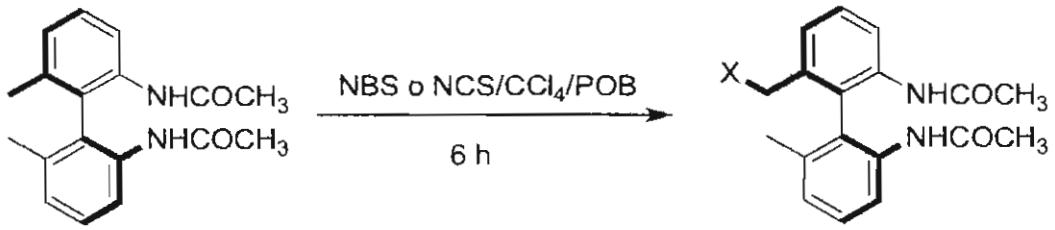
mezcla se mantuvo en atmósfera inerte durante 24 h. Al término de este periodo la mezcla se empleo directamente en la reacción de hidrogenación sin aislarla.



11 **12**

7.2.2. Halogenación en los metilos.

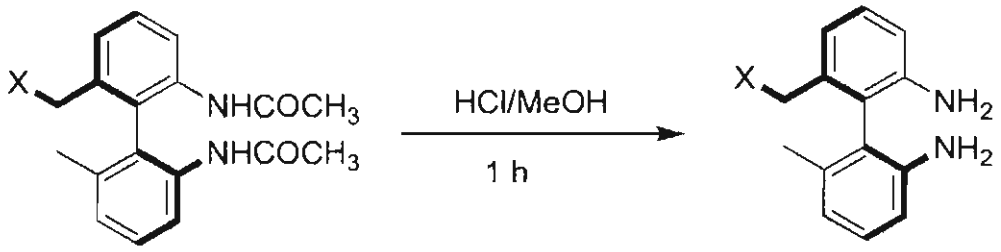
7.2.2.1. Preparación del (*S*)-6-halometilen-6'-metil-2,2'-diacetamidodifenilo (14,15): En un matraz redondo se colocaron 0.2 g (0.67 mmol) de (*R*)-6,6´-dimetil-2,2´-diacetamidofenilo (**13**), 3 mL (0.019 mol) de CCl_4, 0.1 g (0.56 mmol) de *N*-bromosuccinimida (NBS) ó 0.1 g (0.75 mmol) de *N*-Clorosuccinimida (NCS) y 0.05 g (0.2mmol) 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. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida, hasta obtener 0.22 g (88%) en el caso del bromado y 0.13 g (62%) de un sólido blanco en ambos casos y con un puntos de fusión de 198-200 °C, y 185 -188 °C respectivamente.



13

X=Br **14**
X=Cl **15**

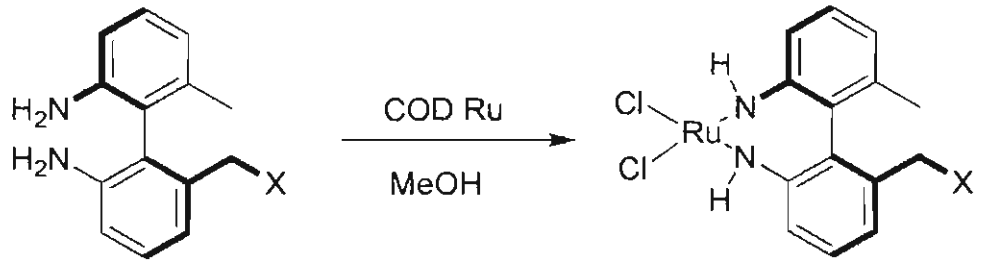
7.2.2.2. Desprotección de los grupos amino: El material resultante del paso anterior se colocó en un matraz redondo de 50 ml y se le adicionaron 15 mL de una solución de HCl al 10% en metanol, la mezcla se calentó a 50°C por 1h. Al término de este periodo, la mezcla se enfrió y se filtró a gravedad, el sólido resultante se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10%, hasta obtener un pH de 7. Se obtuvo 0.090 g (53%) en el caso del bromado y 0.076 g (79%) para el clorado.



X=Br **14**
X=Cl **15**

X=Br **16**
X=Cl **17**

7.2.2.3. Método general para la formación del complejo MAB halogenado Ru: En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 0.28 g (1 mmol) de cloruro de 1,5-ciclooctadien Rutenio (COD Ru) y 15 mL de metanol, con agitación hasta su disolución, a continuación se añadieron 0.25 g (0.75 mmol) de MAB clorado. De igual forma se colocaron 0.28 g (1 mmol) de (COD Ru) y 15 mL de metanol, con agitación hasta su disolución, posteriormente se añadieron 0.27 g (0.71 mmol) de MAB bromado. Ambas mezclas se mantuvieron en atmósfera inerte durante diferentes periodos de tiempo que van entre las 24 y 48 h. Al término de estos periodos la mezcla se empleo directamente en la reacción de hidrogenación sin aislarla.



X=Br **16**
X=Cl **17**

X=Br **18**
X=Cl **19**

7.3. Hidrogenación de sustratos proquirales.

En una botella de hidrogenación se colocaron 4.8 mmol de ácido itacónico (0.624 g) o 4.8 mmol (0.985 g) de ácido α-acetamidicinámico en 100 mL de metanol y el equivalente a 50 mg de catalizador (homogéneo), la botella se colocó en un hidrogenador. El sistema se purgó con H_2 en tres ocasiones para asegurar que el aire había sido desplazado. Finalmente el sistema se presurizó a 60 psi y se agitó por un periodo de 5 h. al final de este periodo, se tomaron muestras, las cuales se filtraron a través de microfiltros Milex® y se determinó el porcentaje de conversión y el porcentaje de exceso enantiomérico mediante cromatografía de gases.

7.4. Método cromatográfico para la cuantificación de los productos de hidrogenación.

El análisis de los isómeros obtenidos de la hidrogenación asimétrica se realizó, utilizando un cromatógrafo de gases, equipado con un detector de ionización de flama (FID) y una columna Chirasildex CB de 25 m con un grosor de 0.25 mm. La temperatura inicial del horno fue de 60°C. Después de la inyección, la temperatura se mantuvo constante durante 5 min y posteriormente con una rampa de calentamiento de 2°C/min hasta alcanzar una temperatura de 170°C. Los isómeros *R* y *S* fueron identificados por el cotejo con los tiempos de retención de los estándares correspondientes.

8. Resultados y Discusión

8.1 Preparación del MAB

8.1.1. Preparación de 2-metilacetanilida.

El producto de esta reacción no se aisló, ya que esta reacción se utilizó para proteger la amina de la o-toluidina y el medio de reacción utilizado para la nitración de este compuesto es el mismo, además, el aislar y purificar el producto causaría una disminución en el rendimiento del proceso y gasto innecesario de reactivos.

8.1.2. Preparación de 6-metil-2-nitroacetanilida (2).

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, en estas condiciones la reacción no se llevó a cabo, ya que se 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.
Con base a la o-toluidina se obtuvieron los espectros de ^{1}H y ^{13}C de RMN.

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.22 ppm (3H, s), 2.32 ppm (3 H, s), 7.27 ppm (1 H, t, *J*= 8 Hz), 7.82 ppm (1 H, d, *J*= 8 Hz), 8.06 ppm (1H, d, *J*= 8 Hz).
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 hidrógenos y se asignó al metilo unido al carbonilo. La señal en 7.27 ppm se asignó al hidrógeno 4 mientras que las señales en 7.82 ppm y 8.06 ppm se asignaron a los hidrógenos 5 y 3 respectivamente.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 18.9 ppm, 23.7 ppm, 120.9 ppm, 122.5 ppm, 125.3 ppm, 126.1 ppm, 129.3 ppm, 135.8 ppm, 168.0 ppm.

La señal de 18.9 ppm se asignó al metilo unido al anillo aromático. La señal de 23.7 ppm se asignó al carbono del metilo de la acetamida. La señales de 120.9 ppm, 122.5 ppm, 125.3 ppm, 126.1 ppm, 129.3 ppm y 135.8 ppm corresponden a los carbonos del anillo aromático en tanto que la señal de 168.0 se asignó al carbonilo.

8.1.3. Preparación de la 6-metil-2-nitroanilina (3).

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

^{1}HRMN (400 MHz $CDCl_3$) δ = 2.23 ppm (3H, s), 6.62 ppm (1 H, d, *J*= 8.8 Hz), 6.64 ppm (1 H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.23 ppm (1H, t, *J*= 8.8 Hz).

La señal de 2.23 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 hidrógeno vecino, esta señal corresponde para un hidrógeno unido a anillo aromático, y se asignó al hidrógeno 5. La señal de 6.72 ppm es un doblete que integra para un hidrógeno y se asignó al hidrógeno 3 del compuesto. La señal de 7.23 ppm es un tríplete que integra para un protón, lo que indica que tiene dos hidrógenos vecinos y se le asignó al hidrógeno 4 del compuesto.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 17.8 ppm, 116.0 ppm, 124.5 ppm, 127.0 ppm, 132.5 ppm, 136.7 ppm, 145.3 ppm.

El espectro confirma la existencia de un compuesto de 7 carbonos. La señal de 17.8 ppm corresponde al metilo unido al anillo aromático. La señal en 116.0 ppm corresponde al carbono ipso que está unido al metilo del compuesto, la señal que se encuentra en 124.5 ppm se le asigna al carbono 4 de la estructura, mientras que el carbono 5 presenta una señal en 127.0 ppm. La señal de 136.7 ppm corresponde al carbono 3 debido a su cercanía con el grupo nitro. La señal de 132.5 ppm se le asignó al carbono ipso unido al nitrógeno de la amina en este

carbono. La señal de 145.3 ppm se le asignó al carbono 2 debido a su unión del grupo nitro.

8.1.4. Preparación del 6-metil-2-nitroyodobenceno (4).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.56 ppm (3H, s), 6.62 ppm (1 H, t, *J*= 8 Hz), 7.33 ppm (1 H, d, *J*= 8 Hz), 7.43 ppm (1 H, d, *J*= 8 Hz).

La señal de 2.56 ppm, integra para tres hidrógenos, lo cual corresponde al metilo unido al anillo aromático. La señal en 6.62 ppm, corresponde a un hidrógeno 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 para un hidrógeno unido a anillo aromático, el cual se asignó al hidrógeno 3. La señal de 7.43 ppm es un doblete que integra para un hidrógeno y se asignó al hidrógeno 3 del compuesto.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 29.5 ppm, 92.3 ppm, 121.9 ppm, 128.8 ppm, 132.8 ppm, 146.0 ppm, 155.2 ppm.

La señal de 29.5 ppm se asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 92.3 ppm se asignó al carbono ipso unido al metilo. La señal de 121.9 ppm corresponde al carbono 5 del anillo aromatico.la señal de 128.8 se debe al carbono 4 del anillo. La señal de 132.8 ppm se le asignó al carbono 3, mientras que la señal de 146.0 ppm se le asignó al carbono 1 debido a su unión con el yodo. La señal de 155.2 ppm se le asignó al carbono 2 por estar unido al grupo nitro.

8.1.5. Preparación del 6,6'-dimetil-2,2'-dinitrodifenilo (5).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.98 ppm (3H, s), 6.62 ppm (1 H, t, *J*= 8.4 Hz), 7.26 ppm (1 H, d, *J*= 8 Hz), 7.97 ppm (1 H, d, *J*= 8.4 Hz).

La señal de 1.98 ppm, se asignó a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal en 6.62 ppm, se asignó a un hidrógeno unido a un anillo

aromático. La señal de 7.26 ppm, es un doblete, esta señal corresponde para un hidrógeno unido a anillo aromático, el cual se asignó al hidrógeno 5. La señal de 7.97 ppm integra para un hidrógeno y se asignó al hidrógeno unido al carbono 3 del compuesto.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.9 ppm, 122.9 ppm, 129.8 ppm, 132.1 ppm, 135.9 ppm, 139.6 ppm, 149.5 ppm.
La señal de 19.9 ppm se asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 149.5 ppm se asignó al carbono atropizomérico y la señal de 139.6 ppm se asignó al carbono 2 que está unido al grupo nitro.

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

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

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.91 ppm (3H, s), 3.37 ppm (2 H, s), 6.68 ppm (1 H, d), 6.71 ppm (1 H, d), 7.06 ppm (1 H, t).
La señal de 1.91 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. La señal de 6.68 ppm corresponde a los hidrógenos unidos a los carbonos 5y 5'. Las señal de 6.71 ppm corresponde a los hidrógenos de los carbonos 3 y 3' del anillo aromático mientras que la señal de 7.06 ppm a los hidrógenos 4y 4'.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.7 ppm, 114.1 ppm, 120.8 ppm, 123.7 ppm, 12.12 ppm, 138.3 ppm, 145.6 ppm.
La señal de 19.7 ppm se asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 138.3 ppm se asignó al carbono 6 y 6´ que están unidos a un metilo. La señal de 120.8 ppm se asigna a los carbonos 5 y 5' en tanto que la señal en 114.1 ppm corresponde a los carbonos 3 y 3' y la señal de 129.1 a los carbonos 4 y 4'.

La señal de 145.6 ppm se asignó al carbono donde se une el grupo nitro. La señal de 123.7 ppm se asignó al carbono atropizomérico.

8.1.7. Separación del isómero. (*S*)-2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB) (7,8).

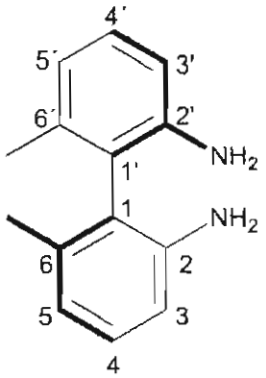


Figura 11. Estructura de (*S*)- 2,2'-diamino-6,6'-dimetildifenilo (MAB).

Se obtuvo un sólido blanco con un punto de fusión de 155-156 °C (Lit.: 156-157 °C) y un rendimiento del 32%. Del producto de la resolución se obtuvo una lectura de rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = -36$ (C= 1% p/v, $CHCl_3$). (Lit.: $[\alpha]_D^{20} = -36$)

8.2 Halogenación del MAB

8.2.1. Preparación del (*S*)-6.6'-dimetil-2,2'-diacetamidodifenilo (9).

^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.84 ppm (3H, s), 1.89 ppm (3 H, s), 6.81 ppm (1 H, s), 7.15 ppm (1 H, d, *J*= 8 Hz), 7.35 ppm (1H, t, *J*= 8 Hz), 8.03 ppm (1H, d, *J*= 8 Hz).

La señal de 1.84 ppm integra para tres protones y se asignó a los hidrógenos del metilo unido al anillo aromático. La señal de 1.89 ppm se asignó a los hidrógenos del metilo unido al carbonilo. La señal de 6.81 ppm se asignó al hidrógeno unido al

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

nitrógeno. Las señales de 7.15 ppm, 7.35 ppm y 8.03 ppm, se asignaron a los hidrógenos de la estructura aromática.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.9 ppm, 22.8 ppm, 124.8 ppm, 127.7 ppm, 129.00 ppm, 134.0 ppm, 136.4 ppm, 138.5 ppm, 172.1 ppm.
La señal de 19.9 ppm se asignó al metilo unido al anillo aromático. La señal de 22.8 ppm se asignó al carbono del metilo de la acetamida. La señal de 172.1 ppm se asignó al carbono del carbonilo. Las señales de 124.8 ppm, 127.7 ppm, 129.00 ppm, 134.0 ppm 136.4 ppm y 138.5 ppm se asignaron a los carbonos del anillo aromático.

8.2.2. Preparación del (*S*)-5-5'-3-3'-tetrabromo-6-metil-2-2'diacetamidodifenilo (10).

^{1}HRMN (400 MHz $CDCl_3$) δ =1.57 ppm (1H,s), 1.98 ppm (1H,s), 3.90 ppm (1H,s), 7.68 ppm (1H,s), 7.26 ppm (señal del $CDCl_3$)
El singulete de 1.57 ppm corresponde al metilo unido al anillo aromático e integra para 3 H, la señal de 1.98 ppm se debe al metilo de la protección de la amina, señal que corresponde a otros 3 H por la integración, la señal de 3.90 ppm que corresponde a un hidrógeno unido a nitrógeno señal que integra para 1H, Finalmente la señal de 7.68 corresponde a un hidrógeno unido al anillo aromático el cual no tiene hidrógenos vecinos e integra para 1 H.

^{13}CRMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ = 19.6 ppm, 69.7 ppm, 106.7 ppm, 112.7 ppm, 122.8 ppm, 134.8 ppm, 136.1 ppm, 140.8 ppm, 188.9 ppm.
La señal que aparece en 19.6 ppm corresponde a un metilo unido a un anillo aromático, la señal de 69.7 ppm se debe a un carbono Sp3 unido a un grupo carbonilo, la señal de 106.7 ppm corresponde a los carbonos atropizoméricos de la estructura del bifenilo, la señal de 112.7 ppm corresponde al carbono 4 y 4' del bifenilo, la señal de 122.8 ppm es el carbono del esqueleto aromático unido al nitrógeno de la amida, la señal de 134.8 ppm corresponde al carbono 6 y 6' del

compuesto, carbono que esta substituido por los metilos, la señal de 136.1 ppm corresponde a los carbonos 3 y 3' substituido por bromo, esto debido al efecto protector de la amida en tanto que la señal de 140.8 ppm, corresponde a los carbonos 5 y 5' igualmente substituidos por bromos pero vecinos a un grupo metilo que tiene un efecto protector más débil que la amida. Por último la señal de 188.9 ppm corresponde al carbonilo de una amida.

8.2.3. Preparación del (*R*)-6-bromometilen-6-metil-2-2'-diacetamidodifenilo (14).

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

^{1}HRMN (400 MHz CD_3OD) 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, *J*= 8.4 Hz), 6.84 ppm (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.15 ppm (1H, t, *J*= 8.4 Hz), 7.37 ppm (1H, t, *J*= 8.4 Hz), 7.62 ppm (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.85 ppm (1H, d, *J*= 8.4 Hz).

La señal de 1.90 ppm integra para tres hidrógenos, que se asignaron al metilo unido al anillo aromático. La señal de 1.94 ppm integra para seis hidrógenos, 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 hidrógenos y se le asignó al metileno unido al bromo y al anillo aromático. La señal 2.76 ppm se asignó al hidrógeno 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 hidrógenos unidos a los anillos aromáticos.

^{13}CRMN (100MHz, CD_3OD) δ = 19.6 ppm, 20.1 ppm, 24.2 ppm, 120.1 ppm, 120.89 ppm, 122.4 ppm, 126.5 ppm, 128.3 ppm, 129.1 ppm, 135.1 ppm, 136.9 ppm, 137.1 ppm, 168.9 ppm.

La señal de 19.6 ppm, se le asignó al carbono del metilo unido al anillo aromático. La señal de 20.1 ppm se asignó al carbono del metilo unido al carbonilo de la amida. La señal de 24.2 ppm se asignó al carbono del metilo unido al bromo. La señal de 168.9 ppm se asignó al carbono del carbonilo de la amida. Las señales

de 120.1 ppm, 120.8 ppm, 122.4 ppm, 126.5 ppm, 128.3 ppm, 129.1 ppm, 135.1 ppm, 136.9 ppm y 137.1 ppm se asignaron a los carbonos de los anillos aromáticos.

8.3. Preparación del complejo organometálico con Ru

Esta operación se realiza *in situ*, por lo que no se determinó la espectroscopía de estos compuestos (Figura 12).

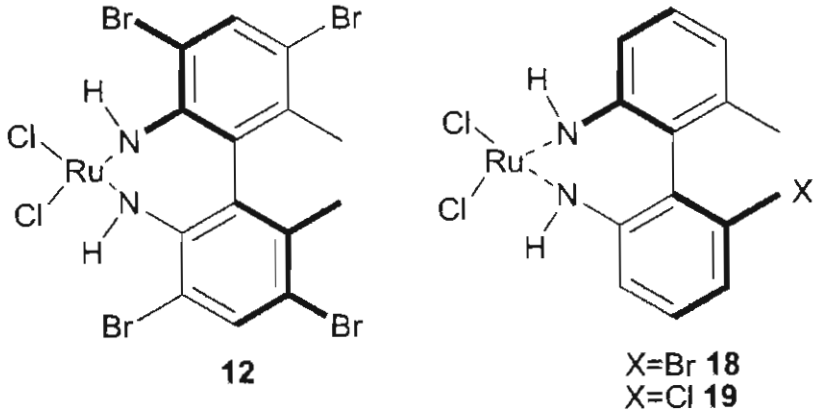


Figura 12. Estructura de ambos complejos coordinados con Ru

8.4. Hidrogenación de sustratos proquirales

8.4.1. Hidrogenación de sustratos proquirales utilizando el MAB tetra Bromado en los anillos aromáticos (12).

Al realizar la halogenación del MAB, como se mencionó en la metodología, se utilizó un exceso del 30% de Br_2, posterior a la reacción solamente fue posible separar dos compuestos por cromatografía en columna, eluída con hexano y acetato de etilo para incrementar la polaridad, posteriormente se realizó la identificación por RMN de estos dos materiales los cuales fueron identificados como materia prima y el compuesto bromado en las posiciones 3,3', 5,5'.

Este resultado se puede explicar considerando la alta reactividad del bromo elemental frente a sistemas aromáticos activados por la presencia de grupos funcionales orientadores *orto – para*.

Finalmente no se obtuvo el compuesto totalmente substituido por bromo por ser la posición 4,4' la posición *meta* con respecto a ambos grupos funcionales orientadores *orto – para* y el posible papel que pudiera jugar el impedimento estérico en esta posición.

El efecto electroatractor del bromo en la molécula, provoca una disminución en la disponibilidad de electrones "π" que es compensada por el par electrónico de la amina situación que provoca que, el mismo se encuentre más cercano al núcleo de nitrógeno en comparación del compuesto que no presenta estas substituciones electroatractoras (Grein, 2002)

Se probó el catalizador MAB- 5-5'-3-3'-tetrabromo-Ru de forma homogénea en la reducción de ácido itacónico, ácido α-acetamidocinámico con diferentes condiciones de reacción (Tabla 1).

Como se puede observar en los ensayos 1 y 2, la conversión de ambos sustratos fue nula; las condiciones de reacción utilizadas en este experimento van desde la formación del complejo con Ru, el cual como ya se ha mencionado anteriormente se utiliza "*in situ*" y el tiempo de formación fue de 24 h observándose el cambio de color (café claro) característico en esta reacción. Se utilizaron por separado ambos sustratos proquirales, se presurizó el sistema a 56 psi con H_2 y se mantuvo en agitación durante 5 h. Posteriormente se realizó el análisis mediante un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de flama (FID).

Tabla 1. Condiciones de reacción 1, para la hidrogenación catalítica utilizando MAB- 5-5'-3-3'-tetrabromo-Ru

Ensayo	Formación de complejo organometálico (h)	Catalizador	Sustrato	Presión H_2 (psi)	Conversión (%)
1	24	12	Ácido α-acetamidocinámico (20)	56	0
2	24	12	Acido itacónico (22)	56	0
3	48	12	Ácido α-acetamidocinámico (20)	60	0
4	48	12	Acido itacónico (22)	60	0

Bajo estas condiciones no se encontró ningún compuesto diferente a la materia prima lo que indica que no hubo reacción.

Por otra parte, se llevo a cabo la hidrogenación de ambos sustratos bajo nuevas condiciones (ensayos 3 y 4), en las cuales se decidió aumentar el tiempo de la formación del catalizador de 24 a 48 h y elevar la presión del sistema a 60 psi, de igual forma se procedió al análisis cromatográfico el cual reveló que no se presentó la hidrogenación del sustrato.

En un tercer experimento, se aumentó el tiempo de formación del complejo organometálico de 48 a 72 h, además de la adición de trietilamina para dar mayor estabilidad y evitar la posible ruptura del complejo diamina-Rutenio;(Ohta, 1988) sin embargo al final del tiempo de hidrogenación se observó la presencia de un precipitado negro, lo que presumiblemente era el Ciclo Octadien Rutenio (CODRu) lo que significa que se rompió el complejo.

No obstante en un cuarto experimento (Tabla 2) el tiempo de formación del complejo para ambos ensayos fue de 48 h y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h previa a la hidrogenación y este calentamiento se mantiene constante durante la reacción.

Tabla 2. Condiciones de reacción 4, para la hidrogenación catalítica utilizando MAB- 5-5'-3-3'-tetrabromo-Ru

Ensayo	**Formación de complejo (h)**	**Condiciones**	**Cat.**	**Sustrato**	**Presión H_2 (psi)**	**Conversión (%)**	**e.e. (%)**
1	48h.	2 h Calentamiento 60°C	12	(20)	60	13	56
2	48h.	2 h Calentamiento 60°C	12	(22)	60	25	70

Después de 5 h en hidrogenación, se realizó el análisis cromatográfico obteniéndose un 13 % de conversión para el ácido α-acetamidocinámico y un 25 % para el ácido itacónico con excesos enantioméricos (e.e.) de 56 y 70 % respectivamente (Tabla 2).

8.4.2 Hidrogenación de sustratos proquirales utilizando el MAB Bromado y clorado en los metilos

Debido a las dificultades que presentó el catalizador Bromado en los anillos, desde la formación del complejo organometálico aunado a los bajos rendimientos en la hidrogenación de los diferentes sustratos, se decidió utilizar un nuevo compuesto basado en la estructura del MAB, halogenando, con cloro y bromo en lugar del anillo aromático, en los metilos.

Se probó el catalizador MAB-halogenado en los metilos, de forma homogénea en la reducción de ácido itacónico, ácido α-acetamidocinámico con diferentes condiciones de reacción.

En el primer experimento Tabla 3, utilizando el catalizador con cloro en su estructura en ambos sustratos proquirales (Ensayo 1 y 2) y bajo condiciones ya experimentadas como el tiempo de formación del complejo organometálico de 24 h, la presurización del sistema a 56 psi con H_2 y manteniendo en agitación durante 5 h, no hubo conversión.

En otro experimento (Ensayo 3) realizado con α-acetamidocinámico, empleando el mismo ligante, aumentando el tiempo de formación del complejo organometálico de 24 a 48 h. y aumentando la presión de H_2 a 60 psi no se obtuvo ningún resultado (Tabla 3).

Tabla 3. Experimentos con catalizador clorado

Ensayo	Formación de complejo organometálico (h)	Catalizador	Sustrato	Presión H_2 psi	Conversión (%)
1	24	19	20	56	0
2	24	19	22	56	0
3	48	19	20	60	0

Sin embargo en un tercer experimento, calentando a 60°C durante la formación del complejo, al cabo de 5 h de hidrogenación del ácido itacónico se obtuvo un 13 % de conversión y 73 % de e.e. (Tabla 4).

Tabla 4.Experimento 3 con catalizador clorado.

Formación de complejo organometálico (h)	Condiciones	Catalizador	Sustrato	Presión H_2 psi	Conversión (%)	e.e (%)
24	2 h Calentamiento previo 60°C	19	22	60	13%	73

Con base en la experiencia anterior, se utilizó el catalizador con bromo en su estructura en las siguientes condiciones de reacción: En el primer experimento se

utilizó el catalizador bromado con ambos sustratos, a temperatura ambiente y 60 psi de presión sin obtener conversión.

Un segundo experimento con este mismo ligante consistió en mantener la formación del complejo durante 48 h y calentar la reacción nuevamente a 60°C, presurizar el sistema a 60 psi y finalmente a las 5 h de hidrogenación, se obtuvieron 13 % y 42 % de conversión y 74 % y 87 % de e.e., para el ácido α-acetamidocinámico y ácido itacónico respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados del experimento con catalizador bromado en ambos sustratos proquirales.

Tiempo de Formación de complejo organometálico (h)	Condiciones	Catalizador	Sustrato	Presión H_2 psi	Conversión %	e.e. (%)
48	2 h Calentamiento 60°C	18	20	60	13 %	74
48	2 h Calentamiento 60°	18	22	60	42 %	87

En las diferentes condiciones de reacción utilizadas cabe destacar que el calentamiento de la reacción juega un papel importante en la formación del complejo. Lo cual se ve reflejado directamente en su actividad, a diferencia del catalizador descrito por Pérez y col.

Los resultados obtenidos con el catalizador modificado, revelan que la presencia de los halógenos disminuyen considerablemente la velocidad de formación y la actividad del catalizador en comparación al 6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo, donde

el complejo se forma en 24 h de agitación a temperatura ambiente y las conversiones alcanzadas son cercanas al 100% con excesos enantioméricos superiores al 97 %.

Estos resultados se pueden explicar por una baja eficiencia en la formación del complejo y por ello no se obtuvo la relación molar mínima necesaria para llevar a cabo la hidrogenación, (40 a 1) como consecuencia de valores de número de repetición (TON) y frecuencia de repetición (TOF) son bajos, provocando que el proceso sea ineficiente.

Finalmente, las modificaciones de las condiciones de reacción permitieron lograr la formación del catalizador y por lo tanto la hidrogenación de los sustratos, evidencia de esta formación es la obtención de un pequeño porcentaje de conversión y un pequeño exceso enantiomérico, sin embargo no se pudieron obtener los porcentajes de conversión equiparables al complejo organometálico sin halógeno en su estructura, en consecuencia una posibilidad sería variar las condiciones de reacción a fin de encontrar las óptimas para lograr un catalizador con mejor actividad.

9. CONCLUSIONES

Se obtuvieron tres derivados con halógeno en la estructura del 6,6'-dimetil-2,2'-diaminodifenilo, la espectroscopía confirma la presencia de cloro ó bromo en llas siguientes posiciones; en los anillos aromáticos se obtuvo el compuesto bromado en las posiciones 5-5'-3-3'. En tanto que en los metilos, los compuestos obtenidos fueron el 6-bromometilen-6'-metil-2,2'-diacetamidodifenilo y 6-clorometilen-6'-metil-2,2'-diacetamidodifenilo con estos resultados podemos decir que las reacciones planteadas para la modificación estructural del MAB fueron un éxito.

Sin embargo cuando se intentó obtener el compuesto de coordinación, este se formó lentamente y fue necesario modificar las condiciones de reacción, aumentando la temperatura y tiempo de agitación, para poder obtener de forma parcial el compuesto organometálico, lo que dió como resultado un proceso más lento que el presentado para el MAB.

Estos resultados indican que el catalizador obtenido en este trabajo presenta una capacidad menor en comparación al MAB, sin embargo abre la posibilidad de continuar la investigación sobre estas modificaciones estructurales, buscando cambios en las condiciones de reacción para la obtención del complejo, así como en la reacción de reducción, modificando las relaciones molares, con el objeto de mejorar los valores de TON, TOF, porcentaje de conversión y porcentaje de exceso enantiomérico.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Arnold, D.; Drover, J. C. G.; Vederas, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109*, 4649.
- Bayón J. C. Fundamentos y aplicaciones de la catálisis homogénea. Oro, L.A.; Sola, E. (eds.). Reproducciones S. A. Zaragoza (2000).
- Blaser, H. U., *Applied Catalysis A*, 221: 119, (2001).
- Blumenstein J.J. Chiral Drugs: regulatory aspects In Chirality in Intdustry II. (1997) John Wiley & Sons, England.
- Cahn R. S.; Ingold C. K.; Prelog V.; The specification of asymmetric configuration inorganic chemistry. *Experienta*. 12: 81, (1956).
- Carlin, R. G.; Foltz, G, E.; *J. Am. Chem, Soc.*, 80: 1997, (1956).
- Dang, T.P.; Kagan, H.B.; *J. Chem. Soc., Chem Comm.* 481, (1971).
- Davies N. M.; Teng XV. Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice. Implication for psychiatry. Advances in Pharmacy, 1(3): 242 (2003).
- Doering, W. R., Young, W., *J. Am. Chem. Soc.*, 72: 631, (1950).
- Eliel, E. L.; Wilen, S. J.; Mander, L. N.; Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley: New York, (1994); pp 1119.
- Fischer, E. *Ber.*, 27, 3231, (1894).
- Grein, F.; Twist angles and rotational energy barriers of biphenyl and substituted biphenyls. *J. Phys. Chem. A*, 106: 3823, (2002).
- Hanson, J. R.; An Introduction to Biotransformations in Organic Chemistry. Oxford University Press, USA. (1998).
- Held, M.; Schmid, A.; Van Beilen, J. B.; Witholt, B. Biocatalysis. Biological systems for the production of chemicals. *Pure Appl. Chem.* 72: 1337, (2000).
- Horner, L., Winkler, A., Rapp, A., Mentrup, A., Hoffman, A. *Tetrahedron Lett.* 161, (1961).
- Howard, J. C.; *Org. Synth., Coll.* Vol. IV, 42, (1963).

- Jackman, L. M., Mills, J. A., Shannon, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 72: 4818, (1950)
- Juaristi, E.; Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis, Wiley Interscience Publication, New York, (1991).
- Knowles, W. S.; Sabacky M. J.; Vineyard B. D.; *Chem. Eng. News*, 50, 4 (1972).
- Knowles, W. S.; Asymmetric Hydrogenations (Nobel Lecture) *Chem. Int.* Ed. 41: 1998, (2002).
- Liese, A.; Filho, M. V.; Production of fine chemicals using biocatalysis. *Curr. Opin. Biotechnol.* 10: 595 (1999).
- McCarthy, M.; Guiry P.; *Tetrahedron,* 57: 3809, (2001).
- Miyashita, A.; Yasuda, A.; Tayaka, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Shouchi, T.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc*, 102: 7932, (1980).
- Morrison J. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, 93: 1301, (1971).
- Morrison, T. R.; Boyd, N. R.; Química orgánica, 5° edición, Ed. Adiison-Wesley Iberoamericana., U.S.A (1987) pp.139
- Nishibayashi, Y. J., Sing, D., Segawa, K., Fukuzawa, S., Uemura, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1375, (1994).
- Noyori, R. Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture) *Chem. Int.* Ed. 41: 2008, (2002).
- O' Connor, M.J., Ernest, R.E., *J.Am.Chem.Soc.*, 90, 4561, (1968)
- Osborn, J. A.; Jardine, F. J.; Young, J. F.; Wilkinson G. *J.; Chem. Soc., [A].* 1711, (1966)
- Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura M.; *J. Org. Chem.*, 52, 3174, (1987).
- Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R.; *Inorg. Chem., 27(3),* 566, (1988).
- Pham-Huy C.; Galons H.; Voisin J.; Zhu J.; In vitro and in vivo immunosuppressive potential of thalidomide and its derivative, Nhydroxythalidomide, alone and in combination with cyclosporin A. *International Journal of Immunopharmacology,* 19(5): 289, (1997).
- Pham-Huy C.; Nguyen L. A.; He H.; Chiral Drugs An Overview. *International Journal of Biomedical Science* 2(2): 85, (2006).

- Pérez, C.; Pérez, S.; Fuentes, G.; Corma, A.; *Journal of molecular Catalysis*, 197: 275, (2003).
- Pérez G. C., Tesis de Doctorado, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, D.F., (2003)
- Pollack, S. J.; Jacobs, J. W.; Schulz, P. G. *Science. 234*, 1570, (1986).
- Ricci, J. E.; Mislow, K.; *J.Am. Chem. Soc.*, 80, 476, (1958).
- Stephenson G. R.; Advanced Asymetric Synthesis, Champ & Hall, London (1996)
- Tramontano, A.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *Science*, *234*, 1566, (1986).
- Thomas, S. M.; Di Cosimo, R.; Nagarajan, V.; Biocatalysis: applications and potentials for the chemical industry. *Trends in Biotechnol.* 20: 238, (2002).
- U.S. Food and Drug Administration. *Chirality*, 4:338, (1992).
- Uehara, A.; Kubota, T.;Tsuchita,; *Chemistry letters,* 441- 444, (1983)