



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"REACCIONES ASIMETRICAS CATALIZADAS POR Ir(II) y  
Pd(II) CON LIGANTES DITIOETER QUIRALES"

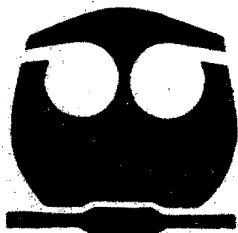
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

JORGE ALBERTO ACOSTA RAMIREZ



MEXICO D.F.



2003

EXAMENES PROFESIONALES  
FACULTAD DE QUIMICA

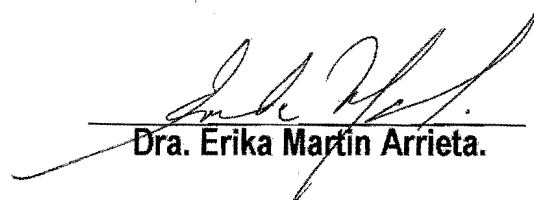
**Jurado asignado:**

<b>Presidente</b>	<b>Profr. Hugo Torrens Miquel</b>
<b>Vocal</b>	<b>Profra. Laura María Gasque Silva</b>
<b>Secretario</b>	<b>Profra. Erika Martin Arrieta</b>
<b>1er. Suplente</b>	<b>Profra. Silvia Elena Castillo Blum</b>
<b>2o. Suplente</b>	<b>Profra. Leticia Flores Santos</b>

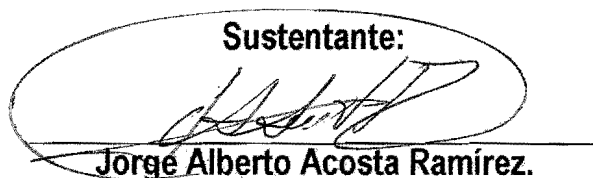
**Sitio donde se desarrolló el tema:**

**Lab. 217, Departamento de Química Inorgánica. División de estudios de posgrado.  
Facultad de Química, UNAM.**

**Asesora del tema:**

  
**Dra. Erika Martin Arrieta.**

**Sustentante:**

  
**Jorge Alberto Acosta Ramirez.**

---

Parte de los resultados de este trabajo, fueron presentados en los siguientes foros:

13th Internacional Symposium on Homogeneous Catálisis, Tarragona, España en septiembre del 2002.

4º Taller de Química, "Jóvenes en la Investigación", en octubre del 2002.

---

---

## GRACIAS:

A la Facultad de Química de la UNAM, por estos cinco años invertidos en mi educación profesional.

A las instituciones que se encargaron de otorgar el financiamiento para realizar este trabajo: al CONACyT (Proyecto 34982-E) y DGAPA, UNAM (Proyecto IN202902-3), así como por las becas que se me fueron otorgadas durante el desarrollo de mi tesis.

Al H. Jurado, por sus comentarios acerca del trabajo.

Al grupo de la Dra. Anna Masdeu de la Universitat Rovira i Virgili de Tarragona, España, por su apoyo en la evaluación catalítica en los estudios de hidrogenación asimétrica.

Al grupo de la Dra. Montserrat Gómez de la Universitat de Barcelona, España, y en especial a la Q. Paula Ximena García Reynaldos, por su apoyo en la evaluación catalítica en los estudios de alquilación alílica asimétrica.

Al personal de la USAI, FQ, por las facilidades para la obtención de los espectros que sirvieron para caracterizar los compuestos sintetizados en este trabajo.

Al Subprograma 121 de la Facultad de Química de la UNAM, y en especial a los Dres. Laura Gasque, Erika Martín y Plinio Sosa, por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos durante mi formación como profesor. También, quiero agradecer a todos los alumnos que confiaron en mí durante ese tiempo.

A la Asociación de Químicos e Ingenieros Químicos, por la beca que se me otorgó durante mis estudios de licenciatura.

A mi segunda familia durante este tiempo en el departamento de Química Orgánica: Paola, Edgar V., Paula, Leticia, Lino, Edgar M, Ruy y Erika, ya que de alguna u otra manera me han apoyado durante este tiempo.

A la Dra. Erika Martín, por confiar en mí para llevar a cabo con éxito de esta tesis.

Al Dr. Alejandro Baeza, que se encargó de iniciar esta aventura que es la investigación.

A mi familia, principalmente a mi mamá y hermana, que me han apoyado en todas las decisiones a lo largo de mi vida.

A Dios, por haberme dado la oportunidad de llegar hasta este punto de mi vida, y hacerme sentir orgullosos de lo que soy.

---

**Dedicada a:**

Mi mami, ya que sin ella, tal vez no hubiera llegado hasta este momento. Gracias por estar siempre al lado de mi hermanita y mío, como un ángel de la guarda. Prometo no defraudarte nunca.

Mi hermanita Eli, por haberme hecho más fácil la vida en la Facultad y en todo el tiempo que hemos compartido juntos. Gracias por ser como mi otro yo, y estar siempre a mi lado, también prometo no defraudarte nunca.

A mi papá, que a pesar de que ya no está con nosotros, se que estaría orgulloso de sus hijos.

A dos viejitos que han dejado un gran vacío en mi familia: A mi abuelito Jorge que ayudó en parte a lograr la persona que hoy soy, y a mi abuelita Cristina, a la que todavía no me acostumbro que no esté consintiendo a sus nietos. Los extraño muchísimo.

A mis hermanos Tania Iliana, Viridiana y Alejandro, con los que he compartido buenos y malos momentos. Gracias por estar siempre conmigo, ya sea cerca o lejos de mí. También a mis hermanos postizos: Jorge, Diego, Lulú y David, los quiero un chorro.

A mis tíos Arturo, Bety y Silvia y Enrique, que junto con mi mamá me han apoyado en distintas etapas de mi vida.

A mis cuates del Laboratorio 217 y anexos: Eri, Pollo, Cheché, Pau, Lety, J. J., Eli, Edgar, Lino, Edgar y Ruy, que han estado conmigo en la buenas y las malas y compartir la vida en este rincón de la Facultad. También a mis cuates del departamento: Angel, Cristina, Toño, Norma, Laura, Hugo, Rossana. Todos en conjunto, hacen que la química no nada más sea algo que involucra la formación y ruptura de enlaces y algo complejo, sino una palabra que involucra sobre todo AMISTAD.

A todos los amigos que hice durante los cinco años que pasé en esta hermosa Facultad: Citlali, Jorge, Pancho, Luz, todos los Victors, Uriel, Lili, Jenny, Samia, Benjamín, Cristina, Alejandro, Eli, Alejandra, Poncho.

Y por qué no, a mi mismo, que he sudado la gota gorda para lograr sacar mis estudios y esta tesis.

---

## Abreviaturas y símbolos

*	Centro estereogénico
L	Ligante
L*	Ligante quiral
ee	exceso enantiomérico <sup>1</sup> $\%ee(R) = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100$
Nu	Nucleófilo
COD	1,5-ciclooctadieno
IR	Infrarrojo
IE	Impacto electrónico
FAB+	Fast Atom Bombardment
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ppm	Partes por millón
$^nJ_{xy}$	Constante de acoplamiento entre los núcleos X y Y
COSY	Correlation Spectroscopy
$\Delta\delta_{CT}$	Diferencia de desplazamientos químicos de los carbonos alílicos terminales
BINAP	(S,S)-2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-6,6'-dimetil-1,1'-bifenil
DIPAMP	(R,R)-1,2-bis[(o-metoxifenil)-fenilfosfino]etano
CHIRAPHOS	(S,S)-2,3-bis(difenilfosfino)butano
DIOP	(R,R)-2,2-O-isopropiliden-2,2-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)-butano
DEGUPHOS	N-bencil-(3S,4S)-3,4-bis(difenilfosfino)pirrolidina
BPE	1,2-bis(fosfolano)etano

---

<sup>1</sup> El %ee(S) se calcula intercambiando S por R en la fórmula mostrada, y el ee expresa la proporción de un isómero en una mezcla.

---

BPE 1,2-*bis*(fosfolano)etano  
DuPHOS 1,2-*bis*(fosfolano)benceno  
DIOSR (-)2,2-dimetil-4,5-bis(alquilsulfanilmetil)1,3-dioxolano  
DegusR N-bencil-(3*R*,4*R*)-3,4-*di*(tioalquil)pirrolidina

## Índice

Abreviaturas	
1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 ¿Por qué reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición?	5
2.2 Conceptos generales sobre catálisis	6
2.2.1 Catálisis asimétrica	7
2.3 Hidrogenación asimétrica de olefinas	10
2.3.1 Los sistemas catalíticos empleados en hidrogenación asimétrica de enlaces C=C	13
2.4 Alquilación alílica asimétrica	18
2.4.1 Los sistemas catalíticos empleados en alquilación alílica asimétrica	21
3 Objetivos y planteamiento del problema	26
4 Resultados y discusión	30
4.1 Síntesis y caracterización de los ligantes ditióéter quirales	31
4.1.1 Síntesis y caracterización de la dicetona (I)	32
4.1.1.1 Espectroscopia de infrarrojo	33
4.1.1.2 Espectrometría de masas	33
4.1.1.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	34
4.1.2 Síntesis y caracterización del diol (II)	35
4.1.2.1 Espectroscopia de infrarrojo	35
4.1.2.2 Espectrometría de masas	36
4.1.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	37
4.1.3 Síntesis y caracterización del ditriflato (III)	38
4.1.3.1 Espectroscopia de infrarrojo	38
4.1.3.2 Espectrometría de masas	38
4.1.3.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	39
4.1.4 Síntesis y caracterización de los ditióéteres	41
4.1.4.1 <i>Ditióéter Degus-2-naftilo (IV)</i>	41
4.1.4.1.1 Espectroscopia de infrarrojo	41
4.1.4.1.2 Espectrometría de masas	42
4.1.4.1.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	44
4.1.4.2 <i>Ditióéter Degus-o-tertbutilfenilo (V)</i>	45
4.1.4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo	45
4.1.4.2.2 Espectrometría de masas	46
4.1.4.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	48
4.2 Síntesis y caracterización de los compuestos organometálicos de Iridio(I) y Paladio (II)	50
4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo	51
4.2.2 Espectrometría de masas	52
4.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	56
4.2.3.1 <i>Compuestos diolefinicos de iridio (I)</i>	58
4.2.3.1.1 Complejo [Ir(COD)(Degus-2-naftilo)]BF <sub>4</sub> (VIII)	59
4.2.3.1.2 Complejo [Ir(COD)(Degus-o-tertbutilfenilo)]BF <sub>4</sub> (IX)	60
4.2.3.2 <i>Compuestos alílicos de paladio (II)</i>	62
4.2.3.2.1 Complejo [Pd( $\eta^3$ - $\phi$ C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> $\phi$ )(Degus-2-naftilo)]PF <sub>6</sub> (XI)	62
4.2.3.2.2 Complejo [Pd( $\eta^3$ - $\phi$ C <sub>3</sub> H <sub>3</sub> $\phi$ )(Degus-o-tertbutilfenilo)]PF <sub>6</sub> (XII)	67



4.3 Reacciones asimétricas catalizadas por Ir(I) y Pd(II) con ligantes ditioéter quirales	70
4.3.1 Hidrogenación asimétrica de olefinas proquirales	70
4.3.2 Alquilación alílica asimétrica	72
5 Conclusiones	76
6 Parte Experimental	79
6.1 Disolventes. Secado y purificación	81
6.1.1 Éter etílico	81
6.1.2 Tetrahidrofurano	81
6.1.3 Tolueno	81
6.1.4 Diclorometano	81
6.1.5 Cloroformo	82
6.1.6 Piridina	82
6.1.7 Etanol	82
6.1.8 Metanol	82
6.2 Síntesis de los ligantes ditioéter quirales	83
6.2.1 Síntesis de la dicitona I, N-bencil-(3R, 4R)-3,4-dihidroxipirrolidindiona	83
6.2.2 Síntesis del diol II, N-bencil-(3S, 4S)-3,4-dihidroxipirrolidina	83
6.2.3 Síntesis del ditriflato III, N-bencil-(3S, 4S)-3,4-bis(trifluorometansulfonato)pirrolidina	84
6.2.4 Síntesis del ditioéter IV, Degus-2-naftilo, N-bencil-(3R, 4R)-3,4-di(2'-tionaftil)pirrolidina	85
6.2.5 Síntesis del ditioéter V, Degus- <i>o</i> - <i>tert</i> butilfenilo, N-bencil-(3R, 4R)-3,4-di( <i>orto-tert</i> butilfenil)pirrolidina	86
6.3 Síntesis de los compuestos organometálicos de Ir(I) y Pd(II)	87
6.3.1 Síntesis de los complejos catiónicos de Ir(I) con ligantes ditioéter quirales	87
6.3.1.1 Síntesis de los precursores organometálicos de Iridio: $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})_2]$ , di- $\mu$ -cloro-bis(cicloocta-1,5-dieno)-diiridio(I) y $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ , tetrafluoroborato de <i>biscicloocta</i> -1,5-dieno iridio(I)	87
6.3.1.2 Síntesis del complejo VIII $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-2naftilo})]\text{BF}_4$	88
6.3.1.3 Síntesis del complejo IX $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})]\text{BF}_4$	89
6.3.2 Síntesis de los complejos catiónicos de Pd(II) con ligantes ditioéter quirales	89
6.3.2.1 Síntesis del precursor organometálico $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})((\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\phi_2))_2]$ , $\mu$ -dicloro-bis( $\eta^3$ -1,3-difenilalilo)dipaladio(II)	89
6.3.2.2 Síntesis del complejo XI $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\phi_2)(\text{Degus-2-naftilo})]\text{PF}_6$	90
6.3.2.3 Síntesis del complejo XII $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\phi_2)(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})]\text{PF}_6$	91
6.4 Reacciones asimétricas catalizadas por Ir(I) y Pd(II) y ligantes ditioéter quirales	92
6.4.1 Hidrogenación asimétrica de olefinas proquirales	92
6.4.2 Alquilación alílica asimétrica	93
7 Referencias bibliográficas	94
8 Apéndice	98

---

# *1. Introducción*

---

### 1. Introducción.

Cuando un estudiante en sus primeros cursos de química orgánica comienza a incursionar en los terrenos de la estereoquímica y empieza a estudiar conceptos como centros estereogénicos, moléculas quirales, enantiómeros, entre otros, lo más seguro es que termine complicándose la vida, se aprenda esos términos de memoria y quizá llegue a decir "no sé para qué me enseñan esto", y de hecho, no se hace hincapié en la importancia que tienen las moléculas quirales, sobre todo en los aspectos biológicos.

Existen una gran cantidad de estudios enfocados en generar moléculas quirales, así como para la obtención de productos enantioméricamente puros, debido a que muchos de ellos presentan actividad biológica, y en los que sólo uno de los enantiómeros, el (*R*) o el (*S*) es el que va a tener dicha actividad biológica<sup>1</sup>.

Una manera de generar sólo uno de estos enantiómeros es el uso de reacciones asimétricas catalizadas por complejos de metales de transición<sup>2, 3</sup>, método ampliamente estudiado y que ha dado lugar a la generación de una infinidad de ligantes quirales que favorezcan la formación de complejos, los que después son aplicados en procesos catalíticos asimétricos.

Esta técnica es empleada por la compañía Monsanto desde los 70's para producir la L-DOPA<sup>4</sup>, fármaco que se emplea para tratar los síntomas del mal de Parkinson, lo que le valió a William S. Knowles ganar el premio Nobel de Química 2001.

A finales de la década de los 90's se comenzaron a realizar estudios catalíticos empleando ligantes ditioéter como inductores quirales en proceso como la hidrogenación asimétrica de olefinas y alquilación alílica asimétrica, obteniendo buenos resultados de actividad y selectividad cuando se utiliza un esqueleto rígido en el ligante quiral<sup>5</sup>.

Es por lo anterior que para tratar de contribuir un poco en este campo de la ciencia, se desarrolla la presente tesis generando dos nuevos ligantes ditioéter quirales conteniendo el esqueleto rígido DegusR<sup>6b</sup> donde R se trata de los grupos voluminosos 2-naftilo y *o*-*tert*-butilfenilo,

los cuales se emplearon para formar complejos de Ir(I) del tipo  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{DegusR})]\text{BF}_4$  y de Pd(II) del tipo  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi_2\text{C}_3\text{H}_3)(\text{DegusR})]\text{PF}_6$ . Finalmente los complejos de iridio fueron evaluados en la hidrogenación asimétrica de ácido itacónico y los de paladio en la alquilación alílica asimétrica de  $(\pm)$ 3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno, empleando dimetimalonato como nucleófilo, correlacionando aspectos estructurales y electrónicos con la actividad y selectividad de los sistemas catalíticos.

Al inicio del trabajo se presentan los antecedentes relacionados al tema, los cuales tratan aspectos como importancia de las moléculas quirales, así como distintas maneras de obtenerlas, entre las que destaca la catálisis asimétrica en fase homogénea, así como un resumen de los inicios y desarrollo de los dos procesos catalíticos asimétricos, de los cuales trata esta tesis: la hidrogenación asimétrica de enlaces C=C y la formación enantioselectiva de enlaces C-C.

Posteriormente se presenta una justificación de la investigación realizada y se plantean los objetivos del trabajo, para luego abordar el análisis y discusión de los resultados obtenidos durante la síntesis y caracterización de los dos nuevos ligantes ditioéter quirales y la formación de sus respectivos complejos organometálicos de iridio y paladio, así como de la evaluación catalítica de estos complejos en los dos procesos asimétricos antes mencionados, lo cual conduce a las conclusiones del presente trabajo.

Finalmente se presenta una descripción detallada de la parte experimental para la obtención de los ligantes y los compuestos organometálicos, así como de las reacciones catalíticas, monitoreadas por técnicas cromatográficas, anexando los datos espectroscópicos de infrarrojo, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de cada compuesto, así como un apéndice donde se conjuntan los espectros que ayudaron a caracterizar cada compuesto sintetizado.

---

## 2. *Antecedentes*

## 2. Antecedentes.

### 2.1 ¿Por qué reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición?

Dentro de la síntesis química, tanto a nivel industrial como de laboratorio, un aspecto de suma importancia es la obtención de productos en su forma enantioméricamente pura. Un enantiómero es aquel isómero cuya imagen especular de su estructura, no se puede superponer a sí misma, teniendo ambos isómeros las mismas propiedades físicas (como por ejemplo, puntos de fusión o ebullición); lo único que diferencia a estos isómeros es la dirección hacia la cual desvían la luz polarizada<sup>1</sup>.

Los compuestos enantioméricamente puros son de gran importancia y aplicación, siendo utilizados en fármacos, saborizantes, aditivos alimenticios, etc, debido a que los enantiómeros pueden exhibir comportamientos químicos distintos, en cuanto a actividad biológica se refiere. El isómero activo se conoce como eutómero, mientras que el inactivo, distómero, siendo incluso este último tóxico en algunos casos<sup>1, 7</sup>.

Algunos de los compuestos enantioméricamente puros de interés e importancia son (Fig. 2.1):

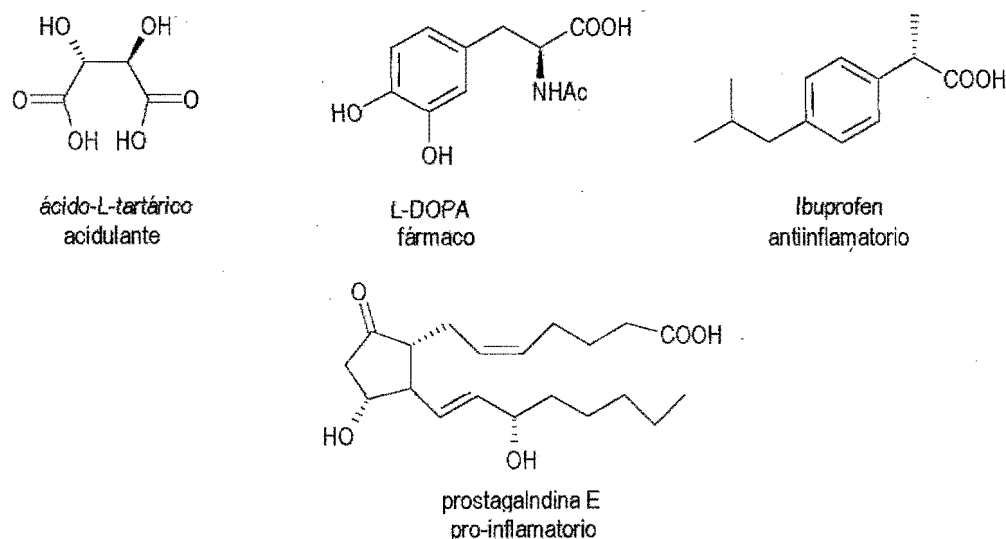


Fig. 2.1 Moléculas quirales importantes

Existen tres diferentes maneras de preparar este tipo de compuestos:

- ❖ *Resolución de mezclas racémicas*, la cual limita a obtener el 50% de rendimiento de cada enantiómero. No obstante, en muchos procesos industriales, todavía se emplea.
- ❖ *Síntesis asimétrica*, en la que se puede obtener solo el enantiómero deseado, lográndolo por medio de la derivatización con compuestos que contienen centros quirales.
- ❖ **Catálisis asimétrica**<sup>2</sup> con complejos de metales de transición, la que provee un método mas general y flexible, debido a que los centros metálicos tienen la capacidad de presentar distintas geometrías y acceder a diferentes estados de oxidación, así como formar y romper enlaces con relativa facilidad, lo que sirve como plantilla para que los ligantes, orgánicos e inorgánicos, interaccionen estereoespecífica y enantioselectivamente con el sustrato<sup>8</sup>. Ésta última aproximación tiene la ventaja de no generar subproductos, además de su alta eficiencia.

## 2.2 Conceptos generales sobre catálisis.

El término cinético catálisis se refiere a la modificación de la rapidez de una reacción termodinámicamente posible, mediante una sustancia llamada catalizador que se pone en una cantidad muchísimo menor que el sustrato, que no es ni reactivo ni producto, sino que más bien se combina con los reactivos dando lugar a especies intermediarias que favorecen la formación de los productos, además de que éste, en general, se puede recuperar al término de la reacción, e incluso, reutilizarlo (Fig. 2.2.).

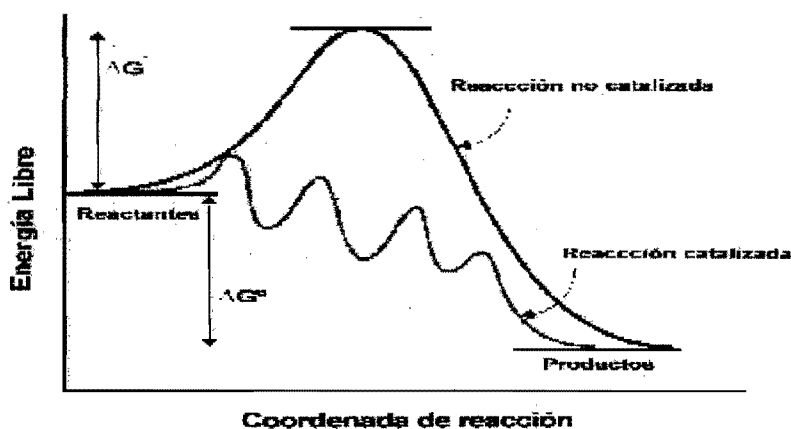


Fig. 2.2. Perfil energético entre una reacción química catalizada y una no catalizada

Los intermediarios formados entre catalizador y sustrato se van transformando en una serie de pasos, que involucran procesos asociativos, disociativos, redox y de rearrreglo, principalmente, y que conducen a la transformación de reactivos a productos y a la regeneración del catalizador. A esto se le conoce como el ciclo catalítico, y el catalizador, una vez regenerado, puede dar otra vuelta al ciclo, lo que se conoce como recambio, siendo un catalizador eficiente aquel que puede dar cientos o miles de vueltas al ciclo catalítico en poco tiempo.

Existen dos tipos principales de procesos catalíticos: heterogéneo y homogéneo. En el primero, el catalizador se encuentra separado de reactivos y productos, generalmente en estado sólido, y la reacción catalítica se lleva a cabo a nivel superficial en el catalizador, dando lugar a una fácil separación de los productos al término de la reacción. En el segundo, reactivos, productos y catalizador se encuentran en la misma fase, generalmente líquida, aunque tiene la desventaja de que la separación de los productos del medio de reacción, lo que le confiere un costo adicional a este tipo de procesos. En ambos casos es necesaria la reactivación del catalizador, consistiendo, en la catálisis heterogénea, en limpiar la superficie del catalizador, mientras que en la homogénea es necesario aislar el catalizador y restituirlo.

Sin embargo, una de las ventajas de la catálisis homogénea sobre la heterogénea, que probablemente sea la más importante, es que la primera es más selectiva, y en algunos casos se llevan a cabo en condiciones de reacción más suaves, comparadas con las condiciones en las que se llevan a cabo los procesos heterogéneos.

### 2.2.1 Catálisis asimétrica.

La catálisis asimétrica es una técnica parecida a la síntesis asimétrica, con la diferencia que en el proceso, el inductor quiral se pone en cantidades catalíticas, mientras que en la síntesis asimétrica se emplea de manera estequiométrica.

Tanto la catálisis como la síntesis asimétricas se fundamentan en que al interaccionar el reactivo enantioméricamente puro con el sustrato proquiral forman diferentes estados de transición diastereoisoméricos, los cuales son químicamente diferentes y darán lugar con rapidez diferente a los



productos enantioméricos<sup>3</sup>. Así el catalizador discrimina las funciones enantiotópicas del sustrato proquiral a través de las velocidades de reacción<sup>9</sup>. Para lograr esto, en el caso de la catálisis asimétrica con metales de transición es necesaria la modificación de un sistema ya conocido, formando compuestos organometálicos con ligantes quirales unidos al metal<sup>10</sup>.

Después de que Knowles (Premio Nobel de Química 2001) en 1972, diera el primer paso en el área de la catálisis asimétrica, al utilizar como catalizador quiral al sistema Rh/DIPAMP<sup>4</sup>, en la producción de la L-DOPA, fármaco que se emplea para tratar el mal de Parkinson (Fig. 2.3), se ha ampliado el campo de investigación en el área. La catálisis asimétrica se da en la etapa que involucra la formación del carbono estereogénico durante la síntesis del producto. Esto ha llevado al diseño de nuevos ligantes quirales enantioméricamente puros, y con ellos formar catalizadores con metales de transición que favorezcan altos excesos enantioméricos (ee's), que trabajen bajo condiciones suaves de reacción, ya que algunos de estos sistemas catalíticos, efectivamente dan ee's superiores al 95% y conversiones cuantitativas, pero las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción no son favorables a nivel industrial.

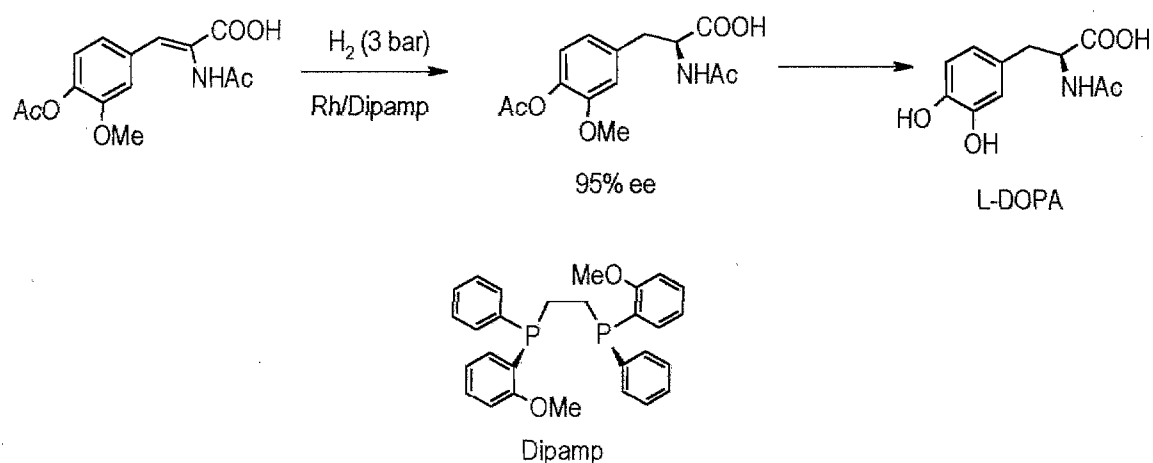


Fig. 2.3 Síntesis industrial de la L-DOPA

Dos ejemplos claros de esto y que están directamente relacionados con el presente trabajo son:

- ❖ La síntesis del antiinflamatorio no esterooidal naproxén, que a pesar de obtener un 97% de ee del isómero (S) usando como sistema catalítico al complejo Ru-(S)-BINAP, las condiciones de la reacción de hidrogenación son muy drásticas,  $-20^{\circ}\text{C}$  y 135 atm de presión de  $\text{H}_2$ <sup>11, 12</sup>. (Fig. 2.4)

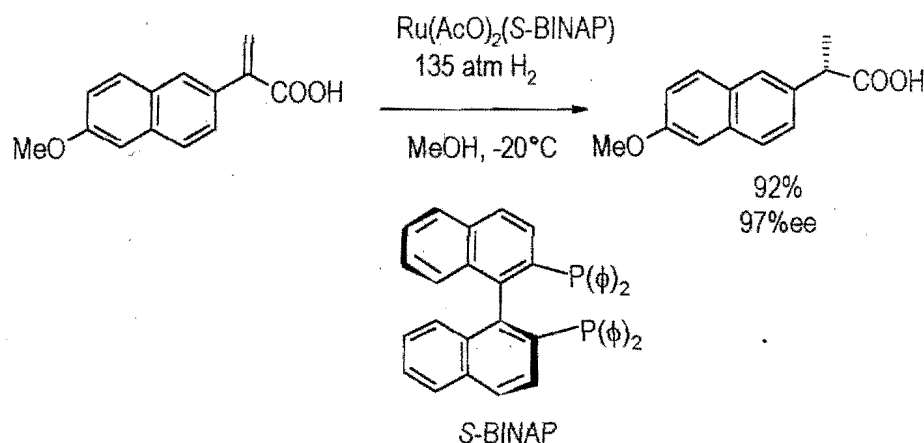


Fig. 2.4. Síntesis del Naproxén.

- ❖ La síntesis de hidroxilactona, bloque de construcción quiral de productos naturales, se puede llevar a cabo mediante una reacción de alquilación alílica asimétrica, catalizada por complejos de paladio<sup>13</sup> (Fig. 2.5), empleando sustratos racémicos, pero las condiciones de la reacción son sumamente delicadas, y en gran escala se obtiene una baja enantioselectividad.

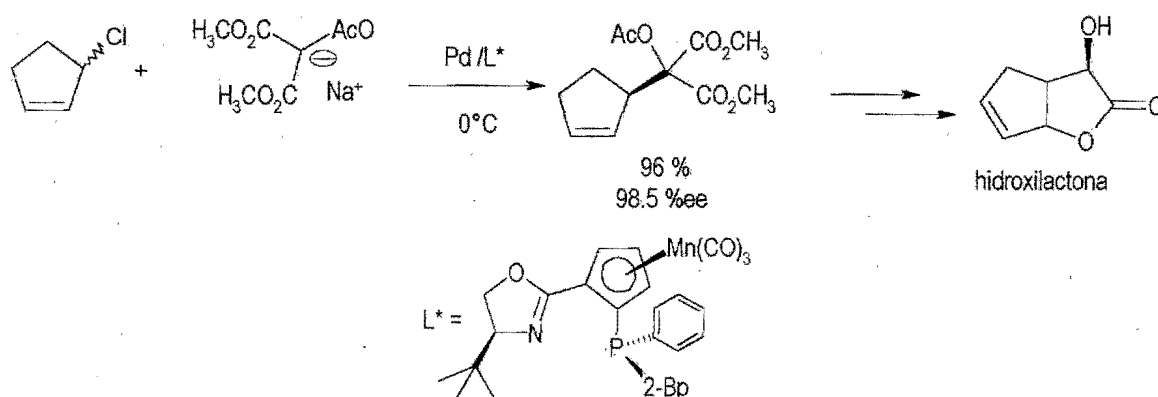


Fig. 2.5. Síntesis de hidroxilactona.

### 2.3 Hidrogenación asimétrica de olefinas.

La reacción de hidrogenación de enlaces C=C es uno de los procedimientos de mayor utilidad en la síntesis de compuestos orgánicos, tanto a nivel industrial, como de laboratorio, y que puede llevarse a cabo catalíticamente, ya sea de manera homogénea o heterogénea.

En 1966, Wilkinson y colaboradores<sup>14</sup> descubren que la reacción de hidrogenación de olefinas se puede llevar a cabo catalíticamente en fase homogénea, usando como catalizador al complejo  $[\text{RhCl}(\text{P}\phi_3)_3]$ , trabajando bajo condiciones suaves de reacción.

Posteriormente en 1968, Knowles y Horner<sup>15</sup>, independientemente, reportan que si se usa un catalizador quiral semejante al de Wilkinson usando una fosfina quiral, obtenían los primeros resultados de inducción quiral, obteniendo bajos excesos enantioméricos (Fig. 2.6).

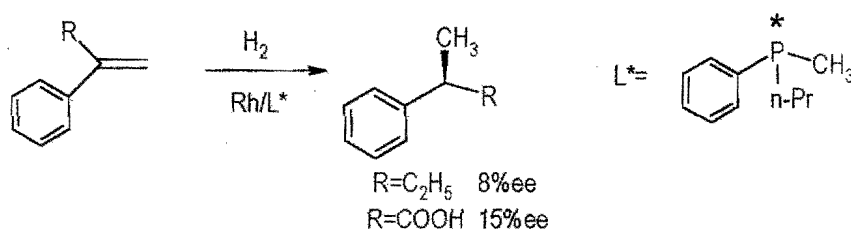


Fig. 2.6. Primeros resultados en hidrogenación asimétrica

Para 1971, Dang y Kagan<sup>16</sup> con su ligante quiral (*R,R*)DIOP obtienen ee's superiores al 80% en la hidrogenación de ácidos  $\alpha$ -acetamidoacrilicos (Fig. 2.7).

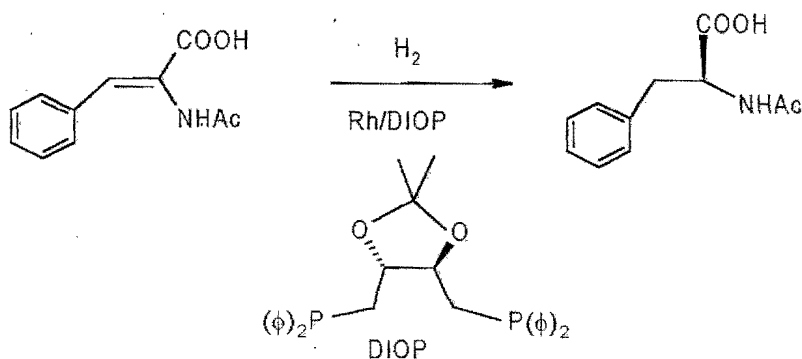


Fig. 2.7. Reacción de hidrogenación asimétrica de enlaces C=C catalizada por el complejo Rh/DIOP

Estos resultados dieron pauta para preparar un sinnúmero de difosfinas quirales que pudieran dar resultados semejantes o superiores a los logrados por DIOP. Una de ellas, la DIPAMP<sup>4</sup> (Fig. 2.3) creada por Knowles, la cual se utiliza a nivel industrial para preparar la L-DOPA, como se menciona al inicio de este capítulo. También generaron que se estudiara y elucidara el ciclo catalítico que explicara el origen de la enantioselectividad. Esto fue logrado por Halpern y colaboradores<sup>17</sup> mediante estudios cinéticos, cristalográficos y de RMN, empleando como sustratos proquirales acetamidoacrilatos, las difosfinas quirales DIPAMP y CHIRAPHOS, compuestos catiónicos organometálicos de Rh y disolventes coordinantes. El ciclo catalítico se muestra en la Fig. 2.8.

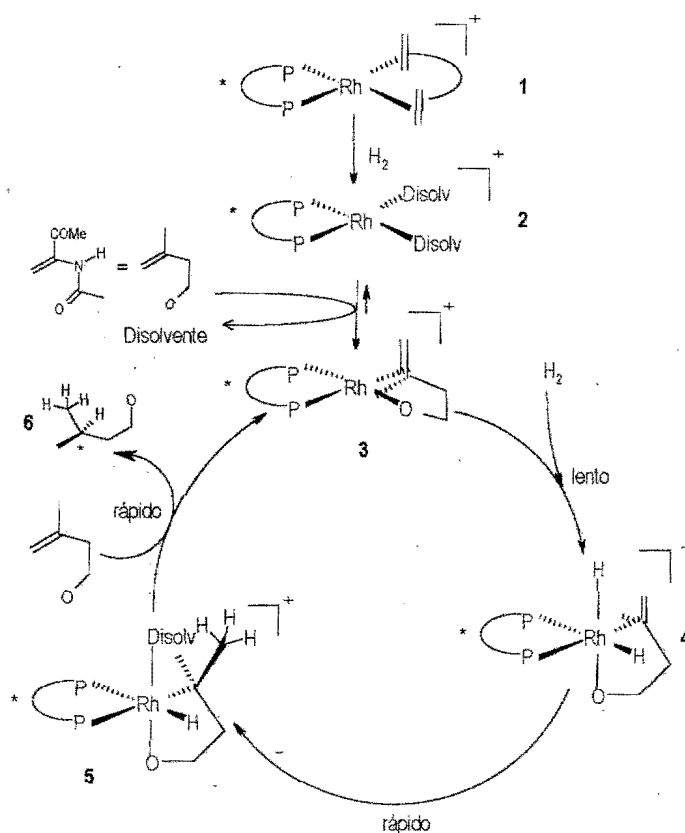


Fig. 2.8 .Ciclo catalítico de hidrogenación de olefinas proquirales

El precursor catalítico  $[\text{Rh}(\text{difosfina})(\text{diolefina})]^+$  (**1**) reacciona con  $\text{H}_2$ , desplazando a la diolefina al ser ésta hidrogenada, y éstas dos posiciones de coordinación son entonces ocupadas por moléculas de disolvente, dando lugar a una especie sumamente reactiva, la cual reacciona con una molécula del sustrato, que se coordina al metal a través del enlace  $\text{C}=\text{C}$  y del átomo de oxígeno de la amida (**3**). El siguiente paso consiste en la adición oxidante de hidrógeno, formando un complejo dihidruro (**4**) y que es el paso determinante de la reacción. Formado éste último, rápidamente se lleva a cabo una migración de uno de los hidruros al átomo de carbono menos sustituido, formando el alquilcomplejo (**5**) y finalmente, mediante una eliminación reductora, también un paso rápido e irreversible, se obtiene el producto de hidrogenación y se regenera el complejo (**3**), iniciando nuevamente el ciclo.

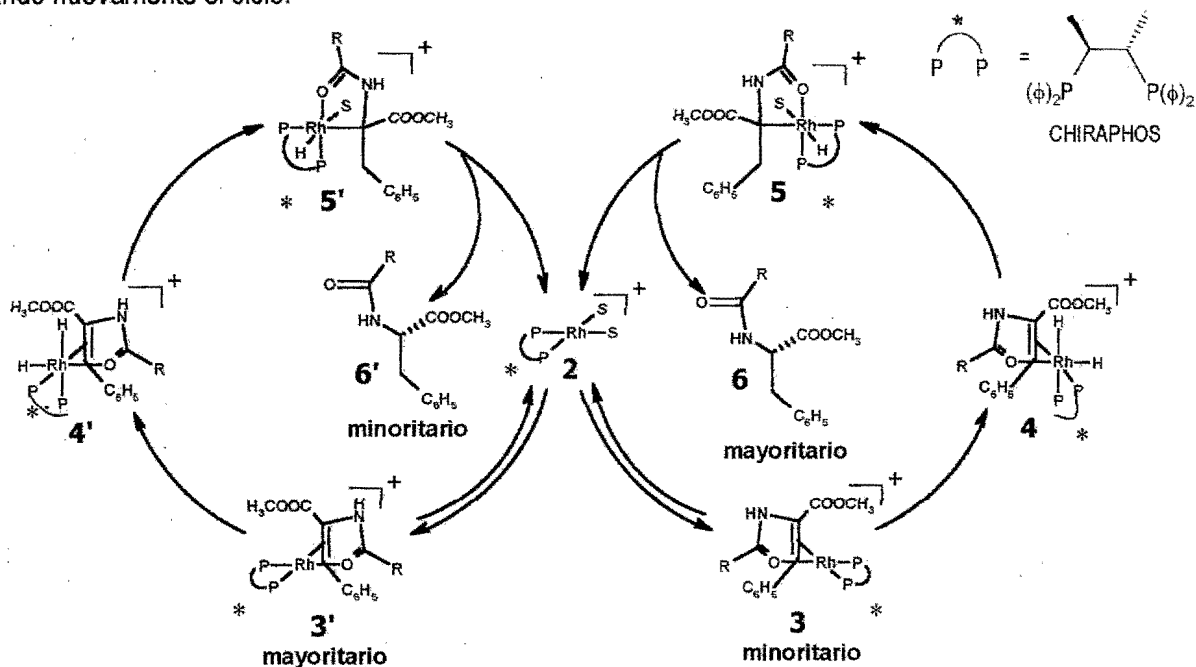


Fig. 2.9. Mecanismo de hidrogenación asimétrica de amidoacrilatos catalizada por el complejo  $[\text{Rh}(\text{CHIRAPHOS})(\text{dieno})]^+$

En el paso de la formación del complejo  $[\text{Rh}(\text{difosfina})(\text{sustrato})]^+$  (**3**), Halpern plantea la existencia de un preequilibrio (Fig. 2.9) entre los dos diastereoisómeros que se forman (**3** y **3'**) al enlazarse la olefina por una u otra cara enantiotópica. A bajas temperaturas el paso lento de la reacción se lleva a cabo durante la eliminación reductora final, lo que hizo posible detectar y aislar el

alquilcomplejo (5), el cual siempre se forma por la hidrometalación de la cara interna del enlace C=C (la más cercana al metal), complejo que se genera a partir del isómero (3), el cual sólo lleva a cabo la adición oxidante de hidrógeno al disminuir la temperatura; también el poder aislar el isómero (3') y caracterizarlo, por estudios de RMN y de difracción de rayos X, pudo corroborar que se trataba del isómero mayoritario. De aquí se sabe entonces que el isómero (3) es el minoritario y que es menos estable que (3'), reaccionando mucho más rápido durante la adición oxidante de hidrógeno, generando el enantiómero (6) como producto mayoritario.

Por tanto, la enantioselectividad de este ciclo catalítico está dada por el diastereoisómero minoritario (3), debido a su alta reactividad comparada con el diastereoisómero mayoritario (3') al llevarse a cabo la adición oxidante de H<sub>2</sub> al centro metálico. También el control de la enantioselectividad está relacionada con la energía libre de ambos estados de transición diastereoisoméricos, teniendo el paso de 3→4 un  $\Delta G^\ddagger$  menor que el paso de 3'→4'. (Fig. 2.10).

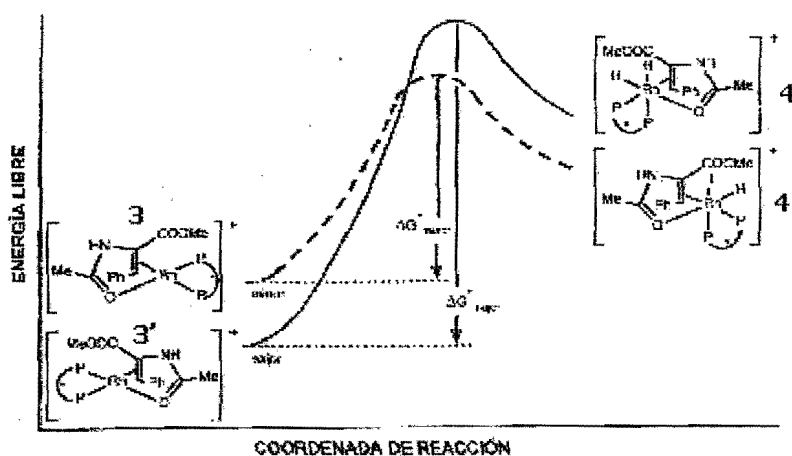
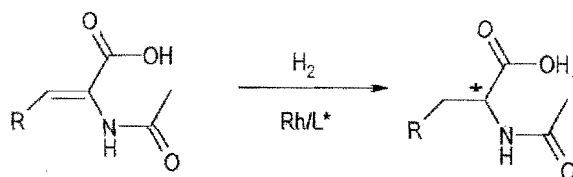


Fig. 2.10. Perfil energético de la adición oxidante de hidrógeno a los complejos olefinicos diastereoisoméricos

### 2.3.1. Los sistemas catalíticos empleados en hidrogenación asimétrica de enlaces C=C.

Los resultados obtenidos con difosfinas como DIOP y DIPAMP dieron lugar a una larga carrera en investigación y diseño de nuevas difosfinas quirales —los centros asimétricos pueden estar dentro del esqueleto del ligante o en el átomo de fósforo—. Incluso, catalizadores metálicos con algunas de ellas se utilizan a nivel industrial para sintetizar moléculas con actividad biológica.

A continuación se muestran algunos resultados en la hidrogenación asimétrica, usando las difosfinas quirales DIPAMP<sup>8</sup>, DIOP<sup>16</sup>, DEGUPHOS<sup>18</sup>, BPE<sup>19</sup>, DuPHOS<sup>19</sup>, ENIPHOS<sup>20</sup> y BPPFA<sup>21</sup> (Fig. 2.11).



R=Ph Ác. z- $\alpha$ -acetamidoacrílico  
R=H Ác. z- $\alpha$ -acetamidocinámico

R=H N-acetilalanina  
R=Ph N-acetilfenilalanina

Difosfina	% ee	
	R=Ph	R=H
( <i>R,R</i> )-DIPAMP	96( <i>S</i> )	94( <i>S</i> )
( <i>R,R</i> )-DIOP	85( <i>R</i> )	73( <i>R</i> )
( <i>S,S</i> )-DEGUPHOS	96( <i>S</i> )	
( <i>S,S</i> )-DuPHOS R=Et	99( <i>S</i> )	
( <i>S,S</i> )-BPE	93( <i>S</i> )	
ENIPHOS	97( <i>S</i> )	
BPPFA	93( <i>S</i> )	

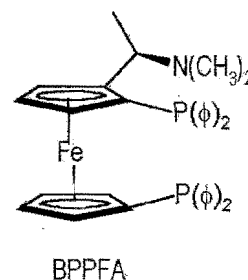
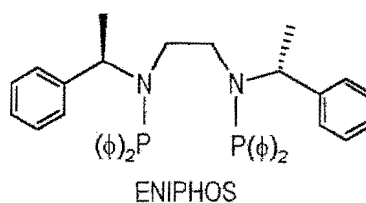
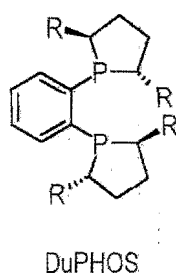
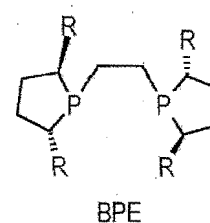
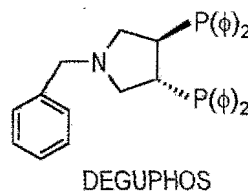
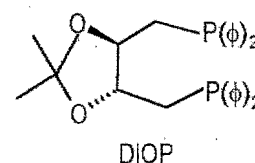
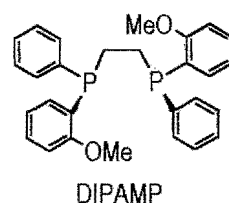
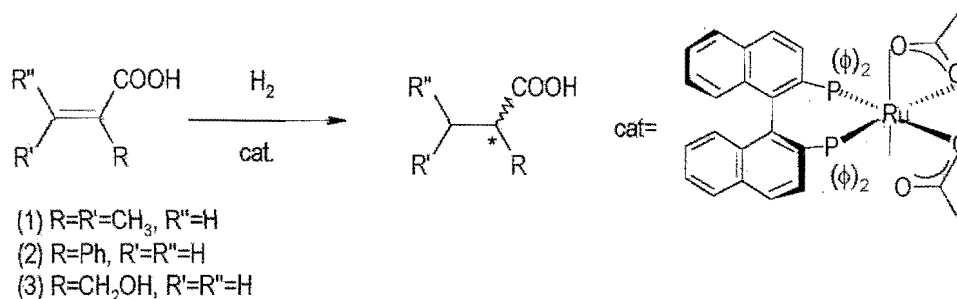


Fig. 2.11 Hidrogenación asimétrica de ácidos acetamidoacrílicos con ligantes difosfina quirales

La mayoría de estos ligandos bidentados poseen anillos aromáticos como sustituyentes en el átomo de fósforo, con la finalidad de transferir la información quiral del esqueleto de la difosfina a los centros catalíticamente activos. Desafortunadamente, este tipo de sistemas, a pesar de ser muy activos –aproximadamente en 1h de reacción se obtiene una conversión completa- sólo se obtienen estas actividades con sustratos modelo, ácidos acetamidoacrílicos, ya que en la ausencia de un grupo adicional coordinante, no se obtienen altas enantioselectividades. Algunos ácidos carboxílicos insaturados, como el ácido itacónico, son sustratos excepcionales, generando altos ee's.

La segunda generación de catalizadores para esta reacción asimétrica comprende a los que tienen como centro metálico al Rutenio(II) con el ligante BINAP creado por Noyori y colaboradores<sup>22</sup> –también merecedor al Nobel de Química 2001- (Fig. 2.12), ya que al usar este sistema se pueden hidrogenar no sólo sustratos modelo,<sup>23</sup> como en el caso de los sistemas Rh/difosfina, sino sustratos con alto impedimento estérico funcionalizados o no<sup>24, 25</sup>, generando altos ee's.



**Sustrato %ee del producto**

Sustrato	%ee del producto
1	91
2	92
3	95

Cond. T=20-25°C, S/C 600:100. Disolv. MeOH

Fig. 2.12 Hidrogenación asimétrica de enlaces C=C usando al complejo [Ru(AcO)<sub>2</sub>(S-BINAP)]



Como se mencionaba al inicio de este capítulo, se ha probado la síntesis del S-naproxén empleando como catalizador este complejo, pero debido a las drásticas condiciones en que procede la reacción no ha sido posible su aplicación a escala industrial.

También se han probado otros centros metálicos como iridio(I) en la hidrogenación de enlaces C=C, debido a que los sistemas Ir/difosfina han resultado ser activos y selectivos en la hidrogenación de enlaces C=N<sup>26</sup>.

Otro intento ha sido cambiar el átomo donador en los ligantes bidentados utilizados en hidrogenación asimétrica de olefinas, sustituyendo uno o ambos átomos de fósforo por N ó S, presentando ser activos y producir ee's moderados con sustratos modelo como los deshidroaminoácidos<sup>27, 28</sup>(Fig. 2.13).

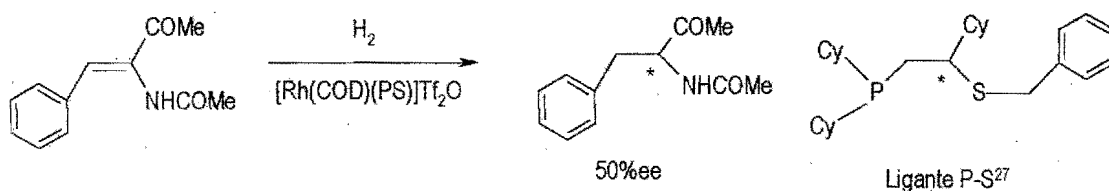
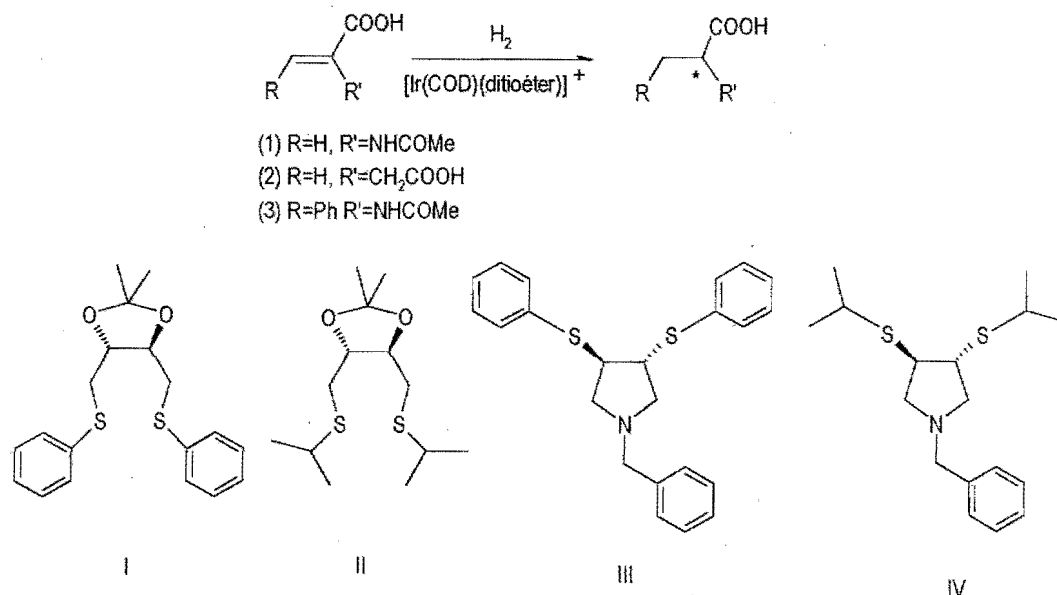


Fig. 2.13. Hidrogenación asimétrica de enlaces C=C catalizada por el complejo Rh/P-S

Particularmente, en el caso de ligantes homodonadores S-S tipo ditioéter, análogos a DIOP y DEGUPHOS formando complejos organometálicos de Ir(I), han sido evaluados en la hidrogenación de ácido itacónico y deshidroaminoácidos, presentando altas actividades y enantioselectividades moderadas<sup>6</sup> empleando condiciones suaves de reacción, 1atm de presión de H<sub>2</sub> y 20°C.(Fig. 2.14).

En ambos casos, las mejores enantioselectividades fueron obtenidas en la hidrogenación de ácido itacónico, obteniendo un 68% de ee cuando se utiliza el ligante DEGUS $\phi$  (III), y 47% de ee al utilizar el ligante DIOS-*i*Pr(II). También en ambos casos se realizaron pruebas catalíticas con sustituyentes metilo en el azufre, pero resultaron ser poco activos y enantioselectivos.



Ditioéteres tipo DIOS

Ditioéteres tipo DEGUS

Sustrato	Precursor	Conv. (%)	Tiempo(h)	Ee(%)
1	[Ir(COD)(I)]BF <sub>4</sub>	100	12	10(S)
2	[Ir(COD)(I)]BF <sub>4</sub>	100	4	6(S)
3	[Ir(COD)(I)]BF <sub>4</sub>	99	16	16(R)
1	[Ir(COD)(II)]BF <sub>4</sub>	91	16	11(S)
2	[Ir(COD)(II)]BF <sub>4</sub>	91	6	47(S)
3	[Ir(COD)(II)]BF <sub>4</sub>	96	16	37(R)
1	[Ir(COD)(III)]BF <sub>4</sub>	100	2	27(R)
2	[Ir(COD)(III)]BF <sub>4</sub>	100	2.5	68(R)
3	[Ir(COD)(III)]BF <sub>4</sub>	100	3	20(S)
1	[Ir(COD)(IV)]BF <sub>4</sub>	96	2	10(R)
2	[Ir(COD)(IV)]BF <sub>4</sub>	100	2	35(R)

Cond. 20°C, 1atm H<sub>2</sub>, Disolv. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Sustrato:Precursor=40:1

Fig. 2.14. Resultados catalíticos de hidrogenación de olefinas proquirales empleando complejos catiónicos de Ir(I) con ligantes ditioéter quirales.

Como se puede observar, el efecto estérico que tienen el grupo sustituyente enlazado al azufre tiene mucha influencia en la actividad y enantioselectividad de los sistemas catalíticos

usados, y que también el resultado es favorecido cuando el tamaño del metalociclo formado es menor (5 miembros para el esqueleto DEGUS) que cuando se forma un quelato más grande (7 miembros para el esqueleto DIOS).

## 2.4 Alquilación alílica asimétrica.

Utilizar reacciones catalíticas para inducir quiralidad, representa una de las más importantes fronteras en el campo de la síntesis orgánica<sup>29</sup>, y más aún si se utilizan compuestos organometálicos como catalizadores.

A pesar de esto, muchos de los estudios realizados en catálisis asimétrica están enfocados en procesos de transferencia de hidrógeno u oxígeno. Sin embargo, la reacción de alquilación catalizada por metales de transición, en los últimos años ha cobrado gran importancia, por representar una poderosa herramienta para controlar la inducción asimétrica en la formación de enlaces C-C en compuestos orgánicos.

Esta reacción es catalizada por una gran variedad de compuestos con metales como Ni, Co, Rh, Ir, Fe, Ru, Mo, y W, sin embargo, los compuestos de Pd han sido los más efectivos y por lo tanto los más estudiados y utilizados.

Los inicios de la reacción de alquilación datan de 1965 cuando Tsuji reporta el primer resultado, usando como catalizador  $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$ <sup>30</sup>. El primer logro de inducción asimétrica se da en 1977 por Trost y Strege, empleando como inductor quiral a la difosfina DIOP, y como centro metálico paladio<sup>31</sup>, obteniendo ee's moderados (Fig. 2.15).

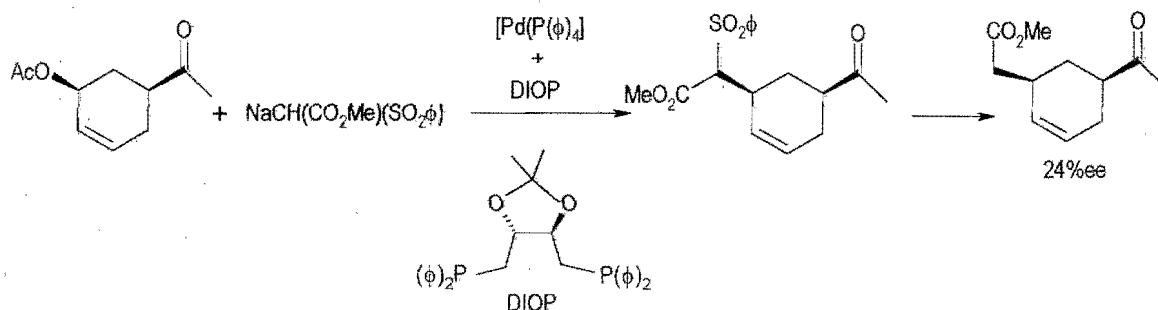


Fig. 2.15. Primera reacción de alquilación alílica enantioselectiva

Para esta reacción, también se han realizado estudios acerca del ciclo catalítico, el cual ha sido estudiado ampliamente por Bosnich<sup>32</sup> usando complejos de paladio y trifenilfosfina (Fig. 2.16).

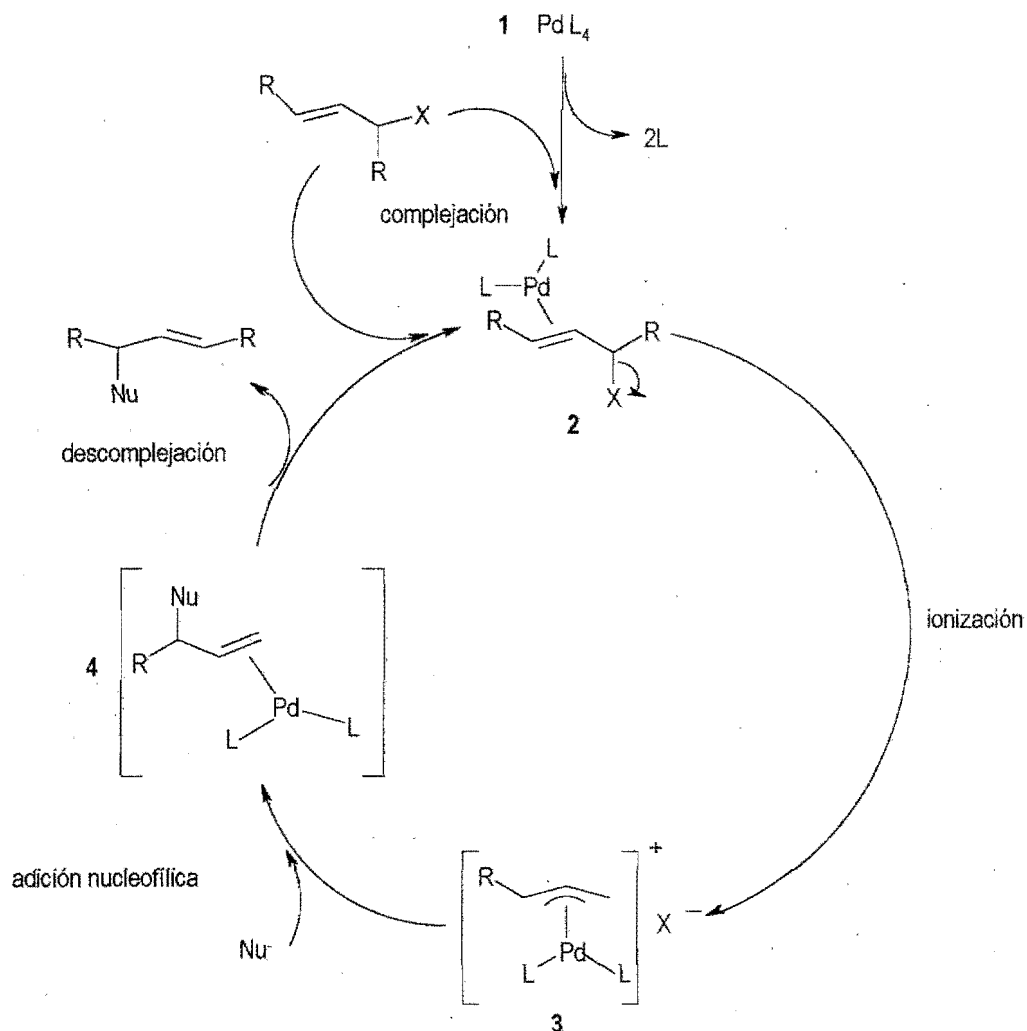


Fig. 2.16. Ciclo catalítico para la reacción de alquilación alílica

El precursor catalítico (1) reacciona con una molécula del sustrato, formando un enlace  $\eta^2$  con el enlace C=C (2) y liberando dos moléculas de ligante L. La formación del complejo  $\eta^3$ -alil-Pd (3) se da por la eliminación del grupo saliente X y formada dicha especie, ésta sufre una reacción de adición nucleofílica, generando de nuevo un enlace  $\eta^2$ -Pd-C (4). Finalmente el producto de alquilación se obtiene por la descomplejación de éste y el metal, regenerando así el catalizador e iniciando nuevamente el ciclo.

El ciclo catalítico de la alquilación alílica catalizada por metales transicionales tiene como punto clave la formación del intermediario metal( $\eta^3$ -alilo), la cual es la especie catalíticamente activa y donde se deriva la inducción quiral. Ahora bien, formada la especie (3) el ataque nucleofílico puede tomar dos rutas, dependiendo de la naturaleza de éste, ya sea un nucleófilo "duro" o "blando"<sup>33</sup>. Si se trata de nucleófilos "blandos" (aquellos que su ácido conjugado tiene un  $pK_a < 25$ ), éstos se adicionan al alilo por la cara opuesta al metal. Si son nucleófilos "duros" (aquellos que su ácido conjugado tiene un  $pK_a > 25$ ), la adición ocurre vía una adición al centro metálico del intermediario  $\eta^3$ -alilo (Fig. 2.17). Otro punto a destacar es que la adición nucleofílica al complejo alílico está determinada por la regioselectividad, y a la vez, ésta determina la enantioselectividad de la reacción, ya que la adición nucleofílica a uno u otro carbono terminal, generará uno u otro enantiómero.

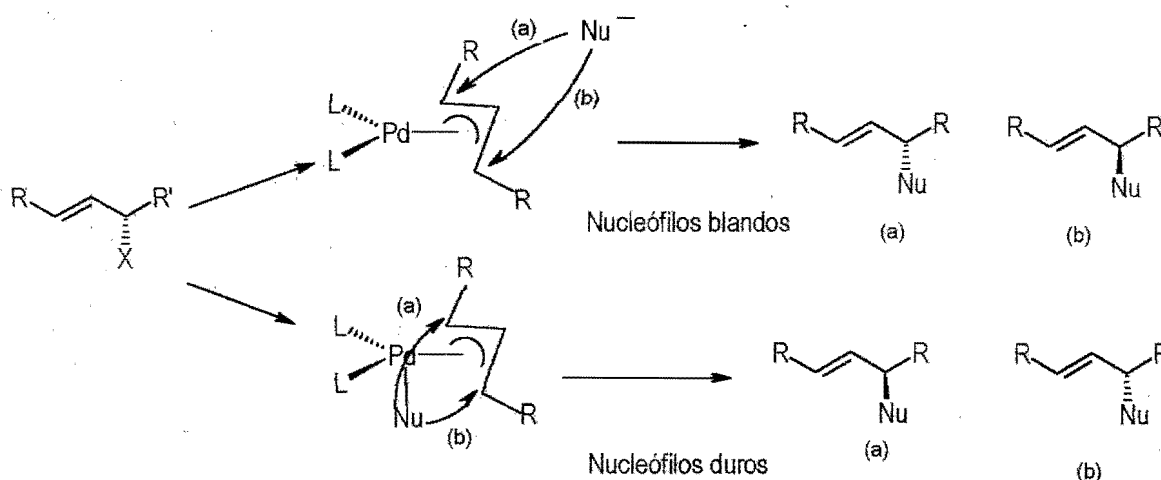


Fig. 2.17. Reacción de adición nucleofílica al complejo alil-paladio

El desarrollo de este trabajo solamente se enfoca a la utilización de nucleófilos blandos. También, para comprender mejor el mecanismo de reacción de la alquilación alílica asimétrica se han empleado complejos alílicos de paladio con el ligante CHIRAPHOS, con los cuales se ha obtenido información importante acerca del mecanismo:

- ❖ El paso determinante de la reacción es el ataque del nucleófilo al alilo coordinado y al ser un paso irreversible, determina también la enantioselectividad.

- ❖ Al igual que en el caso de la hidrogenación asimétrica, se forman dos diastereoisómeros alil-paladio, el *endo* y el *exo*. Aquí el diastereoisómero mayoritario da lugar al enantiómero mayoritario del producto alquilado, por lo que la enantioselectividad de la reacción está dada por las diferencias energéticas de los estados de transición diastereoisoméricos (Fig. 2.18).

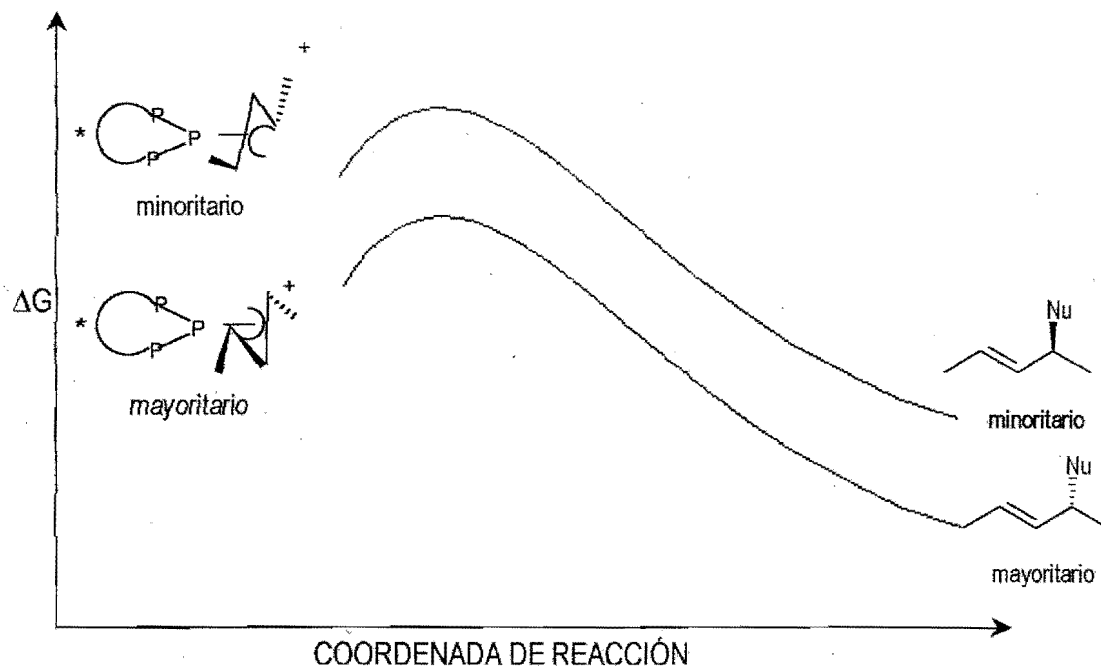


Fig. 2.18. Perfiles energéticos de los complejos alílicos diastereoisoméricos

#### 2.4.1 Los sistemas catalíticos empleados en alquilación alílica asimétrica.

Como sustrato modelo para la reacción de sustitución alílica asimétrica se utilizan sustratos 1,3-disustituídos<sup>33</sup>, como el 3-acetoxi-1,3-difenilalilo, y usando como nucleófilo dimetilmalonato de sodio, a pesar de que la discriminación en este tipo de sustratos es difícil de lograr, debido a que ambos carbonos alílicos terminales son idénticos. Sin embargo, se han diseñado una gran cantidad de ligantes con los que se han obtenido excelentes enantioselectividades.

Al igual que en el caso de la hidrogenación asimétrica, se han utilizado difosfinas como inductores quirales, logrando ee's mayores al 90%, e incluso se han utilizado algunas de las difosfinas probadas en hidrogenación. (Fig. 2.19).

<sup>33</sup> Es el caso contrario a la hidrogenación asimétrica de enlaces C=C, dado que en éste último el diastereoisómero minoritario produce el enantiómero mayoritario (Fig. 2.9).

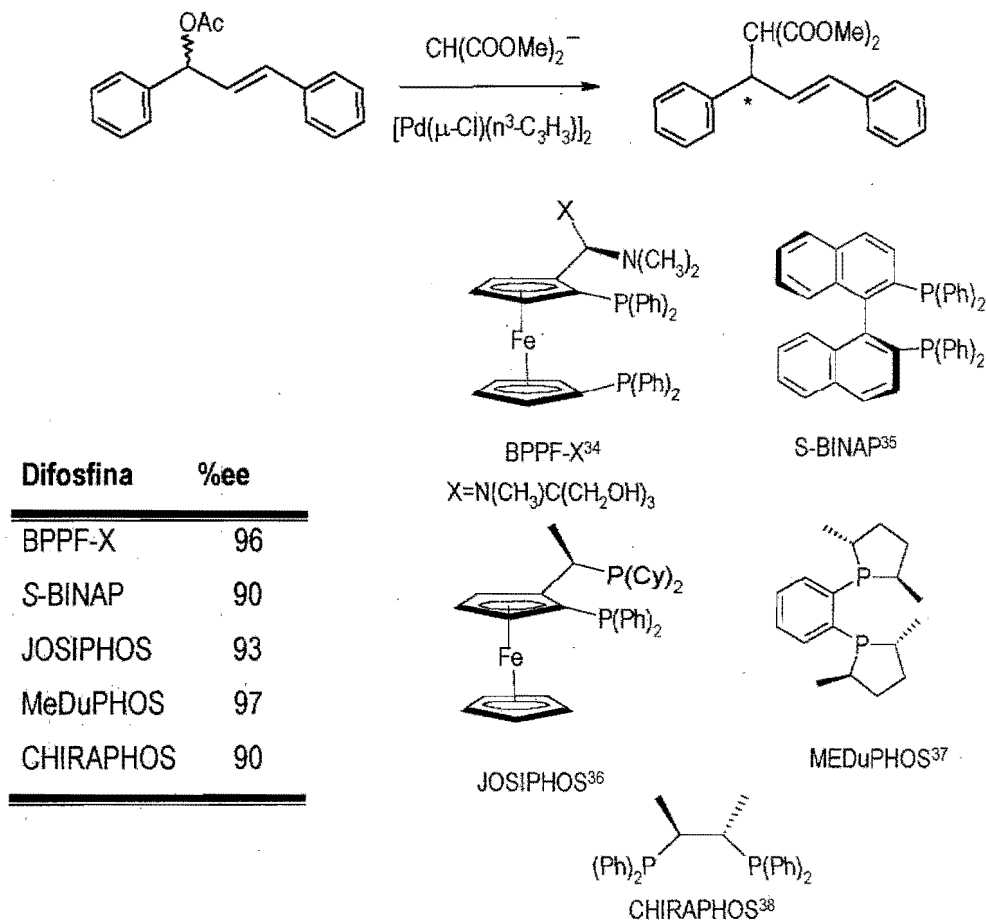


Fig. 2.19. Alquilación alílica de (±)-3-acetoxi-1,3-difenilalilo usando como nucleófilo dimetilmalonato empleando difosfinas como inductores quirales

En todos estos casos, la conversión es mayor al 90% entre 24 y 48 horas. La inducción quiral en este tipo de ligantes se puede atribuir a efectos estéricos en el ligante, de tal manera que uno de los enlaces carbono-metal del alilo se debilita parcialmente, convirtiendo a este carbono terminal en el más electrofílico y favoreciendo el ataque del nucleófilo a dicho carbono<sup>39</sup> (Fig. 2.20).

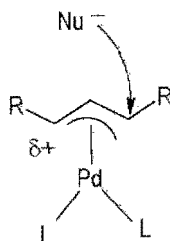


Fig. 2.20. Generación de disimetría en el alilo debida a factores estéricos en el el ligante sustituyente en el centro metálico

Pfaltz propone otro átomo donador para los ligantes utilizados en la reacción de sustitución alílica asimétrica, cambiando el átomo de fósforo por nitrógeno, desarrollando ligantes tipo bisoxazolininas y 5-azasemicorrinas<sup>40, 41, 42</sup>, obteniendo también excelentes enantioselectividades en la alquilación alílica del sustrato modelo. (Fig. 2.21).

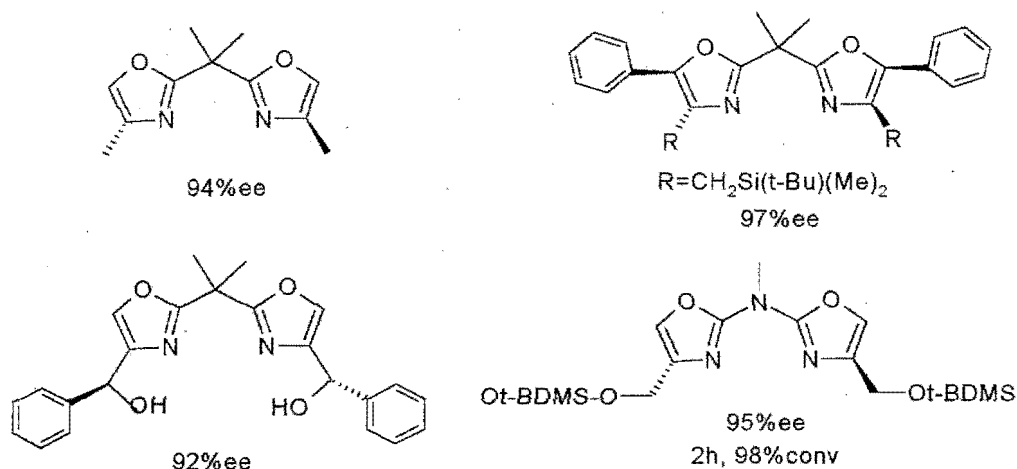


Fig. 2.21. Alquilación alílica de  $(\pm)$ 3-acetoxi-1,3-difenilalilo usando como nucleófilo dimetilmalonato empleando ligantes homodonadores por N como inductores quirales.

Los resultados obtenidos se asemejan a los obtenidos con difosfinas, con conversiones superiores al 90% en 24-68 horas. Esta disimetría en el alilo coordinado también puede ser lograda con diferentes influencias *trans* de los átomos donadores del ligante, por lo que se han probado ligantes bidentados heterodonadores (P-N)<sup>33</sup>, (P-S)<sup>5</sup> y (N-S)<sup>5</sup> con excelentes resultados de actividad y enantioselectividad.

Por lo que respecta a los ligantes homodonadores por azufre, para el año de 1999 sólo había un ejemplo de ligante tipo ditióéter reportado en la literatura, el cual presentaba un exceso enantiomérico bajo (20%) con una conversión del 84% en 100 horas en la reacción modelo<sup>43</sup>. (Fig. 2.22.)

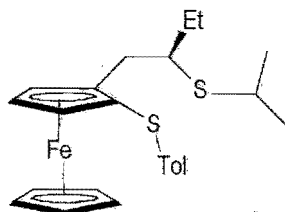
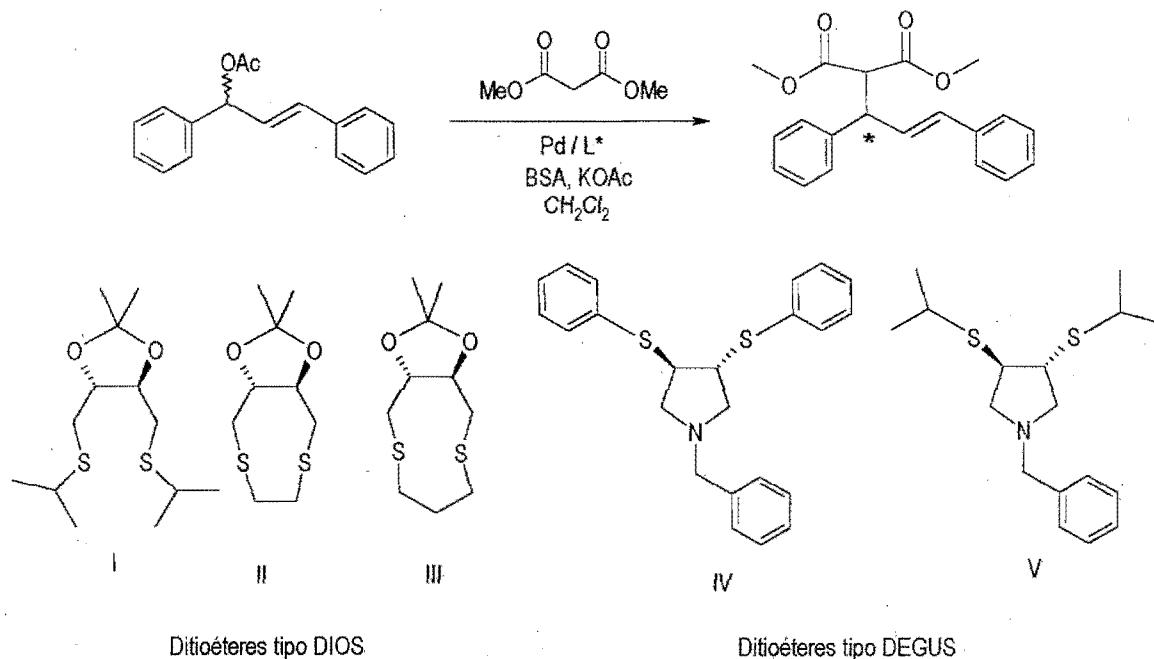


Fig. 2.22. Primer ligante homodonador por S empleado en alquilación alílica



Para el 2001 se reportan los primeros resultados, por nuestro grupo de investigación, usando ligantes ditióeter quirales<sup>6b, 44</sup> que forman complejos de paladio activos y moderadamente enantioselectivos en la reacción de alquilación alílica asimétrica de 3-acetoxi-1,3-difenilalilo y dimetilmalonato como nucleófilo.<sup>45</sup> (Fig. 2.23).



Ditióeter	Conv.(%)	Tiempo(días)	ee(%)
I	74	7	27(R)
II	100	1	13(S)
III	100	1	42(S)
IV	100	7	81(S)
V	100	2.5	30(S)

Cond. Temp. Amb. Disolvente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sustrato:precursor; 30:1

Fig. 2.23. Alquilación alílica de (±)-3-acetoxi-1,3-difenilalilo usando como nucleófilo dimetilmalonato empleando ligantes ditióeter como inductores quirales.

El sistema Pd/L\*(I) mostró baja actividad y enantioselectividad, posiblemente debido al tamaño del metalociclo formado de siete miembros, así como por los diastereoisómeros formados por el fenómeno de inversión de azufre. Los sistemas Pd/L\*(II, III y V) resultaron ser más activos pero con una moderada enantioselectividad, mientras que el sistema Pd/L\*(IV) presenta una actividad menor, pero combinada con una alta enantioselectividad, lo cual se atribuye a que se forman quelatos mucho más estables, así como presentar un esqueleto más rígido debido a que presenta un sistema heterocíclico en su estructura. En conclusión, al utilizar complejos de Pd con ligantes ditióéter con esqueletos rígidos como inductores quirales y sustituyentes arilo en los átomos donadores en la reacción de alquilación alílica asimétrica generan altas enantioselectividades.

---

### *3. Objetivos y planteamiento del problema*

---

### 3. Objetivos y planteamiento del problema.

El estudio de las reacciones asimétricas catalizadas por complejos de metales de transición ha sido un campo de investigación muy amplio, debido a la gran demanda de productos enantioméricamente puros, los cuales pueden presentar actividad biológica y ser empleados como fármacos, saborizantes, herbicidas, etc<sup>1</sup>.

En la mayor parte de los procesos catalíticos asimétricos se han empleado ligantes homodonadores por fósforo como inductores quirales, obteniendo excesos enantioméricos superiores al 95%. Para contribuir al estudio de la catálisis asimétrica, en los últimos años se han comenzado a utilizar ligantes homodonadores por azufre en procesos como la hidrogenación enantioselectiva de enlaces C=C y alquilación alílica asimétrica<sup>6, 45, 52</sup>, generando complejos activos y enantioselectivos.

Dentro de estas investigaciones se ha observado que cuando se emplea como inductor quiral el esqueleto rígido Degus $\phi$  se obtienen buenas enantioselectividades en la hidrogenación asimétrica de enlaces C=C y alquilación alílica asimétrica, además de que los ligantes de este tipo son preparados a partir del ácido L-tartárico, producto enantioméricamente puro y económicamente accesible. Además, el hecho de emplear sustituyentes aromáticos en los átomos donadores aumenta las propiedades aceptoras  $\pi$  del azufre, en comparación con los grupos alquilo. Por otro lado, los grupos aromáticos enlazados al azufre pueden ser orientados por los centros estereogénicos de la molécula de manera análoga a lo propuesto para los ligantes difosfina, y generar un bolsillo quiral en el complejo metálico.

Para resaltar algunos de los resultados ya reportados en las reacciones estudiadas en la presente tesis, se encuentra que cuando se utiliza como inductor quiral al ligante DegusR donde R= $\phi$  en la hidrogenación de ácido itacónico se obtiene un 68% de ee, con una conversión del 100% en 2.5 horas, empleado condiciones suaves de reacción (1 atm de presión de H<sub>2</sub> y 25°C)<sup>6b</sup>, mientras que en la alquilación alílica de ( $\pm$ )-3-acetoxi-1,3-difenil-1propeno empleando dimetilmalonato como nucleófilo se obtienen una conversión del 100% en 7 días de reacción y generando un 81% de ee<sup>45</sup>.

### 3. Objetivos y planteamiento del problema

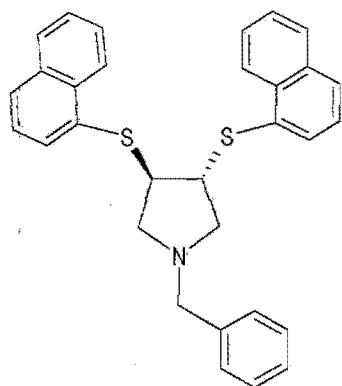
Dado estos alentadores resultados, resultó interesante investigar cómo los factores estéricos y electrónicos de ligantes ditioéter quirales pueden estar involucrados con la actividad y selectividad de los sistemas catalíticos en ambas reacciones asimétricas. Dado esto se decidió estudiar dos sistemas análogos a Degus $\phi$  en donde:

1. Las propiedades electrónicas de los sustituyentes del átomo donador sean las mismas, pero se modifique el efecto estérico, y
2. Tanto el efecto estérico como electrónico sean modificados.

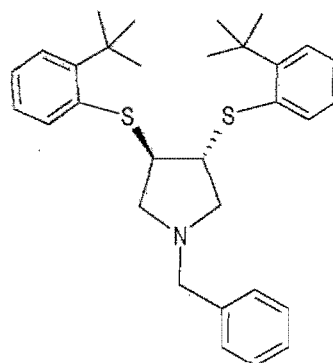
Con esto, se plantean los siguientes objetivos particulares para el presente trabajo de investigación:

#### Objetivos particulares.

- ❖ Síntesis y caracterización de dos nuevos ligantes quirales enantioméricamente puros, empleando el esqueleto DegusR, donde R=2-naftilo y *o*-*tert*-butilfenilo.



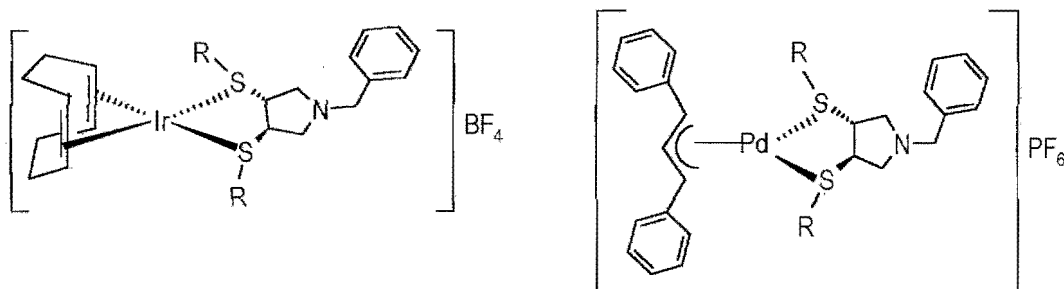
Degus-2-naftilo



Degus-*o*-*tert*butilfenilo

### 3. Objetivos y planteamiento del problema

- ❖ Síntesis y caracterización de complejos catiónicos organometálicos de Ir(I) y Pd(II) con dichos ligantes ditióeter quirales.



R=2-naftilo

R=*o*-*tert*butilfenilo

- ❖ Evaluar la actividad y enantioselectividad en la hidrogenación enantioselectiva de ácido itacónico, empleando como precursores catalíticos los complejos de Ir(I) y en la alquilación alílica de ( $\pm$ )-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno empleando dimetilmalonato como nucleófilo y usando como catalizadores a los complejos de Pd(II).
- ❖ Correlacionar el efecto estérico y electrónico de los complejos con la actividad y selectividad mostradas en ambas reacciones catalíticas.

---

## 4. *Resultados y discusión*

## 4. Resultados y discusión.

El desarrollo del presente trabajo está enfocado en la evaluación catalítica de compuestos organometálicos de iridio (I) y paladio (II) con ligantes ditióéter quirales en hidrogenación asimétrica de olefinas y alquilación alílica asimétrica, respectivamente.

En la primera parte de este capítulo se analizan y discuten los resultados obtenidos en la síntesis y caracterización de los dos nuevos ligantes ditióéter quirales, Degus-2-naftilo y Degus-*o*-*tert*butilfenilo; en la segunda parte, se presentan y analizan los resultados correspondientes a la síntesis y caracterización de los complejos catiónicos organometálicos de Ir(I) y Pd(II) que contienen dichos ligantes quirales. Finalmente, se discuten los resultados obtenidos en la hidrogenación asimétrica de ácido itacónico catalizada por los compuestos de Ir(I) y en la alquilación alílica asimétrica de ( $\pm$ )-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno catalizada por los complejos de Pd(II).

### 4.1 Síntesis y caracterización de los ligantes ditióéter quirales.

La ruta sintética utilizada para preparar los nuevos ligantes (Fig. 4.1), consiste en una serie de reacciones conocidas de química orgánica.

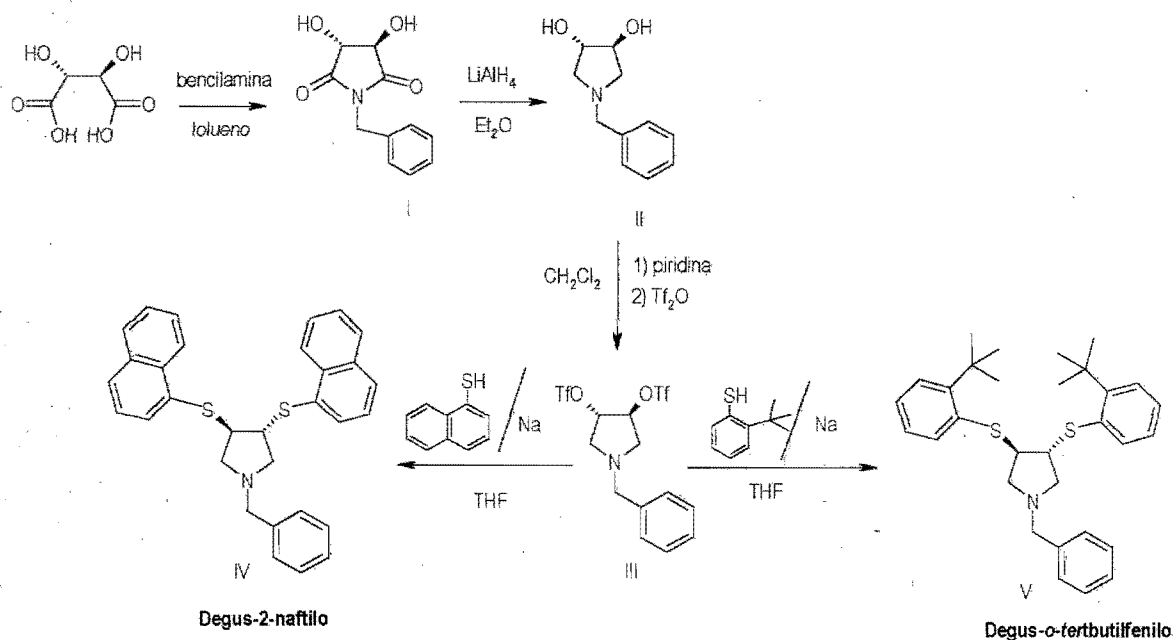


Fig. 4.1. Ruta sintética para los ligantes ditióéter quirales



La materia prima usada como bloque de construcción quiral es el ácido L-tartárico, el cual, por ser un producto barato y enantioméricamente puro, ha dado pie al diseño de diferentes ligantes utilizados en la formación de complejos para catálisis asimétrica<sup>6,16, 18, 27, 44, 45, 46</sup>. En los primeros tres pasos de la ruta de síntesis no se involucran reacciones que alteren los centros estereogénicos, mientras que en el último paso, la configuración de estos centros se invierte, por tratarse de una reacción de sustitución nucleofílica tipo  $SN_2$ <sup>47</sup>. En cada uno de los pasos intermedios se realizó la caracterización del producto obtenido por espectroscopia de infrarrojo, RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  ( $^{19}F$  para el compuesto III), espectrometría de masas, y para el caso de los ligantes ditióeter, adicionalmente se determinó la rotación óptica por polarimetría.

#### 4.1.1 Síntesis y caracterización de la dicetona (I).

La obtención del producto I se realizó como se encuentra reportado en la literatura<sup>18</sup>, la cual consiste en una reacción de adición nucleofílica al grupo carbonilo. En este caso, el agente nucleofílico es la bencilamina, la cual ataca a uno de los carbonos carbonílicos del ácido tartárico, como se muestra en el siguiente mecanismo de reacción (Fig. 4.2):

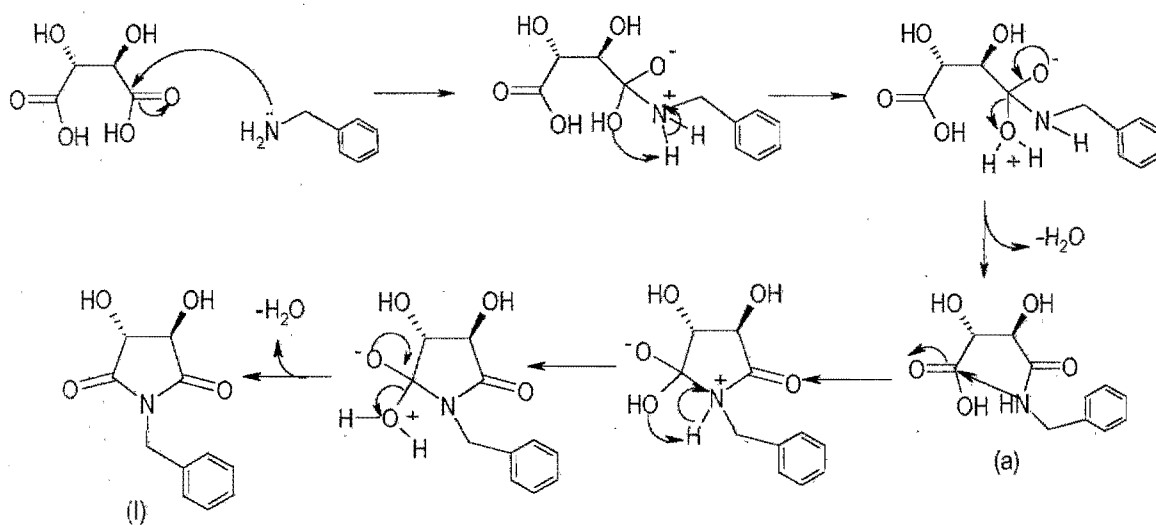


Fig. 4.2. Mecanismo de reacción para la formación del compuesto (I)

Al formarse la especie (a) se lleva a cabo la misma reacción de adición nucleofílica, pero ahora de manera intramolecular sobre el otro carbono carbonílico, y generando otra molécula de agua. En este tipo de reacciones, al ser el agua otro nucleófilo, puede llegar a presentarse

competencia entre la amina y el agua y no favorecer la formación del producto deseado, por lo que es necesario eliminar el agua producida durante la reacción, lo cual se logra formando un azeótropo con el disolvente, en este caso, tolueno, el cual es destilado durante la reacción.

Por lo que respecta a la caracterización, en la literatura<sup>18</sup> solamente se encontró el punto de fusión, por lo que la caracterización espectroscópica se describirá a detalle.

#### 4.1.1.1 Espectroscopia de Infrarrojo.

En el espectro de infrarrojo obtenido en pastilla de KBr (Apéndice A1) se observa una señal intensa y ancha centrada en  $3289\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración del enlace O-H de los grupos hidroxilo presentes en la molécula; una señal intensa un  $1650\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia del grupo carbonilo de tipo amida, así como dos bandas de intensidad media, una en  $1094\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración del enlace C-O de las funciones alcohólicas, y otras en  $748\text{ cm}^{-1}$  y  $694\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia de un anillo aromático monosustituído. En la Tabla 4.1 se presentan las bandas más importantes del espectro.

Tabla 4.1. Bandas de absorción en el infrarrojo para la dicetona (I)

<b><i>Bandas observadas (cm<sup>-1</sup>)</i></b>											
<b>3289</b>	<b>3021</b>	<b>2916</b>	<b>2877</b>	<b>1650</b>	<b>1393</b>	<b>1354</b>	<b>1152</b>	<b>1094</b>	<b>1012</b>	<b>748</b>	<b>694</b>

#### 4.1.1.2 Espectrometría de masas.

A través de la técnica de espectrometría de masas se pudo comprobar la formación de la molécula de interés mediante la identificación del ion molecular. En el espectro de masas obtenido por la técnica de impacto electrónico (Apéndice A1) se observa un pico en  $221(m/z)$ , correspondiente al ion molecular (M) del compuesto, el cual presenta la misma distribución isotópica al patrón simulado mediante el programa *Iso-Pro*. (Fig. 4.3). El pico base del espectro aparece en  $91(m/z)$  que es asignado al grupo bencilo.

También se muestra en la Tabla 4.2 la asignación propuesta para las señales más importantes del espectro.

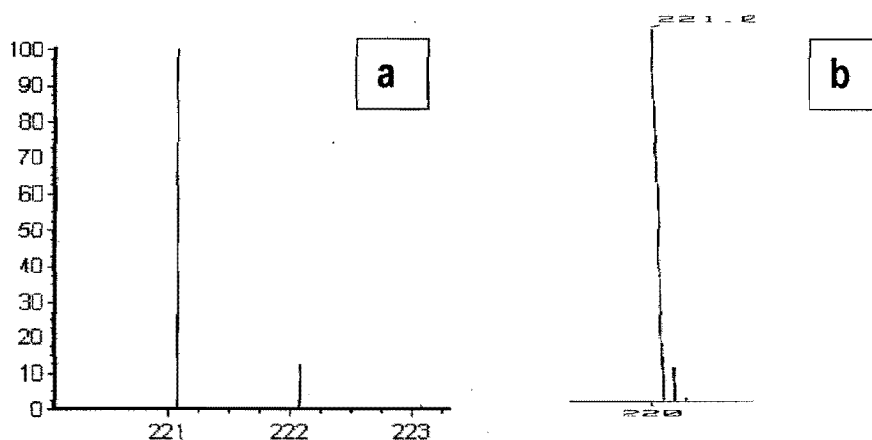


Fig. 4.3. Patrón isotópico (a) simulado y (b) experimental para la dicetona (I)

Tabla 4.2. Fragmentos propuestos para la dicetona (I)

Fragmento propuesto	Relación (m/z)
$C_{11}H_{11}O_4N$	221 (M)
$C_{11}H_9O_3N$	203
$C_{10}H_{11}O_3N$	193
$C_9H_{10}O_2N$	164
$C_9H_8ON$	146
$C_7H_8N$	106
$C_7H_7$	91
$C_4H_7O$	71
$C_2H_5ON$	60

#### 4.1.1.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Como parte de la caracterización se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  (Apéndice A2). En el espectro de  $^1H$  se observa una señal intensa en forma de un singulete que integra para 2 protones en 3.9 ppm, asignable a los protones bencílicos, otro singulete fino en 4 ppm que también integra para 2 protones, asignable a los protones metínicos, y finalmente se observa un multiplete centrado en 7.4 ppm de los protones aromáticos. Los protones de los grupos

OH presentes en la molécula se encuentran también dentro de esta señal, ya que integra para 7 protones y se observa ligeramente ancha.

En lo que respecta al experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  (Apéndice A2), se observa una señal en 42.3 ppm asignable al carbono bencílico; la señal en 71.4 ppm corresponde al carbono metínico enlazado al grupo hidroxilo. Entre 125 y 135 ppm se observan las señales de los carbonos aromáticos: 128.3 asignable al carbono *para*, 128.5 al carbono *orto*, 128.7 para al carbono *meta* y por último en 134.6 ppm se presenta la señal del carbono *ipso*. A campo bajo, en 174.4 ppm se observa la señal del carbono carbonílico

#### 4.1.2 Síntesis y caracterización del diol (II).

La obtención del diol se lleva a cabo como se encuentra reportado en la literatura ya modificada<sup>18, 48</sup> mediante una reacción de reducción de los grupos carbonilo a grupos metileno, empleando  $\text{LiAlH}_4$  como reductor. Conjuntando ambas referencias, en lo que a caracterización se refiere, se encuentran reportados el punto de fusión, el análisis elemental, la rotación óptica y la asignación de las señales de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , pero no se resuelve la multiplicidad de las señales en el experimento de protón; tampoco se hace mención a la espectroscopia de IR y espectrometría de masas. En el presente trabajo el compuesto (II) fue caracterizado por espectroscopias de infrarrojo, RMN, y espectrometría de masas.

##### 4.1.2.1 Espectroscopia de infrarrojo.

En el espectro, obtenido en pastilla de KBr (Apéndice A3) se observa una señal ancha en  $3428\text{ cm}^{-1}$  debida a la presencia de grupos OH; dos bandas en  $2927\text{ cm}^{-1}$  y  $2799\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia de enlaces C-H saturados. La banda que aparece en  $1374\text{ cm}^{-1}$  es asignable a la vibración del enlace C-N. Se observa la desaparición de la banda del carbonilo así como la presencia de una señal de intensidad media en  $1051\text{ cm}^{-1}$  de la vibración del enlace C-O del alcohol. Adicionalmente se confirma la presencia del anillo aromático monosustituido, pues se observa una banda en 690 y otra en  $741\text{ cm}^{-1}$ . A continuación se presentan en la Tabla 4.3 las bandas más importantes del espectro.

Tabla 4.3. Bandas de absorción en el infrarrojo para el diol (II)

<b><i>Bandas observadas (<math>\text{cm}^{-1}</math>)</i></b>									
<b>3428</b>	<b>2927</b>	<b>2799</b>	1603	1451	<b>1374</b>	1284	<b>1051</b>	<b>741</b>	<b>690</b>

## 4.1.2.2 Espectrometría de masas.

La espectrometría de masas del diol (Apéndice A3), obtenida por la técnica de impacto electrónico, muestra un pico en 193 ( $m/z$ ), que corresponde al ion molecular (M) del compuesto, cuyo patrón isotópico concuerda satisfactoriamente con la simulación de éste mediante el programa *Iso-Pro*. (Fig. 4.4).

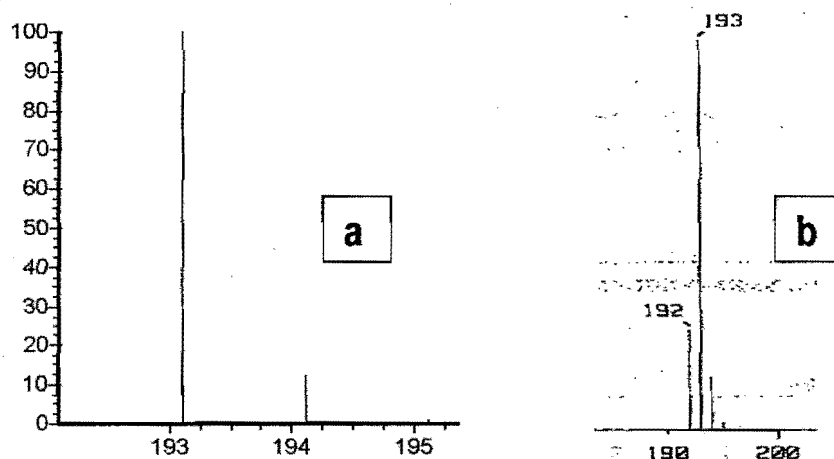


Fig.4.4. Patrón isotópico (a) simulado y (b) experimental del diol (II)

En el espectro aparecen, como parte del patrón de fragmentación dos señales pequeñas, una en 176 y otra en 158 ( $m/z$ ) que pueden deberse a la pérdida de un grupo OH y a la doble deshidratación de la molécula, respectivamente, mientras que el pico base aparece en 91( $m/z$ ), correspondiente al grupo bencilo, de manera semejante al caso del compuesto (I).

En la Tabla 4.4 se presenta una propuesta de asignación a las señales más significativas del espectro

Tabla 4.4. Fragmentos propuestos para el diol (II)

<b>Fragmento</b>	<b>Relación (<math>m/z</math>)</b>
$C_{11}H_{15}O_2N$	193(M)
$C_{11}H_{14}ON$	176
$C_{11}H_{12}N$	158
$C_9H_{11}N$	133
$C_8H_{10}N$	120
$C_7H_7$	91
$C_5H_5$	65
$C_2H_2O$	42

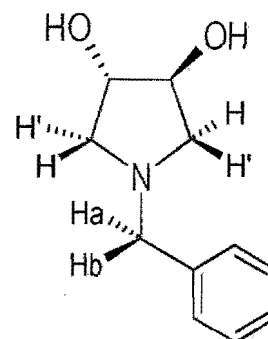
#### 4.1.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Se obtuvieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el compuesto (II) (Apéndice A4). En el experimento de  $^1\text{H}$  se observan dos dobles de dobles, centrados en 2.5 y en 2.9 ppm, que integran cada uno para 2 protones, asignables a los protones metilénicos del heterociclo pirrolidínico, los cuales resultan ser diasterotópicos (magnéticamente no equivalentes), y que de acuerdo a los valores de  $^3J_{\text{HH}}$  se realizó la asignación para cada protón metilénico. Luego se observa una señal centrada en 3.7 ppm que integra para dos protones, la cual corresponde a un cuarteto AB, asignable a los protones bencilicos, los cuales también resultan ser diasterotópicos.

Finalmente se observa una señal centrada en 4.1 ppm la cual no se define completamente, que integra para 1.8 protones, que se asigna a los protones metínicos, un singulete en 4.3 ppm asignable a los protones de la función alcohol de la molécula que integra para 2 protones y un multiplete centrado en 7.3 ppm, correspondiente a los protones aromáticos de la molécula. En la Tabla 4.5 se presentan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento obtenidas.

Tabla 4.5. Datos de RMN  $^1\text{H}$  del diol (II)

Asignación	$\delta$ (ppm)	Ctes. de acoplamiento (Hz)		
		$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	$J_{\text{AB}}$
N-CH $^a$ H (dd)	2.5	10.19	3.69	
N-CH $^b$ H (dd)	2.9		5.39	
$\phi$ -CH $^a$ H $^b$	3.6			13.04
$\phi$ -CH $^a$ H $^b$	3.7			
CH (m)	4.1			
OH (s)	4.3			
H $^a$ aromáticos (m)	7.3			



Por lo que respecta al experimento de  $^{13}\text{C}$  (Apéndice A4) se observa una señal en 59.9 ppm del carbono bencilico; en 60.1 ppm aparece la señal asignable a los carbonos metilénicos y en 78.4 ppm aparece la señal de los carbonos metínicos. En la zona de los carbonos aromáticos se presentan las cuatro señales esperadas: en 127.4 aparece el carbono *para*, en 128.4 el carbono *orto*, en 129.9 el carbono *meta* y más desplazada a campo bajo aparece el carbono *ipso* en 137.7ppm.

### 4.1.3 Síntesis y caracterización del ditriflato III.

La formación del ditriflato se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución electrofílica. La reacción consta de dos pasos: primero la desprotonación de las funciones hidroxilo de la molécula por la piridina, y segundo, el ataque de los alcolatos al anhídrido trifílico, dándose en este paso la reacción de sustitución. La síntesis se llevó a cabo como se encuentra reportada en la literatura<sup>6b</sup> y en este caso, la caracterización contempla el análisis elemental, la rotación óptica y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , aunque las multiplicidades de las señales en protón no se encuentran resueltas, ni tampoco se presentan los datos de espectrometría de masas, ni de espectroscopia de infrarrojo.

#### 4.1.3.1 Espectroscopia de infrarrojo.

El espectro de infrarrojo obtenido en película sobre ventana de NaCl (Apéndice A5) muestra una banda en  $3033\text{ cm}^{-1}$  que se debe a la vibración del enlace  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  y otras dos en  $2924$  y  $2815\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración del enlace C-H saturado. Se constata la presencia del grupo triflato por las cuatro bandas intensas entre  $1450$  y  $1100\text{ cm}^{-1}$ : dos señales para el enlace C-F en  $1425$  y  $1207\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas del enlace S-O en  $1250$  y  $1141\text{ cm}^{-1}$ . Adicionalmente se observa una señal de intensidad media en  $613\text{ cm}^{-1}$  atribuible a la vibración del enlace C-S. Asimismo, se identifican bandas para el patrón de sustitución del anillo aromático, una en  $900$  y otra en  $757\text{ cm}^{-1}$ . En la Tabla 4.6 se muestran condensadas las bandas más importantes del espectro.

Tabla 4.6. Absorciones en el infrarrojo para el ditriflato (III)

#### ***Bandas observadas ( $\text{cm}^{-1}$ )***

<b>3033</b>	<b>2924</b>	<b>2815</b>	<b>1425</b>	<b>1250</b>	<b>1207</b>	<b>1141</b>	<b>935</b>	<b>900</b>	<b>858</b>	<b>796</b>	<b>757</b>	<b>613</b>
-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

#### 4.1.3.2 Espectrometría de masas.

La espectrometría de masas del ditriflato se obtuvo por la técnica de FAB+ (Apéndice A5), y se comprueba la formación de la molécula, al obtener una señal en  $457(\text{m/z})$  correspondiente al ion molecular (M), y otra señal en  $456(\text{m/z})$  que corresponde al ion molecular menos una unidad de masa.

Se observa una señal en 307(m/z) que se puede asignar a la pérdida de un grupo triflato ( $\text{CF}_3\text{O}_2\text{SO}$ ) más una unidad de masa y que se puede relacionar con su capacidad como grupo saliente. Para este producto se propone una asignación de las señales en el espectro en la Tabla 4.7, así como también se muestra la comparación entre el patrón isotópico experimental y el simulado con el programa *Iso-Pro*, en donde se observa que ambos concuerdan en el patrón de distribución, solamente que en el espectro experimental la distribución isotópica se aprecia en la señal en 458 (m/z) que corresponde al ion molecular mas una unidad de masa (Fig. 4.5).

Tabla 4.7. Fragmentos propuestos para el ditriflato (III)

Fragmento	Relación (m/z)
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_6$	458(M+1)
$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_6$	457(M)
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_6$	456(M-1)
$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_6\text{NS}_2\text{F}_6$	380
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NSF}_3$	324
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NSF}_3$	307
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$	158
$\text{C}_7\text{H}_7$	91
$\text{C}_6\text{H}_5$	77

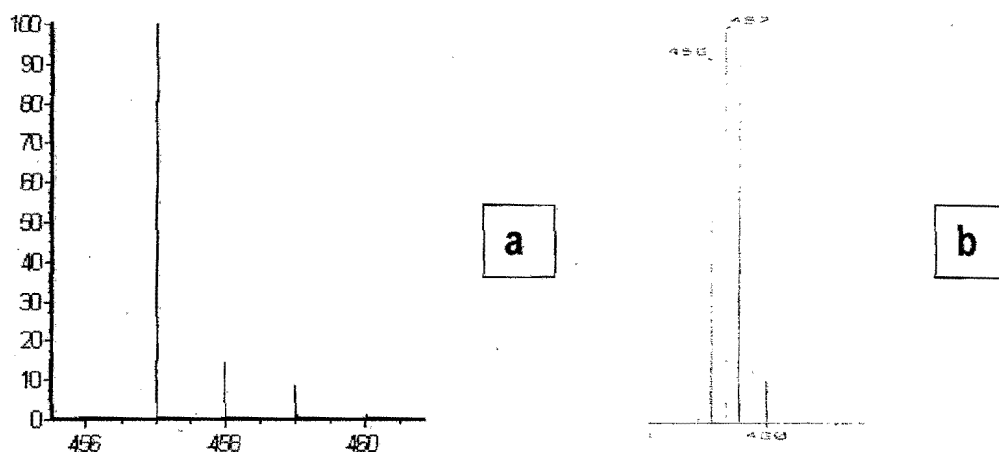


Fig. 4.5 Patrón isotópico (a) simulado y (b) experimental del ditriflato (III)

#### 4.1.3.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

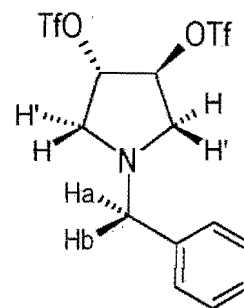
También para este intermediario se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como también  $^{19}\text{F}$ .



Analizando el espectro de protón (Apéndice A6), se observan dos dobles de dobles, centrados en 2.9 y 3.2 ppm, señales que integran para 2 protones, cada uno, asignables a los protones metilénicos del ciclo pirrolidínico, los cuales son diasterotópicos. Centrada en 3.7 ppm se observa una señal, que también integra para 2 protones, que corresponde a los protones bencilícos, y que resultan de nuevo diasterotópicos presentando un patrón magnético AB; la señal de los protones metínicos aparece como un pseudotriplete centrado en 5.4 ppm que integra para 2 protones, y finalmente aparece un multiplete que integra para 5 protones centrado en 7.3 ppm que corresponde a los protones aromáticos del compuesto. En la Tabla 4.8 se resumen los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento del sistema.

Tabla 4.8. Datos de RMN de  $^1\text{H}$  para el ditriflato (III)

Asignación	$\delta$ (ppm)	Ctes. de acoplamiento (Hz)		
		$^2J_{HH}$	$^3J_{HH}$	$J_{AB}$
N-CH $^a$ H (dd)	2.9	10.09	4.49	
N-CH $^b$ H (dd)	3.2		6.29	
$\phi$ -CH $^a$ H $^b$	3.66			13.19
$\phi$ -CH $^a$ H $^b$	3.72			
CH( <i>pst</i> )	5.4			
H <sub>aromáticos</sub> (m)	7.3			



Por lo que respecta al experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  (Apéndice A6), la asignación de las señales se realizó como sigue: en 57.1 ppm a carbonos metilénicos de la pirrolidina, en 58.7 ppm aparece el carbono bencilíco y la señal en 87.7ppm se asigna a los carbonos metínicos enlazados al oxígeno del grupo triflato.

En este experimento, se confirma la presencia de los grupos triflato en la molécula, al presentarse un cuadruplete centrado en 118.4 ppm con una  $^1J_{\text{CF}}=320$  Hz. Finalmente, las señales de los carbonos del anillo aromático aparecen en el siguiente orden: en 128 ppm el carbono *para*, 128.6 ppm el carbono *meta*, 128.7 ppm el carbono *orto* y en 138.5 ppm el carbono *ipso*.

También para completar la caracterización por RMN se obtuvo el espectro de  $^{19}\text{F}$ (Apéndice A6), el cual muestra un singulete en  $-75.1$  ppm.

#### 4.1.4 Síntesis y caracterización de los ditioéteres.

En la literatura se encuentran reportada la técnica para preparar los ditioéteres análogos con sustituyente metilo, isopropilo y fenilo en el átomo de S<sup>6b</sup>, donde se menciona que se forma la sal de sodio del tiol correspondiente, utilizando NaH en exceso (una relación 15:1, NaH:tiol) la cual actúa como nucleófilo para llevar a cabo la formación del enlace C-S y ya formado el tiolato de sodio, se adiciona el ditriflato en disolución. El utilizar este exceso de NaH, implicaba una posterior hidrólisis y una serie de extracciones, lo cual propiciaba una mayor manipulación del producto.

En este caso, el tiolato de sodio se formó mediante la reacción del tiol correspondiente con Na<sup>0</sup> en THF como disolvente, produciendo sales de sodio solubles, y ya formada las sal se adiciona el ditriflato en disolución. Terminada la reacción, el disolvente es evaporado y el producto se purifica por cromatografía en columna. A pesar de que esta modificación a la técnica, que involucra una menor manipulación de la reacción, los rendimientos son semejantes en ambos casos.

Esta síntesis se lleva a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica tipo SN<sub>2</sub>, la cual involucra una inversión de los centros estereogénicos de la molécula.

Los nuevos ditioéteres Degus-2-naftilo y Degus-*o*-*tert*butilfenilo fueron caracterizados por espectroscopia de infrarrojo, RMN <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C, espectrometría de masas de baja y alta resolución, esta última como herramienta que además de indicar la masa molecular del compuesto, proporciona una manera de conocer las relaciones atómicas presentes en la molécula, y debido a que se trata de moléculas quirales, se determinó la rotación óptica por polarimetría.

##### 4.1.4.1 Ditioéter Degus-2-naftilo (IV).

###### 4.1.4.1.1 Espectroscopia de infrarrojo.

El espectro de infrarrojo del ligante Degus-2-naftilo obtenido en pastilla de KBr (Apéndice A7) muestra una señal ancha en 3435 cm<sup>-1</sup> la cual se atribuye a humedad presente en el soporte. Luego aparece una banda en 3049 cm<sup>-1</sup> que indica la presencia de enlaces C<sub>sp2</sub>-H, así como también aparecen 3 bandas, 2937, 2877 y 2798 cm<sup>-1</sup> debidas a la vibración del enlace C<sub>sp3</sub>-H. Se observan varias bandas entre 1600 y 1400 cm<sup>-1</sup> debidas a la vibración del enlace C=C aromático,

siendo las más importantes las de 1619, 1587 y 1494  $\text{cm}^{-1}$ ; en 1352  $\text{cm}^{-1}$  aparece una banda asignable a la vibración del enlace C—N. Finalmente en 819 y 739  $\text{cm}^{-1}$  asignables a las sustituciones de los anillos aromáticos y una banda en 702  $\text{cm}^{-1}$  de la vibración del enlace C-S. En la Tabla 4.9 se presentan las absorciones más importantes del espectro de infrarrojo.

Tabla 4.9. Absorciones en el infrarrojo para el ditióeter Degus-2-naftilo (IV)

**Bandas observadas ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3049	2937	2798	1619	1587	1494	1453	1352	1129	1064	861	819	739	702	479	467
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

#### 4.1.4.1.2 Espectrometría de masas.

La espectrometría de masas del ditióeter Degus-2-naftilo obtenida por la técnica de FAB+ (Apéndice A7) muestra como pico base al ion molecular del ligante en 478 (m/z) (M), con lo que se confirma la formación del producto esperado.

Analizando el patrón de fragmentación aparece un pico en 318 (m/z) que se atribuye a la pérdida de uno de los sustituyentes azufrados del ligante ditióeter, y otra señal pequeña en 494 (m/z), la cual se puede atribuir a la captura de oxígeno por parte del compuesto. En la Tabla 4.10 se presenta la asignación propuesta de las señales más importantes del espectro. Cabe resaltar que en el espectro aparecen tres señales intensas en 136, 154 y 158(m/z) que corresponden a la matriz.

Tabla 4.10. Fragmentos propuestos para el ditióeter (IV) Degus-2-naftilo

<b>Fragmento</b>	<b>Relación (m/z)</b>
$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NS}_2\text{O}$	494
$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NS}_2$	478(M)
$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NS}$	318
$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{S}$	199
$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{S}$	185
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$	120
$\text{C}_7\text{H}_7$	91

En la Fig. 4.6 se esquematiza la propuesta al patrón de fragmentación del ditióeter Degus-2-naftilo, así como una comparación entre el patrón isotópico del ion molecular experimental y el simulado con el programa *Iso-Pro*, en donde se observa que hay concordancia en la distribución de las señales.

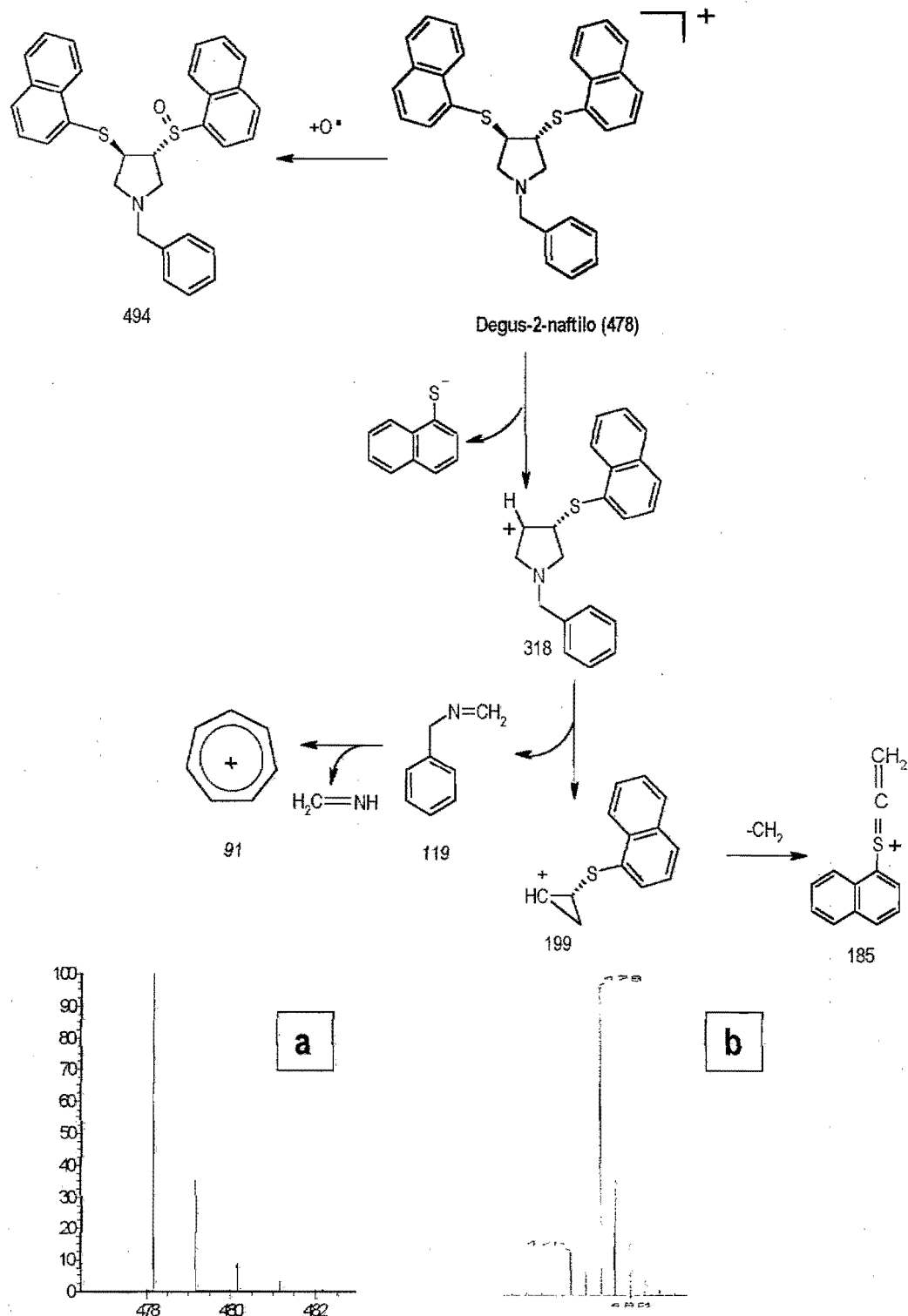


Fig. 4.6. Patrón de fragmentación propuesto para el ditióeter Degus-2-naftilo y patrones isotópicos del ión molecular (a) simulado y (b) experimental

#### 4.1.4.1.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Se obtuvieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del ditióeter (IV). En el experimento de RMN  $^1\text{H}$  (Apéndice: A8) se observan dos señales, en 2.7 y 3.3 ppm que integran, cada una, para dos protones, asignables a los grupos metilénicos del heterociclo, pero en este caso, las señales no se encuentran bien definidas, como en el caso de los otros intermedios, aunque se puede suponer que los protones de cada grupo metileno son diasterotópicos y debido a que no se pueden medir constantes de acoplamiento no se puede decir asignar que señal corresponde a cada uno. Enseguida aparece un multiplete centrado en 3.75 ppm que integra para cuatro protones, en el cual se propone la presencia de un cuarteto, superpuesto en un pseudoquintuplete, señales que se asignan a los protones bencílicos diasterotópicos, que como en los caso de los compuestos (II) y (III) presentan un patrón magnético AB, y a los protones metínicos, respectivamente. Finalmente, se aprecian dos grupos de protones aromáticos, uno centrado en 7.4 ppm que integra para 15.2 protones, correspondientes a los grupos naftilo, y otro multiplete centrado en 7.7 ppm que integra para 4.2 protones del anillo del grupo bencilo. En la Tabla 4.11 se resumen los desplazamientos químicos de ligante en el experimento de RMN  $^1\text{H}$ .

Tabla 4.11. Datos de RMN  $^1\text{H}$  de ligante Degus-2-naftilo (IV)

Asignación	$\delta$ (ppm)
N-CH <sub>2</sub> (m)	2.7, 3.3
CH <sub>2</sub> $\phi$ (AB)	3.7*
CH-S(psq)	3.8
H <sub>aromáticos</sub> (naftilo) (m)	7.4
H <sub>aromáticos</sub> ( $\phi$ ) (m)	7.7

\* Desplazamiento químico estimado. Parte del cuarteto AB ( $J_{AB}=12.88$  Hz) se encuentra traslapado con el pseudoquintuplete de 3.8 ppm

Por lo que respecta al experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  (Apéndices A8 y A9), aparte de servir para caracterizar al ditióeter, sirvió como herramienta para verificar que la reacción de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  para formar el enlace C-S se llevó a cabo satisfactoriamente, debido a que se observa la presencia de una sola señal para todos los tipos de carbono de la molécula, y no presentándose diastereoisómeros.

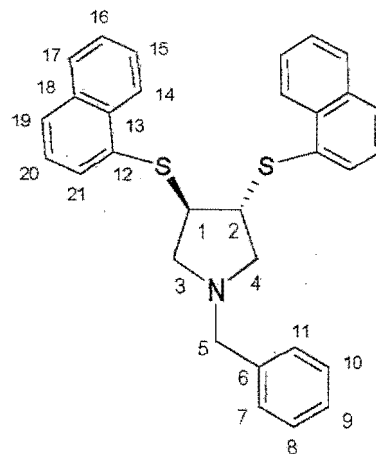
con configuraciones (*R,S*) en los centros estereogénicos, por lo que el ditioéter se encuentra en su forma enantioméricamente pura.

En la zona de los carbonos alifáticos se observa la señal del carbono bencílico en 52.1 ppm, en 59.2 la señal de los carbonos metilénicos y finalmente en 59.5, la señal de los carbonos metínicos.

Para realizar la asignación de las señales de los carbonos aromáticos, 14 en total, se emplearon 2 herramientas: la asignación reportada para los ligantes ditioéter análogos con esqueleto Degus<sup>6b</sup>, ya que se propone que las señales de los carbonos del anillo del grupo bencilo no presentan modificación en su desplazamiento químico al cambiar el sustituyente en el azufre, y de una simulación del espectro en el programa ADC Labs. Así la asignación de las señales queda de la siguiente manera, como se muestra en la Tabla 4.12.

Tabla 4.12. Desplazamientos químicos de RMN de <sup>13</sup>C de la zona aromática del ligante Degus-2-naftilo

Asignación	$\delta$ (ppm)	Asignación	$\delta$ (ppm)
C <sub>20</sub>	126	C <sub>21</sub>	128.6
C <sub>17</sub>	126.4	C <sub>14</sub>	128.7
C <sub>9</sub>	127.1	C <sub>19</sub>	129.9
C <sub>16</sub>	127.3	C <sub>18</sub>	132.1
C <sub>15</sub>	127.6	C <sub>13</sub>	132.3
C <sub>8,10</sub>	128.3	C <sub>12</sub>	133.5
C <sub>7,11</sub>	128.4	C <sub>6</sub>	138.2



#### 4.1.4.2 Ditioéter Degus-*o*-tertbutilfenilo (V).

##### 4.1.4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo.

El espectro de infrarrojo obtenido en película sobre ventana de NaCl (Apéndice A10) se observa una banda en 3056 cm<sup>-1</sup> que indica la presencia de enlaces C<sub>sp2</sub>-H, así como una banda intensa y otras de intensidad media en 2958, 2869 y 2791, respectivamente, que indican la presencia de enlaces C<sub>sp3</sub>-H. En la zona correspondiente a la vibración del enlace C=C aromático de

## 4. Resultados y discusión

1600 a 1400 $\text{cm}^{-1}$  aparecen varias señales, siendo las más intensas las de 1660, 1585 y 1429  $\text{cm}^{-1}$ . La presencia de los grupos metilo se confirma por la aparición de una banda en 1466  $\text{cm}^{-1}$ . En 1361  $\text{cm}^{-1}$  aparece una banda de intensidad media, asignable a la vibración del enlace C-N. La presencia de los grupos *ter*tbutilo en la molécula también se confirma, por una banda dobleteada en 1261 y 1247  $\text{cm}^{-1}$ . En 754  $\text{cm}^{-1}$  aparece una banda intensa que se asigna al patrón de *orto*-sustitución de los anillos aromáticos, mientras que la banda en 700  $\text{cm}^{-1}$  y el hombro de la de 754  $\text{cm}^{-1}$  al patrón de monosustitución. Finalmente la banda de la vibración del enlace C-S aparece en 638  $\text{cm}^{-1}$ . En la Tabla 4.13 se muestran las bandas más importantes del espectro.

Tabla 4.13. Absorciones en infrarrojo del ditioéter Degus-*o*-*ter*tbutilfenilo

### **Bandas observadas ( $\text{cm}^{-1}$ ):**

3056	2958	2869	2791	1660	1585	1466	1429	1361	1261	1247	1047	807	754	700	638	557
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-----	-----	-----	-----	-----

### 4.1.4.2.2 Espectrometría de masas.

La espectrometría de masas del ditioéter Degus-*o*-*ter*tbutilfenilo fue obtenida por la técnica de FAB+ (Apéndice A10). En este caso, aparece una señal en 490 ( $m/z$ ), la cual es el pico base del espectro y corresponde al ión molecular (M), por lo que queda confirmada la formación del ditioéter.

Analizando el espectro se observa una señal pequeña en 506 ( $m/z$ ) la cual se puede deber a la captura de oxígeno por parte del ditioéter y una señal en 324 ( $m/z$ ) debida a la pérdida de un grupo azufrado en la molécula, de manera similar al ditioéter (IV). A continuación en la Tabla 4.14 se presenta la asignación propuesta de las señales más importantes del espectro.

Tabla 4.14. Fragmentos propuestos para el ditioéter (V) Degus-*o*-*ter*t-butilfenilo

<b>Fragmento</b>	<b>Relación (<math>m/z</math>)</b>
$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NS}_2\text{O}$	506
$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{NS}_2$	490 (M)
$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NS}$	324
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{S}$	205
$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}$	158
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$	120
$\text{C}_7\text{H}_7$	91

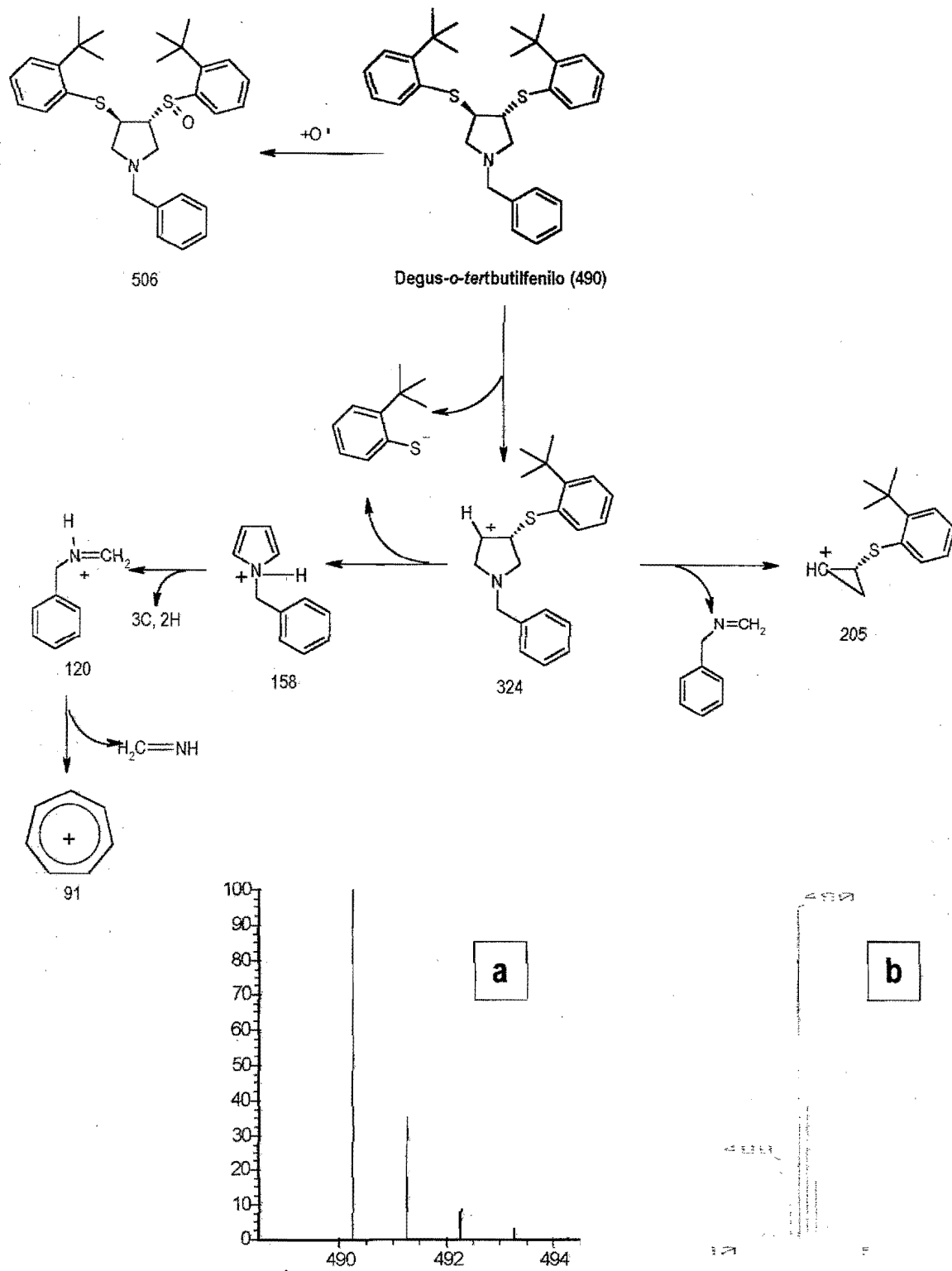


Fig. 4.7. Patrón de fragmentación propuesto para el ditióeter Degus-*o*-*tert*butilfenilo y patrones isotópicos del ión molecular (a) simulado y (b) experimental



#### 4.1.4.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

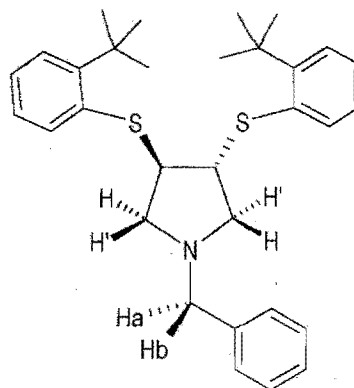
Se obtuvieron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del ditioéter (V). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Apéndice A11) se observa un singulete centrado en 1.5 ppm que integra para 18 protones que corresponde a los grupos *ter*tbutilo de la molécula. Para los grupos metileno del heterociclo vuelven a aparecer dos dobles de dobles, centrados en 2.7 y 3.2 ppm que integran para dos protones cada uno, y como en los casos anteriores, debido a que se trata de protones diastereotópicos, se realizó la asignación con ayuda de los valores de  $^3J_{\text{HH}}$ .

Luego aparece una señal centrada en 3.7 ppm que integra para 2 protones, correspondiente a los protones bencílicos, también diastereotópicos, presentando de un patrón magnético AB, y junto a ella un pseudoquintuplete centrado en 3.8 que también integra para dos protones y que se asigna a los protones metínicos; finalmente en 7.2 ppm aparece un multiplete que integra para 13 protones y que corresponde a los protones aromáticos de la molécula.

En la Tabla 4.15 se resumen los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento del sistema.

Tabla 4.15. Datos de RMN  $^1\text{H}$  del ligante Degus-*o*-*tert*-butilfenilo

Asignación	$\delta$ (ppm)	Ctes. de acoplamiento (Hz)		
		$^2J_{\text{HH}}$	$^3J_{\text{HH}}$	$J_{\text{AB}}$
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (s)	1.5			
N-CH'H(dd)	2.7	9.59	4.49	
N-CH'H(dd)	3.2		6.59	
$\phi\text{-CH}_a\text{H}_b$	3.6			13.19
$\phi\text{-CH}_a\text{H}_b$	3.78			
CH(psq)	3.8			
H <sub>aromáticos</sub> (m)	7.2			



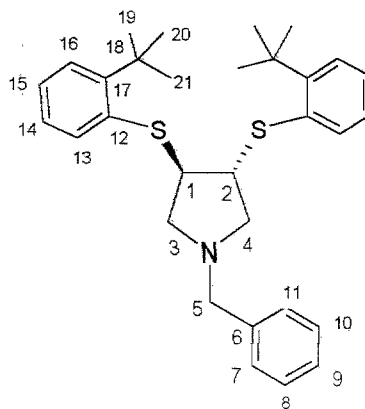
Al igual que en el caso del ligante Degus-2-naftilo, con el experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  también se confirma la satisfactoria formación del enlace C-S mediante una reacción de tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , presentándose una sola señal para cada tipo de carbono de la molécula y no presentándose la formación de disteroisómeros con configuración (R,S) por lo que el ligante quiral se obtuvo enantioméricamente puro.

Las señales de RMN  $^{13}\text{C}$  (Apéndice A11) de la parte alifática se asignaron de la siguiente manera: en 30.6 ppm aparece una señal intensa asignable a los metilos de los grupos *tert*butilo, en 34.6 ppm la señal del carbono cuaternario de este mismo grupo; la señal de los carbonos metínicos enlazados al átomo de azufre aparece en 36.5 ppm; en 53 ppm la señal de los carbonos metilénicos y en 59.7 ppm la señal del carbono bencílico.

Al igual que para el ligante (IV), la asignación de las señales de carbonos aromáticos se hizo con ayuda del programa ACD-Labs y de lo ya reportado en la literatura<sup>6b</sup>. La asignación de estas señales queda como se muestra en la Tabla 4.16.

Tabla 4.16. Desplazamientos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  de la zona aromática del ligante Degus-*o-tert*butilfenilo

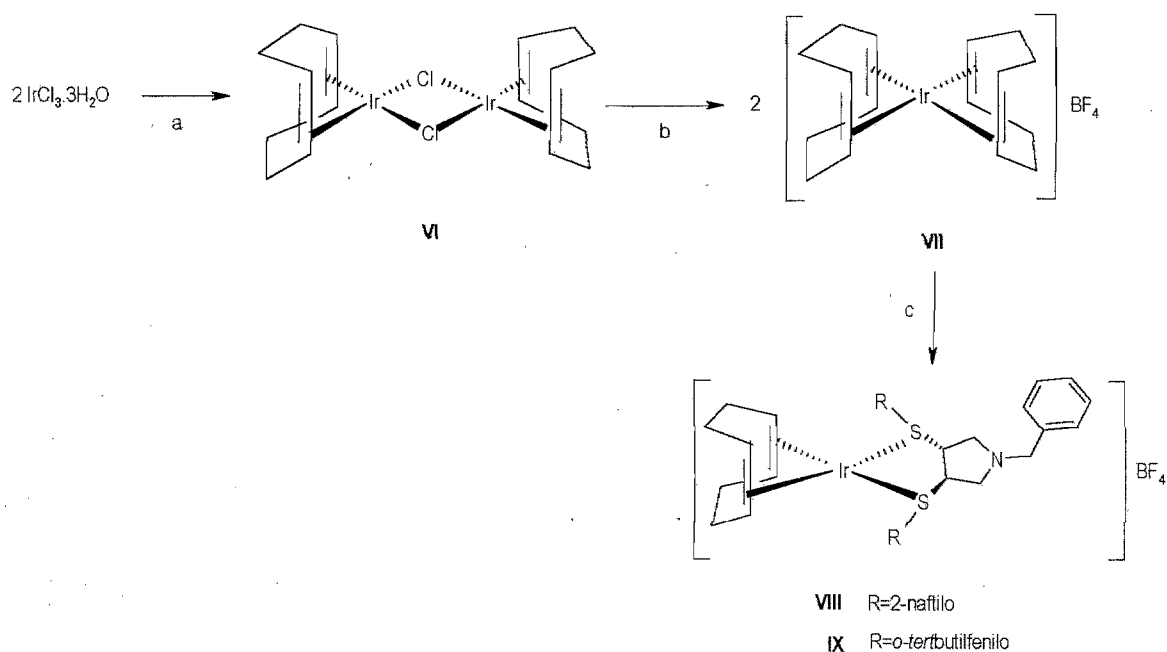
Asignación	$\delta(\text{ppm})$	Asignación	$\delta(\text{ppm})$
C <sub>15</sub>	126.5	C <sub>7,11</sub>	128.7
C <sub>13</sub>	126.6	C <sub>14</sub>	133.1
C <sub>9</sub>	126.9	C <sub>12</sub>	134.9
C <sub>16</sub>	127.2	C <sub>6</sub>	138.9
C <sub>8,10</sub>	128.3	C <sub>17</sub>	150



## 4.2 Síntesis y caracterización de los complejos organometálicos de Iridio (I) y Paladio (II).

Una vez sintetizados y caracterizados los ligantes ditióéter quirales, se procedió a la preparación y caracterización de los compuestos organometálicos de iridio (I) y paladio (II), siguiendo las siguientes rutas sintéticas (Figs. 4.8 y 4.9):

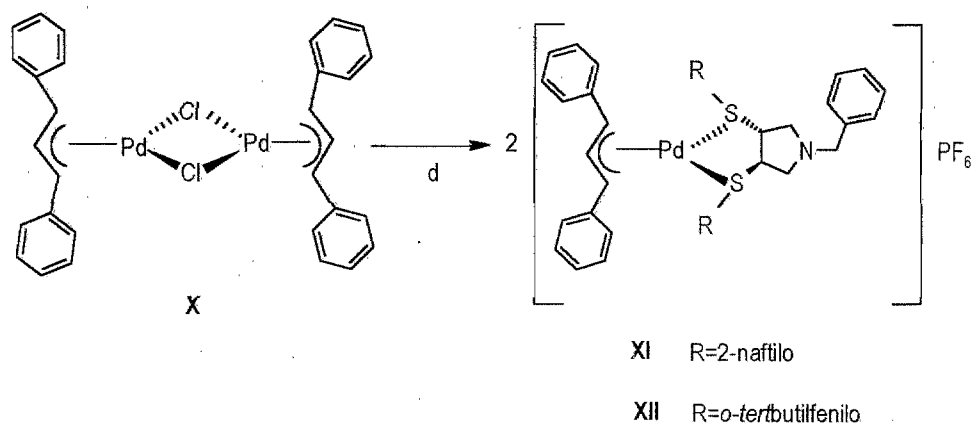
Para los complejos de iridio:



(a) 1,5-ciclooctadieno; EtOH/H<sub>2</sub>O, reflujo; (b) 1,5-ciclooctadieno, AgBF<sub>4</sub>; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) DegusR; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Fig. 4.8. Ruta de síntesis de los compuestos organometálicos de Ir(I) con ligantes ditióéter quirales

Y para los de paladio:



(d) DegusR, NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>; disolvente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeOH, EtOH: 1:1:1:1

Fig. 4.9. Ruta de síntesis de los compuestos organometálicos de Pd(II) con ligantes ditióéter quirales

Los precursores organometálicos  $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$ <sup>46,49</sup>,  $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ <sup>46,50</sup> y  $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-1,3-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)]_2$ <sup>51</sup> fueron sintetizados como se encuentra reportado en la literatura.

La formación de los complejos organometálicos de Ir(I) con el respectivo ditioéter se observa a simple vista durante la experimentación, observándose un cambio de color en la disolución a los pocos segundos de mezclar el precursor organometálico con el ligante, de rojo-café a anaranjado, en el caso del complejo VIII, y a amarillo para el complejo IX, obteniendo buenos rendimientos, 77 y 83 %, respectivamente. En el caso de los complejos de Pd(II), esto no fue tan evidente, ya que no se alcanzó a apreciar un cambio de color, manteniéndose la mezcla de reacción amarilla, y logrando rendimientos de 68% para el complejo XI y 67% para el complejo XII, además de que en ambos casos, la obtención de los complejos es favorecida por la formación de metalociclos de 5 miembros.

En ninguno de los cuatro casos se observó la presencia del metal en estado de oxidación cero durante la síntesis, lo que indica que los sustituyentes voluminosos de los átomos donadores no favorecen la descoordinación de los ligantes. Los complejos de paladio son estables al aire y en disolución, mientras que los de iridio son estables bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  y refrigeración en estado sólido, y menos estables en disolución.

Los cuatro complejos fueron caracterizados por espectroscopia de infrarrojo, RMN y espectrometría de masas de baja y alta resolución, siendo ésta última una herramienta tanto para indicar la masa molecular de los compuestos, como para conocer las relaciones atómicas presentes en cada uno de los complejos. También como parte de la caracterización se intentó determinar el punto de fusión de los compuestos, pero al intentar medirlo, en los cuatro complejos se observa descomposición antes de fundir.

### 4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo.

Los espectros de infrarrojo de los cuatro compuestos organometálicos fueron obtenidos en pastilla de KBr (Apéndices: A12, A14, A16, A20). En los cuatro espectros se observan las bandas anteriormente asignadas de los ligantes libres, y adicionalmente se observa modificaciones en la zona de  $1400\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$  que se deben a la vibración del enlace  $\text{C}=\text{C}$  del COD para los complejos de

iridio y del alilo de los complejos de paladio, así como por la presencia de los anillos aromáticos del ligante alílico; en el espectro del complejo (VIII) aparece una banda intensa en aproximadamente  $1260\text{ cm}^{-1}$ , asignable a la vibración del enlace C-O de éter etílico que pudiese haber quedado ocluido en el complejo durante el proceso de aislamiento. En el caso de los complejos de iridio se observa una banda intensa en  $1054\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia del ion  $\text{BF}_4^-$ , mientras que en los de paladio aparece una banda en  $838\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia del ion  $\text{PF}_6^-$ . También los espectros de los complejos de Pd(II) se observan ligeras modificaciones en la zona de  $690\text{-}900\text{ cm}^{-1}$  debido a la presencia de los fenilos del alilo.

En la Tabla 4.17 se resumen las bandas más importantes en los espectros.

Tabla 4.17. Absorciones en el infrarrojo de los complejos organometálicos.

Complejo	Bandas observadas ( $\text{cm}^{-1}$ ):
$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-2-naftilo})]\text{BF}_4$	3299 2962 2873 1615 1585 1454 1341 1262 1054 802 748 706
$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-o-tertbutilfenilo})]\text{BF}_4$	2963 1650 1602 1429 1363 1262 1053 804 761 707
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-2-naftilo})]\text{PF}_6$	3053 2922 2853 1624 1490 1453 839 756 694 557
$[\text{Pd}(\eta^3\text{-1,3-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-o-tertbutilfenilo})]\text{PF}_6$	2960 2865 1465 1361 1261 838 757 697 557

#### 4.2.2 Espectrometría de masas.

Los espectros de masas de los cuatro complejos fueron obtenidos por la técnica de FAB+ (Apéndices: A12, A14, A16, A20). En los cuatro casos aparece el ion molecular del compuesto, menos la masa del anión,  $\text{BF}_4^-$  para los complejos de iridio y  $\text{PF}_6^-$  para los de paladio. También en cada uno de los espectros se observa el pico correspondiente al ligante libre, 478 (m/z) para los complejos con el ligante Degus-2-naftilo y 490(m/z) para lo que tienen al ditioéter Degus-o-tertbutilfenilo y presentándose el mismo patrón de fragmentación propuesto para cada ligante libre. Otro aspecto a destacar es que en todos los casos aparece también un pico en  $(\text{M-anión})+16$  que se puede asignar a la captura de oxígeno  $(\text{M-anión})+1/2\text{ O}_2$ , lo cual no es raro para compuestos catiónicos organometálicos de este tipo, como ya se encuentra reportado en la literatura<sup>6, 46, 52</sup>. Otro aspecto a destacar es que en el caso de los complejos de paladio aparece una señal en 583 (m/z) para el complejo XI y 597 (m/z) para el complejo XII, asignable al centro metálico coordinado al ligante quiral y la correspondiente pérdida del ligante alílico.

La asignación propuesta para los fragmentos más importantes de los espectros se presentan en las Tablas 4.18 y 4.19, y es esquematizada en la Fig. 4.10.

Tabla 4.18. Asignación propuesta para los complejos organometálicos de Ir(I)

<b><math>Ir(COD)(Degus-2-naftilo)BF_4</math></b>		<b><math>[Ir(COD)(Degus-o-tertbutilfenilo)]BF_4</math></b>	
<b>Fragmento</b>	<b>Relación (m/z)</b>	<b>Fragmento</b>	<b>Relación (m/z)</b>
(M-BF <sub>4</sub> )+1/2O <sub>2</sub>	794	(M-BF <sub>4</sub> )+1/2O <sub>2</sub>	806
(M-BF <sub>4</sub> )	778	(M-BF <sub>4</sub> )	790
L*	478	L*	490

Tabla 4.19. Asignación propuesta para los complejos organometálicos de Pd(II)

<b><math>[Pd(\eta^3-1,3-\phi C_3H_3\phi)(Degus-2-naftilo)]PF_6</math></b>		<b><math>[Pd(\eta^3-1,3-\phi C_3H_3\phi)(Degus-o-tert-butilfenilo)]PF_6</math></b>	
<b>Fragmento</b>	<b>Relación (m/z)</b>	<b>Fragmento</b>	<b>Relación (m/z)</b>
(M-PF <sub>6</sub> )+1/2O <sub>2</sub>	792	(M-PF <sub>6</sub> )+1/2O <sub>2</sub>	804
(M-PF <sub>6</sub> )	776	(M-PF <sub>6</sub> )	788
Pd(L*)	583	Pd(L*)	595
L*	478	L*	490

También para los cuatro casos se realizó una simulación del patrón isotópico del ion molecular mediante el programa *Iso-Pro* (Fig. 4.11). En el caso de los compuestos organometálicos de iridio se observa que la distribución isotópica obtenida de manera experimental concuerda perfectamente con la simulada, mientras que en el caso de los complejos de paladio, existe cierta discrepancia entre la simulación y el patrón experimental, ya que a pesar de que la cantidad de señales coinciden en ambos casos, la intensidad de éstas presenta ligeras variaciones, pero entre ambos patrones isotópicos experimentales hay concordancia en la intensidad de las señales.

#### 4. Resultados y discusión

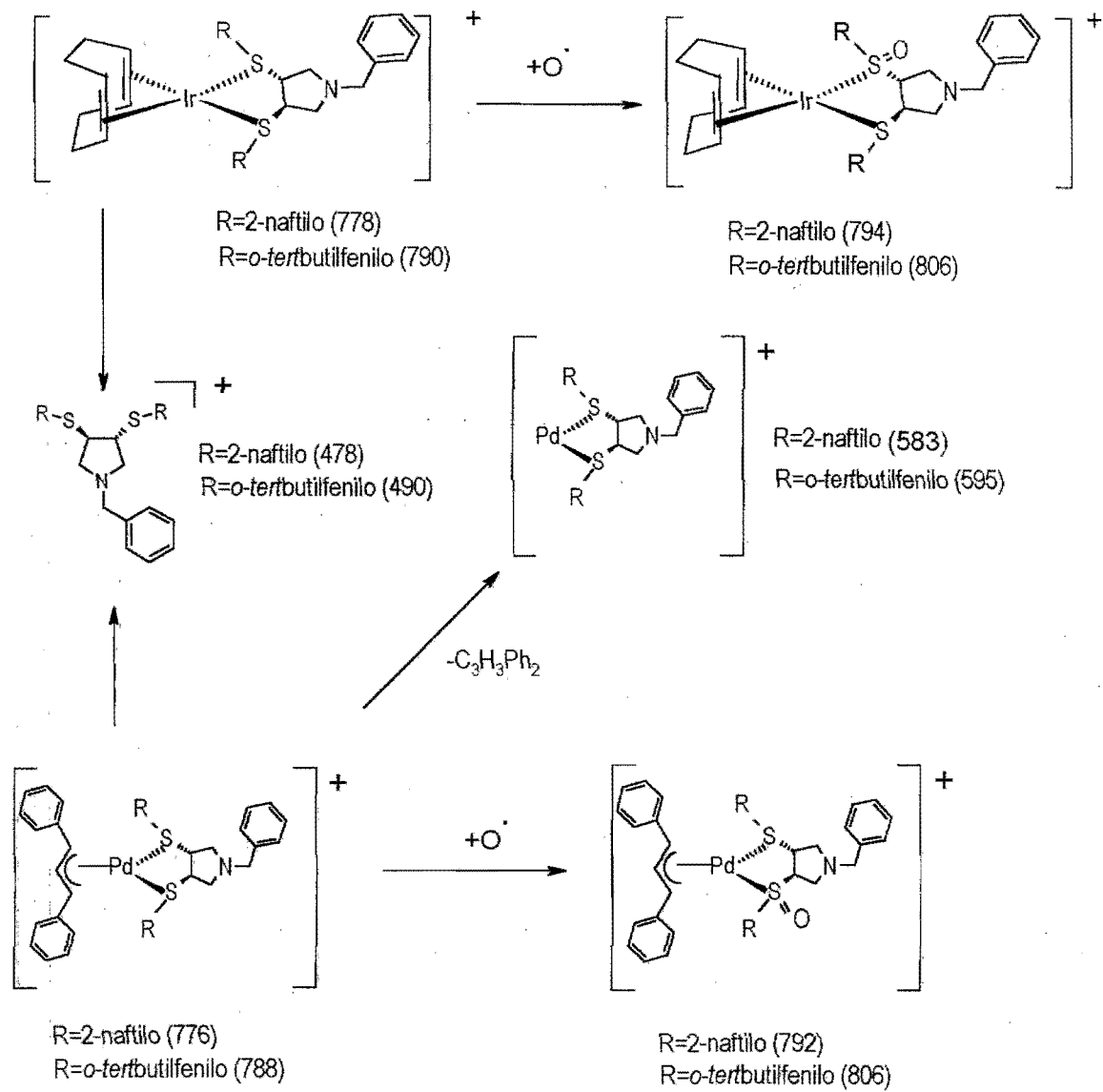


Fig. 4.10. Patrón de fragmentación propuesto para los complejos organometálicos preparados

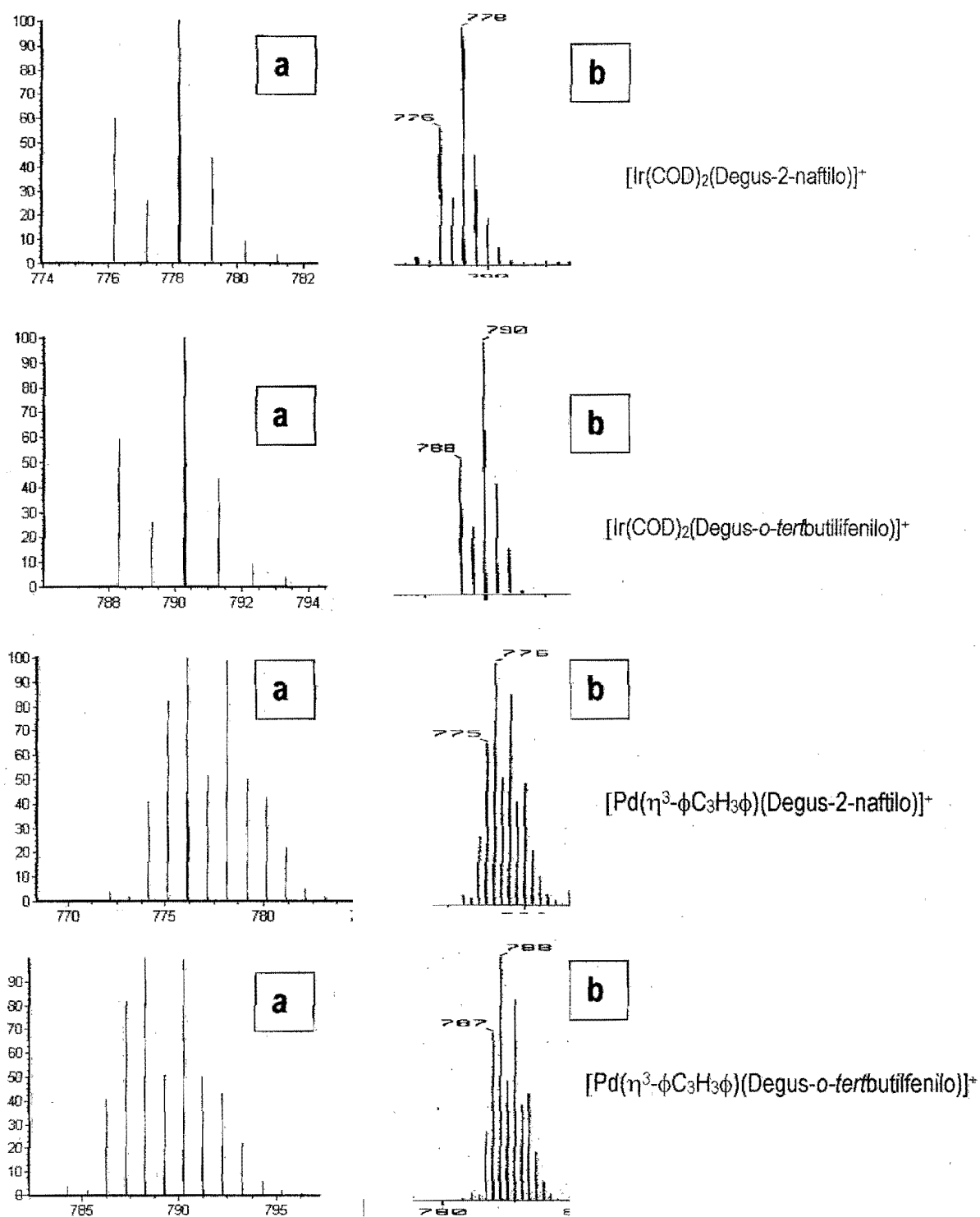


Fig. 4.11. Patrones isotópicos (a) simulados y (b) experimentales para los compuestos organometálicos



## 4.2.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Como parte del proceso de caracterización de los complejos organometálicos, se realizaron experimentos de RMN, pero antes de abordar esta parte, es necesario tocar dos temas especiales: la química de coordinación de los ligantes ditioéter y de los ligantes alílicos.

Cuando el azufre divalente se encuentra enlazado a grupo diferentes, al coordinarse al centro metálico, genera un centro estereogénico. En el caso de los ligantes ditioéter sintetizados en este trabajo, por lo tanto se generan dos nuevos centros asimétricos, adicionales a los ya presentes en la cadena hidrocarbonada. Además, los ligantes tipo tioéter, al enlazarse al metal, experimentan el fenómeno de inversión piramidal de azufre, generando así los diastereoisómeros *syn* y *anti* (conocidos también como invertómeros), los cuales, en principio pueden ser también observados y analizados por técnicas de RMN (Fig. 4.12)

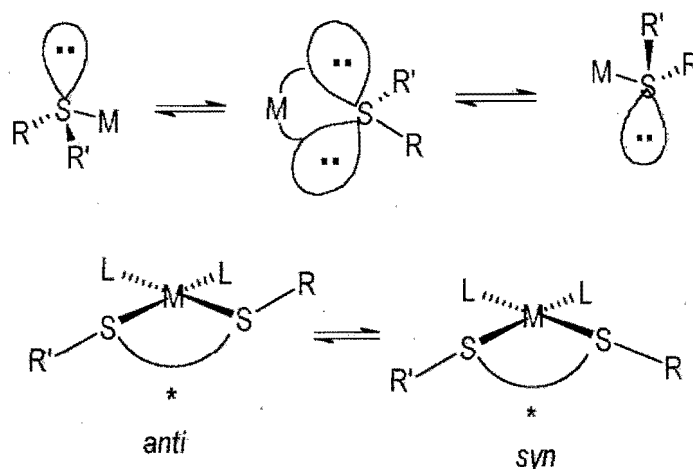
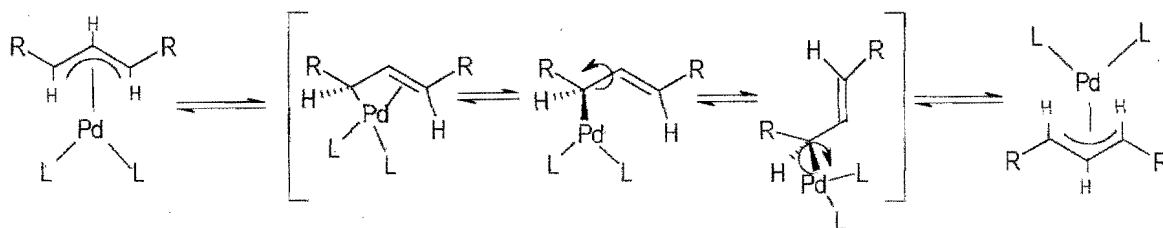


Fig. 4.12. Inversión piramidal de azufre trivalente e invertómeros generados en complejos con ligantes ditioéter

Por otro lado, los complejos alil-Pd no se encuentran estáticos, sino que también pueden formar distintos conformeros, los cuales también pueden ser detectados y estudiados por RMN. Un complejo alílico puede generar temporalmente intermediarios  $\eta^1, \eta^2$ , que a su vez darán lugar a alquicomplejos. La rotación del enlace C-C y posterior rotación del enlace C-Pd generará un complejo alil paladio isomérico, tomando como referencia alguna posición en los ligandos L. (Fig. 4.13). Este mecanismo se denomina mecanismo  $(\eta^3-\eta^1-\eta^3)$  o  $(\pi-\sigma-\pi)^{33}$ .

Fig. 4.13. Mecanismo ( $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ ) o ( $\pi\text{-}\sigma\text{-}\pi$ )

Tomando en cuenta, los carbonos estereogénicos del esqueleto de los ligantes y que la inversión piramidal de nitrógeno es mucho más rápida que la de azufre, por lo que se puede considerar una geometría triangular promedio alrededor del átomo de nitrógeno, los diastereoisómeros posibles en los complejos sintetizados en este trabajo son los que se presentan en la Fig. 4.14:

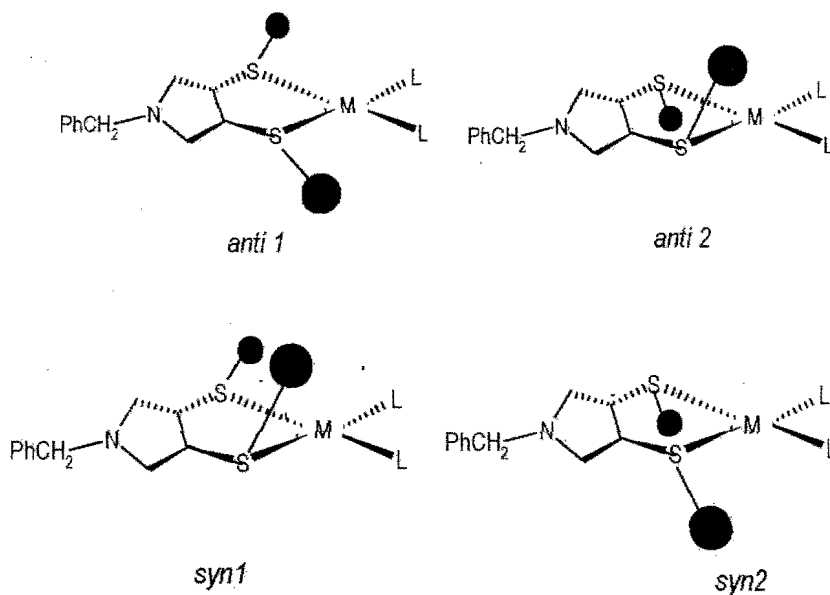


Fig. 4.14. Invertómeros formados al coordinarse el ditióeter al metal

Los invertómeros *syn 1* y *syn 2* son la misma estructura (compuesto *meso*) si no hay posiciones relativas diferentes en los ligandos L, como el COD para los complejos de Ir, pero diferentes isómeros en el caso de los complejos de Pd, como se discutirá más adelante.

#### 4.2.3.1 Compuestos diolefinicos de iridio (I).

Como se mencionó anteriormente, al coordinarse el átomo de azufre al metal, se generan cuatro diastereoisómeros, los cuales en principio podrían ser detectados por RMN. A partir del análisis diastereoisomérico, es posible notar que las dos configuraciones *syn* de la Fig. 4.14 son el mismo isómero, lo cual reduce a tener sólo tres posibilidades: los dos isómeros *anti* y un *syn*, de los cuales, el isómero *anti 1* será el más favorecido estéricamente (Fig. 4.15). Los isómeros *anti* poseen un eje de simetría  $C_2$ , mientras que la conformación *syn* no lo tiene, lo cual sirve de ayuda para predecir la cantidad de señales esperadas en RMN, como se muestra en la Tabla 4.20.

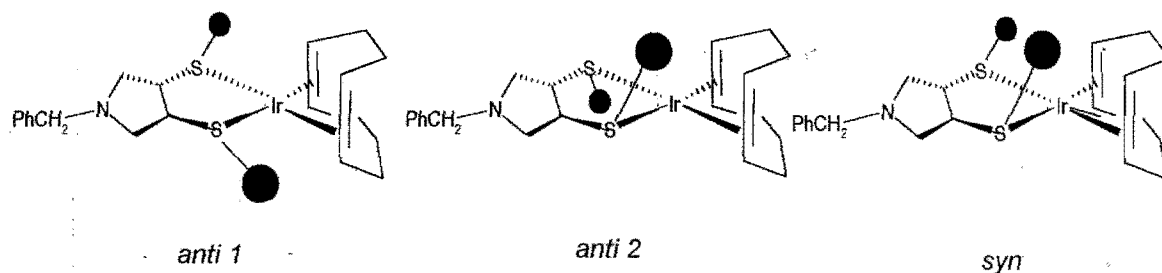


Fig. 4.17 Diastereoisómeros para los complejos organometálicos de Ir(I)

Tabla 4.20. Señales esperadas en RMN de los grupos presentes para los posibles diastereoisómeros

Grupo	<i>Anti 1</i>		<i>Anti 2</i>		<i>Syn</i>	
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
N-CH <sub>2</sub>	1	1	1	1	1	1
CH	1	1	1	1	2	2
SR	1	1	1	1	2	2
CH <sub>2</sub> - $\phi$	1	1	1	1	1	1
Aromáticos( $\phi$ )	1	1	1	1	2	2
CH <sub>2</sub> (COD)	2	2	2	2	4	4
CH(COD)	2	2	2	2	4	4

Como se puede apreciar, las conformaciones *anti*, al tener un eje de simetría  $C_2$  reduce la cantidad de señales esperadas, esperando sólo una señal para cada grupo, a excepción de las señales del ligante COD, donde se esperan 2 señales para los grupos CH<sub>2</sub> y CH. En el caso de que

el isómero *syn* esté presente se esperan 2 señales o conjuntos de señales para los distintos grupos protonados, excepto en las señales de los grupos metileno del ligante ( $\text{CH}_2\text{-N}$  y  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ ) y los grupos hidrocarbonados del COD, donde se esperan una y cuatro señales, respectivamente, y en el caso de las señales del ligante COD, la intensidad relativa de las señales debe ser la misma e integrar para la cantidad de protones correspondientes.

### 4.2.3.1.1 Complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-2-naftilo})]\text{BF}_4$ (VIII).

Realizar la caracterización por RMN de los complejos organometálicos de iridio no fue tarea fácil y completamente satisfactoria, ya que a pesar de que a simple vista durante la síntesis, la formación del complejo procede sin la presencia de  $\text{Ir}(0)$ , ni tampoco durante el proceso de aislamiento. Pero al intentar redisolverlos bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  en el disolvente deuterado, se observa un rápido proceso de descomposición, observándose la reducción del centro metálico. Esto también fue observado cuando el disolvente fue previamente desoxigenado y colocando la muestra en un baño con nitrógeno líquido.

Sin embargo, cuando se prepara una muestra en una concentración muy baja, se observa que el proceso de descomposición es mucho más lento, lo cual permitió obtener los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , pero no así los de  $^{13}\text{C}$ , observándose en los espectros algunos productos de descomposición.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Apéndice A13) se observan en general dos grupos de señales anchas, relacionadas con los procesos de inversión de azufre, una que va desde 0.8 ppm hasta 4.8 ppm que integra para 22.5 protones, en la que resalta un triplete centrado en 1.2 ppm y un cuadruplete en 3.5 ppm que corresponden al desplazamiento químico del éter etílico. Al principio se creía que durante el proceso de aislamiento del complejo, como se utiliza este disolvente para precipitar y lavar el producto, el disolvente había quedado ocluido en el sólido, pero a pesar de tener el compuesto a vacío por tres días y volver a repetir el experimento de RMN se volvían a observar estas señales. Debido a esto se propone que al formarse la red cristalina del complejo, una molécula de disolvente cristaliza entre cuatro moléculas del complejo organometálico, (esto fue determinado mediante la integral individual del triplete, que da un valor de 1.5) por lo que al disolver la muestra y

romper la red cristalina el disolvente queda libre en la disolución. Adicionalmente se observan señales en 2.3 y 5.6 ppm que corresponden a señales del COD libre, probablemente debido al proceso de descomposición antes mencionado.

Para corroborar la presencia del éter se realizó un análisis termogravimétrico el cual revela que al realizar el calentamiento de la muestra entre 30° y 40°C no hay pérdida de masa en la muestra. A partir de 120°C si hay una pérdida de masa del 0.16%, pero a estas temperaturas el compuesto ya presenta descomposición. Probablemente la precisión del equipo no ayude a detectar la pérdida del éter etílico presente en la muestra.

Finalmente se observa un multiplete centrado en 7.5 ppm que integra para 19 protones, correspondientes a los protones aromáticos del compuesto.

Debido a lo ancho de las señales y a los procesos de descomposición del compuesto en disolución, no se puede realizar un análisis de los isómeros presentes en disolución, sin embargo, y en función de las integrales obtenidas en el espectro se propone una formulación  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-2-nafilo})]\text{BF}_4 \cdot 0.25\text{OEt}_2$ .

Se encuentra reportado en la literatura<sup>6b</sup> un comportamiento semejante al descrito anteriormente para el complejo análogo con sustituyentes metilo en el azufre y solamente se caracterizó por espectrometría de masas, mientras que para los análogos Degus<sup>i</sup>Pr y Degus<sup>o</sup> solo se caracterizaron por RMN de <sup>1</sup>H.

### 4.2.3.1.2 Complejo $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})]\text{BF}_4$ (IX).

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H del complejo IX (Apéndice A15) muestra también señales anchas debidas a los procesos de inversión de azufre, distinguiéndose tres grupos de señales: centrado en 1.5 ppm se observa un conjunto de señales que integra para 26 protones, los cuales son asignables a los grupos *tertbutilo* de la molécula y a los protones metilénicos del COD. Como se menciona en la Tabla 4.20 se espera observar la presencia de una señal para *tertbutilos* de cada conformero *anti* y dos señales para el conformero *syn*, lo que es observado en este multiplete, ya que en él, aunque montadas en las señales de los CH<sub>2</sub> del COD, se observan dos señales finas una centrada en 1.4

ppm, la de mayor intensidad, y otra en 1.3 ppm, que corresponderían a los *tert*-butilos. Se propone que la de mayor intensidad corresponde al conformero *anti 1* ya que es el más favorecido estéricamente, y la otra al conformero *anti 2*. También en el mismo multiplete se observan dos señales finas, de igual intensidad, aunque traslapadas también con las señales del COD, en 1.18 y 1.5 ppm, que corresponderían a la conformación *syn*, del complejo, dado que los grupos *tert*butilos en dicho diastereoisómero no son equivalentes.

Siguiendo hacia campo bajo, se observa un grupo de señales anchas en el intervalo de 1.8-4.5 ppm que integra para 12 protones, que corresponden a los protones del esqueleto alifático hidrocarbonado del ligante y los protones vinílicos del COD. Finalmente un multiplete en la zona de los protones aromáticos centrado en 7.2 ppm que integra para 13 protones.

En otro intento por obtener el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo, se disolvió una muestra en benceno deuterado, el cual presenta características semejantes al obtenido en  $\text{CDCl}_3$ , observándose los grupos de señales antes descritas, lo que corrobora también la propuesta de la presencia de los tres diastereoisómeros, estando en mayor proporción el *anti 1*, seguido del *anti 2* y finalmente el isómero *syn* (Fig. 4.16).

También, debido a la alta inestabilidad del complejo en disolución, resultó imposible caracterizarlo por RMN de  $^{13}\text{C}$ .

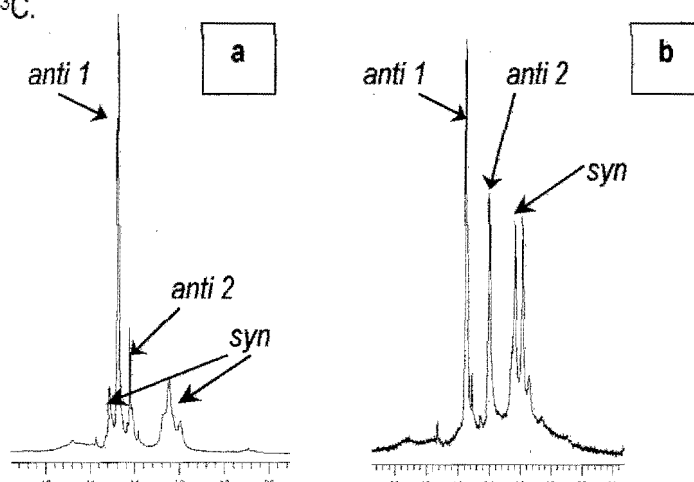


Fig. 4.16. Zona de metilos ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) y  $\text{CH}_2$  del COD en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo (IX) en (a)  $\text{CDCl}_3$  y (b)  $\text{C}_6\text{D}_6$

#### 4.2.3.2 Complejos alílicos de paladio (II).

Al igual que en el caso de los complejos de iridio, al coordinarse los átomos de azufre al paladio se forman dos nuevos centros estereogénicos, generando la presencia de los invertómeros *anti* y *syn*, pero, además de formar los invertómeros, se generan dos isómeros distintos de cada invertómero, debido a la posición del protón central del alilo coordinado, el cual puede estar en las conformaciones *endo* y *exo*, posiciones que se fijan de acuerdo a una posición relativa del ligante, en este caso, el grupo bencilo del ligante quirale. Los posibles isómeros que se pueden generar debido a los procesos de inversión de azufre son, al igual que los complejos de Ir, dos isómeros *anti* y dos isómeros *syn* y el hecho de que el alilo coordinado al metal pueda cambiar a las conformaciones *endo* y *exo* genera en total 8 diastereoisómeros (Fig. 4.17 (a)).

Si se considera, como en el caso de los complejos de iridio que en disolución la inversión piramidal del nitrógeno es mucho más rápida que la de azufre, se obtiene que pueden existir cuatro posibles diastereoisómeros, *anti 1*, *anti 2*, *syn(exo)* y *syn(endo)*, los cuales se muestran en la Fig. 4.17(b).

La presencia del ligante alílico provoca que la molécula adquiera una simetría  $C_1$ , generando que los grupos en cada diastereoisómero no sean equivalentes, esperando así en RMN dos señales para cada grupo en la molécula, las cuales integrarán para la cantidad correspondiente de protones.

##### 4.2.3.2.1 Complejo $[Pd(\eta^3\text{-}\phi_2\text{C}_3\text{H}_3)(\text{Degus-2-naftilo})] PF_6$ (XI).

El espectro de RMN de  $^1H$  (Apéndice A17) en general muestra señales anchas a temperatura ambiente, lo cual se relaciona con la interconversión de especies debido a los fenómenos de inversión de azufre, así como la interconversión de isómeros por mecanismo ( $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ ) del alilo. Sin embargo, mediante un experimento COSY dichas señales pudieron ser asignadas para cada grupo protonado de la molécula.

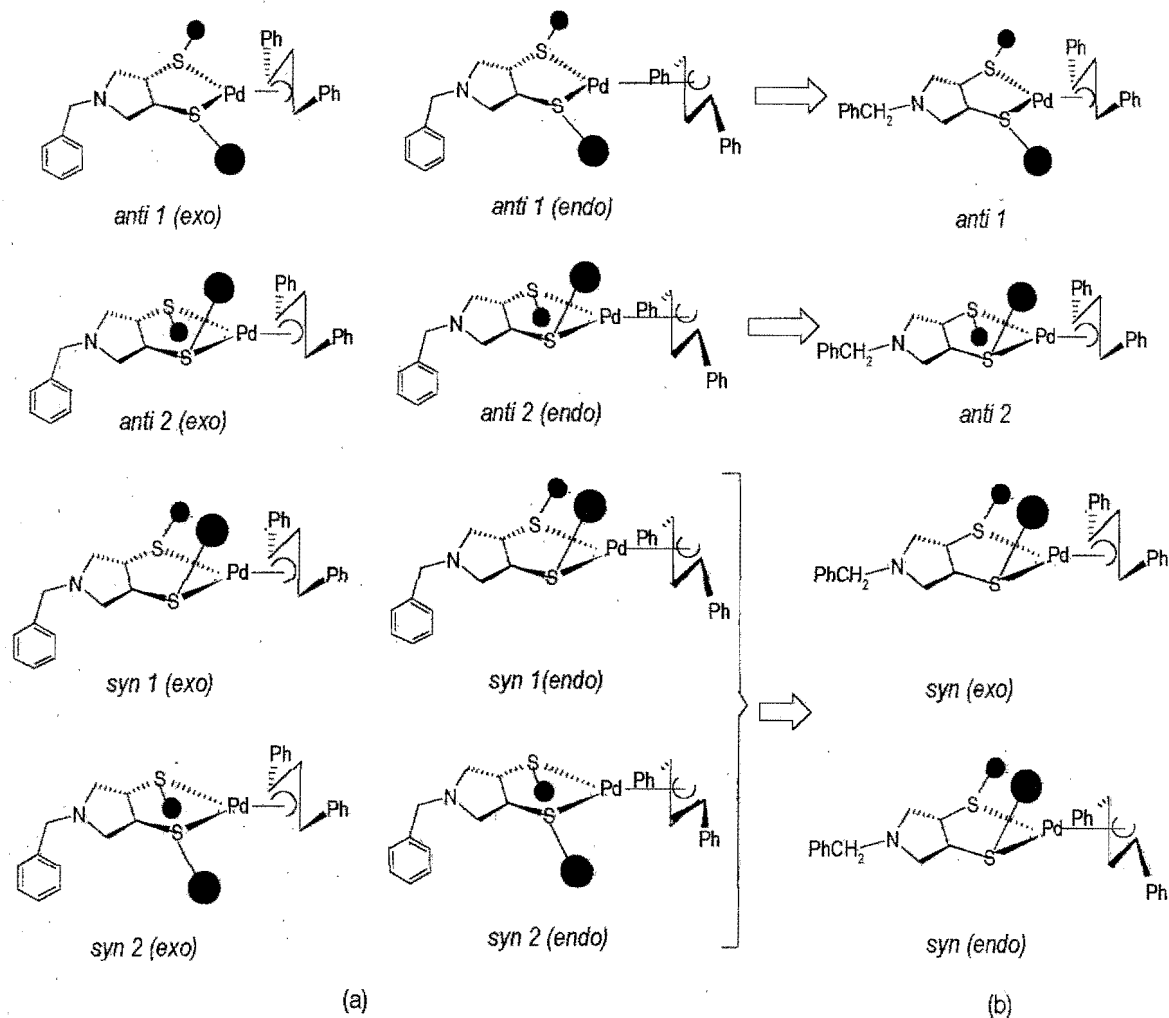


Fig. 4.17. Posibles diastereoisómeros de los complejos alílicos de paladio  
 a) Considerando geometría piramidal en el átomo de nitrógeno.  
 b) Considerando geometría triangular promedio en el átomo de nitrógeno.

Se observa un grupo de señales anchas en el intervalo de 2 a 4.5 ppm que integran para 8 protones, correspondientes a los grupos protonados del ligante quiral (de 2 a 3.2 ppm corresponde a los metilénos del heterociclo pirrolidinico; dos señales anchas centradas en 3.3 y 3.7 ppm que se asignan a los protones bencílicos; una señal ancha de 4 a 4.5 ppm asignable a los protones metínicos); las señales de los protones alílicos terminales aparecen en la zona entre 5 y 6.1 ppm como una señal ancha que integra para 1.8 protones. Finalmente aparece un multiplete centrado en 7.5 ppm que integra para 30 protones asignable a los protones aromáticos y al protón alílico central, del cual destaca una señal ancha centrada en 6.8 ppm asignable a éste último.



Para definir las señales se realizó un estudio de RMN  $^1\text{H}$  a temperatura variable (Apéndice A18) en el que al disminuir la temperatura a  $0^\circ\text{C}$  y  $-30^\circ\text{C}$ , las señales todavía se observan anchas, aunque en la zona de los protones alílicos terminales a  $-30^\circ\text{C}$  comienzan a definirse un poco las señales. A  $-50^\circ\text{C}$  se observan ya señales definidas de los grupos protonados del complejo, lo que habla de que los procesos dinámicos anteriormente señalados son extremadamente rápidos en este sistema a temperatura ambiente y el sistema es fluxional aún a bajas temperaturas.

Al analizar la zona de los protones alílicos terminales (Fig. 4.18) se observa la presencia de 6 dobletes que corresponderían a 3 de los isómeros propuestos en la Fig. 4.17(b) (la señal del cuarto isómero podría ser el pequeño pseudodoblete centrado en 5.85 ppm, y su contraparte estar traslapada entre las señales centradas en 5.45 ppm).

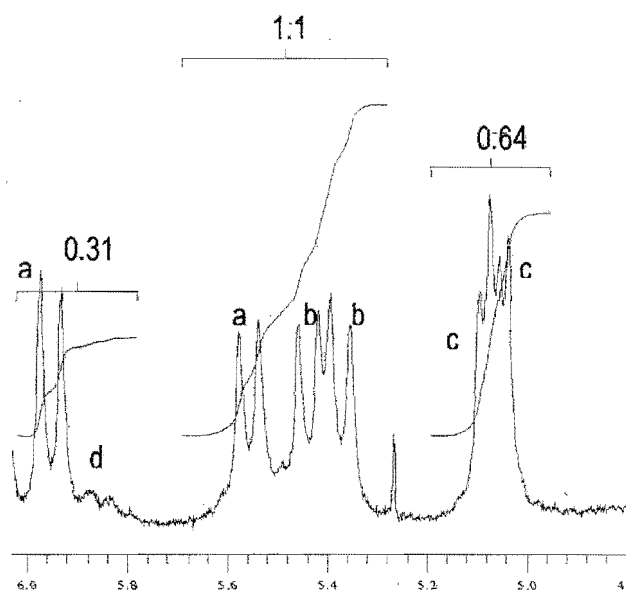


Fig. 4.18. Región alílica del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo (XI) a  $-50^\circ\text{C}$  mostrando las señales de los diastereoisómeros presentes en disolución

En la literatura se encuentra reportado que para el compuesto análogo con sustituyentes fenilo en el azufre<sup>45</sup>, también a  $-50^\circ\text{C}$  se observan siete dobletes y se propone una asignación de las señales para cada diastereoisómero, aunque no se propone a qué especies corresponden.

Por lo que respecta a la zona de las señales del protón alílico central, las señales correspondientes se encuentran traslapadas con las señales de los protones aromáticos, y aunque no se distinguen los tripletes esperados para dichas señales, mediante un experimento de irradiación selectiva a  $-50^{\circ}\text{C}$  se observa que la señal centrada en 6.6 ppm presenta correlación con las señales alílicas a, b y c (Fig. 4.19).

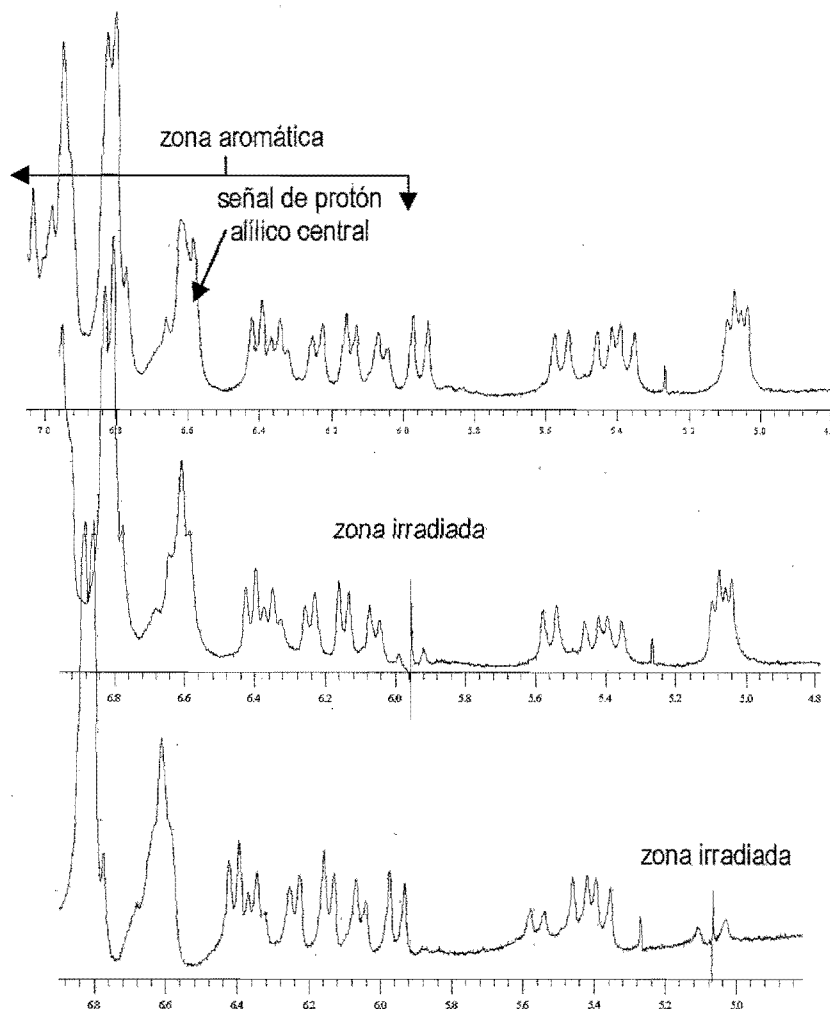


Fig. 4.19. Experimentos de irradiación selectiva de RMN  $^1\text{H}$ ( $-50^{\circ}\text{C}$ ) para el complejo XI

Tras analizar las señales de la zona alílica y considerando lo voluminoso de los grupos sustituyentes del átomo donador, se pueden presentar ciertas interacciones repulsivas entre los grupos fenilo del alilo y los grupos nafilo, favoreciendo unos diastereoisómeros sobre los otros. Haciendo uso de las integrales de cada señal, se sabe que los diastereoisómeros se encuentran en una relación 36:32:29:3, y se propone que las poblaciones de cada diastereoisómero, tomando en

cuenta que el isómero mayoritario es el menos impedido estéricamente, quedan de la siguiente manera, de acuerdo a la Fig. 4.17(b) (Fig. 4.20):

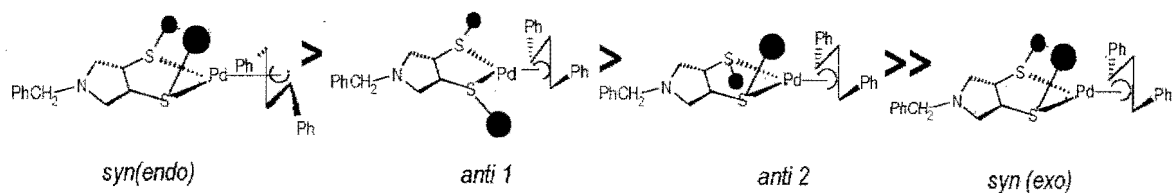


Fig. 4.20. Poblaciones de los diastereoisómeros de los complejos alílicos L\*=Degus-2-naftilo

Por lo que respecta al espectro de  $^{13}\text{C}$  (Apéndice A19), también debido a los procesos fluxionales presentes en la molécula anteriormente descritos se observan señales anchas. En la zona alifática se observa una señal en 52 ppm, asignable al carbono bencílico, luego, en 59 ppm aparece también una señal ancha, asignable a los carbonos metilénicos del heterociclo pirrolidínico, mientras que en 59.4 ppm aparece la señal de los carbonos metínicos enlazados al azufre. Hacia frecuencias más altas, aparece una señal ancha en 107.3 ppm correspondiente al carbono alílico central y para los carbonos alílicos terminales aparecen dos señales, una en 116.5 y otra en 118.4 ppm, resultando ser éste un punto clave en las características estructurales del complejo organometálico, debido a que, como se había mencionado en el Capítulo 2, ésta es la especie catalíticamente activa, observándose en este experimento que la disimetría en el alilo se está favoreciendo por parte del ligante quiral, pudiendo diferenciar electrónicamente cada carbono alílico terminal.

En la literatura se encuentra reportado por nuestro grupo de investigación sólo un caso de un complejo de difenilalil-paladio coordinado a un ditióéter quiral<sup>45</sup> en donde se reporta que los carbonos terminales del alilo aparecen en 87 y 88 ppm los cuales, al ser comparados con los desplazamientos químicos obtenidos en el complejo XI, se observa que estos carbonos aparecen a campo más bajo indicando que se encuentran más desprotegidos, mostrando mayor carácter ácido, lo cual debería favorecer el ataque del nucleófilo durante la reacción catalítica.

Finalmente, en la zona de los carbonos aromáticos se observan señales anchas, aunque se podría realizar una asignación aproximada de las señales, tomando como referencia el espectro del ligante libre ésta sería dudosa, por lo que no se reporta.

#### 4.2.3.2.2 Complejo $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(\text{Degus-}o\text{-terbutilfenilo})]$ (XII).

El espectro de RMN de  $^1H$  del complejo XII (Apéndice A21) muestra también señales anchas pero se distinguen los diferentes grupos protonados de la molécula. Comenzando con un multiplete centrado en 1.1 ppm asignable a los grupos *ter*butilo de la molécula, presentándose varias señales debido a la presencia de los diferentes diastereoisómeros; el grupo de señales en el intervalo de 2.2 a 4.7 ppm corresponden a los protones alifáticos del esqueleto del ligante y la asignación de las señales se realizó mediante un experimento COSY a temperatura ambiente: de 2.2 a 2.8 ppm y un multiplete centrado en 3.3 ppm corresponden a los protones metilénicos, de 3-4 ppm corresponde a señales asignables a los protones bencilicos, y los protones metínicos dan señales de 4.4 a 4.6 ppm. Posteriormente de 5 a 6 ppm se identifica un grupo de señales que corresponden a los protones alílicos terminales. En esta zona, se alcanzan a distinguir dos dobletes, que corresponderían a uno de los diastereoisómeros formados el cual parece no sufrir procesos fluxionales demasiado rápidos a temperatura ambiente. Esto pudo ser corroborado mediante el experimento COSY, debido a que se observa correlación entre estas dos señales, que a la vez tienen correlación con el triplete centrado en 6.6 ppm que correspondería a la señal del protón alílico central de ese diastereoisómero. Finalmente, se presenta un multiplete centrado en 7.5 ppm que integra para 24 protones, correspondientes al protón alílico central y los protones aromáticos

Para poder realizar el análisis de los diastereoisómeros formados también se recurrió a un experimento de RMN de  $^1H$  a temperatura variable (Apéndice A22 y A23). A  $0^\circ C$  ya se observan señales más definidas, permitiendo así verificar la existencia de diferentes diastereoisómeros. De  $-30^\circ$  a  $-50^\circ C$  se aprecian 7 señales en la zona de los protones alílicos terminales, que corresponden a los cuatro invertómeros propuestos anteriormente en la Fig.4.19(b) (probablemente la otra señal para (d) se encuentre traslapada con otra señal). Al analizar las intensidades relativas de las señales se propone la asignación mostrada en la Fig. 4.21. Cabe resaltar que en el doblete centrado en aproximadamente 5.9 ppm está traslapada con una señal perteneciente a la parte aromática.

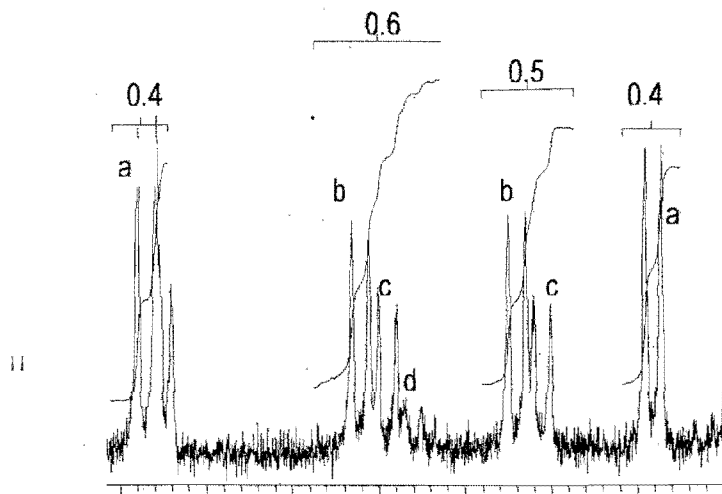


Fig. 4.21. Región alílica del espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo (XII) a  $-30^\circ\text{C}$  mostrando las señales de los diastereoisómeros presentes en disolución

Un comportamiento parecido se encuentra en las señales de los grupos *tert*butilo, debido a que al disminuir la temperatura se van haciendo más finas, observándose dos grupos de señales de igual intensidad para cada diastereoisómero.

Considerando nuevamente las intensidades relativas de las señales y que los grupos *o-tert*butilfenilo pueden llegar a generar repulsión con los fenilos del alilo debido a su gran tamaño, y con ayuda de las integrales se propone que los diastereoisómeros se encuentran en una relación 40:31:18:11 y en el siguiente orden de prioridad, considerando la Fig 4.17(b) y que el isómero mayoritario es el más favorecido estéricamente (Fig. 4.22):

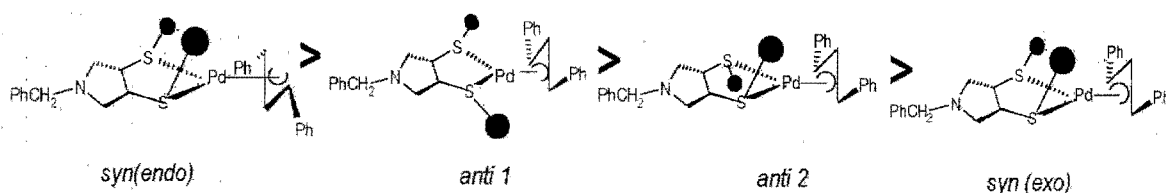


Fig. 4.22. Poblaciones de los diastereoisómeros de los complejos alílicos  $\text{L}^*=\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo}$

En el experimento de RMN  $^{13}\text{C}$  a temperatura ambiente (Apéndice A24) se muestran también señales anchas, observándose 2 señales, una de ellas ancha, para los carbonos correspondientes a los  $\text{CH}_3$  de los *tert*-butilos, así como para los carbonos metínicos y metilénicos

del anillo pirrolidínico, probablemente, al igual que en el espectro de protón, se observa que uno de los diastereoisómeros formados parece no sufrir procesos fluxionales demasiado rápidos a temperatura ambiente, provocando que las señales de carbono el ligante se puedan diferenciar. La asignación de las señales queda como se describe a continuación: la señal de los metilos del tertbutilo aparece en 29.6 y otra en 30.6 ppm y el carbono cuaternario de este mismo grupo da una señal en 34.5 y otra en 40.9; la señal de los carbonos metínicos aparece en 36.3 y 36.5 ppm, mientras que el carbono bencílico da una señal en 52.9 ppm. Finalmente, los carbonos metilénicos aparecen en 58.4 y 59.6 ppm.

La zona de los carbonos alílicos da una señal ancha en 107 ppm asignable al carbono alílico central, y nuevamente, los carbonos alílicos terminales aparecen diferenciados y muy desprotegidos, apareciendo en 116.5 y 120.4 ppm, lo que indica que el ligante quirál está favoreciendo la disimetría en el alilo. Como ya se mencionó al discutir la caracterización por RMN de  $^{13}\text{C}$  del otro complejo de paladio, esto se retomará durante el análisis de los resultados catalíticos.

Al igual que el complejo XI, en la zona de los carbonos aromáticos se observan señales anchas, y por las mismas razones anteriormente mencionadas, no se reporta la asignación de éstas.

#### 4.4 Reacciones asimétricas catalizadas por Ir(I) y Pd(II) con ligantes ditioéter quirales.

Como se mencionó al inicio de este capítulo, el presente trabajo se enfoca en la evaluación catalítica de los complejos organometálicos de iridio y paladio con los ligantes Degus-2-naftilo y Degus-*o*-tertbutilfenilo como inductores quirales en la hidrogenación asimétrica de olefinas y la alquilación alílica asimétrica.

##### 4.4.1 Hidrogenación asimétrica de olefinas proquirales.

La reacción estudiada fue la hidrogenación asimétrica de ácido itacónico, empleando como precursores catalíticos a los complejos organometálicos de Ir(I) VIII y IX formados *in situ* (Fig. 4.23).

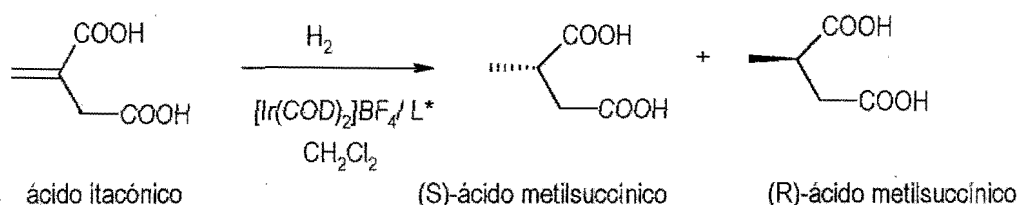


Fig. 4.23. Hidrogenación asimétrica catalizada por complejos de Ir(I)

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.21:

Tabla 4.21. Resultados catalíticos de la hidrogenación asimétrica de ácido itacónico<sup>a</sup>

Precursor <sup>b</sup>	Conv.(%) <sup>c</sup>	Tiempo(h)	e.e.(%) <sup>c</sup>
VIII	100	2.5	4(S)
IX	97	2	0
<b>Ir/Degus<math>\phi</math><sup>6b</sup></b>	<b>100</b>	<b>2.5</b>	<b>68(S)</b>

a) 25°C, P<sub>H2</sub>=1atm, Disolvente: 6mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sustrato: precursor=40:1 mol  
 b) Sintetizado *in situ*. c) Determinado por cromatografía de gases empleando una columna quiral SUPELCO  $\beta$ -DEX™ 225 (30mX0.25mm ID 0.25 $\mu$ m)

Ambos presursores, VIII y XI mostraron ser activos bajo las condiciones de reacción empleadas. Cuando se utiliza el complejo VIII como precursor catalítico, la reacción se lleva a conversión completa en 2.5 horas, pero con una pobre enantioselectividad. Al comparar este resultado con el obtenido cuando se emplea el ditioéter Degus $\phi$  como inductor quiral<sup>6b</sup> se observa

que ambos sistemas presentan la misma actividad, pero cuando el sustituyente del átomo donador cambia de fenilo a 2-naftilo, la enantioselectividad disminuyó drásticamente, a pesar de que las propiedades electrónicas de ambos anillos son las mismas. Probablemente la disminución de la enantioselectividad se deba a efectos estéricos, pues el ángulo de cono generado por el grupo 2-naftilo es mucho mayor que el generado por el grupo fenilo y por lo tanto, no se produzca una adecuada discriminación enantiotópica de las cara proquirales del sustrato (Fig. 4.24).

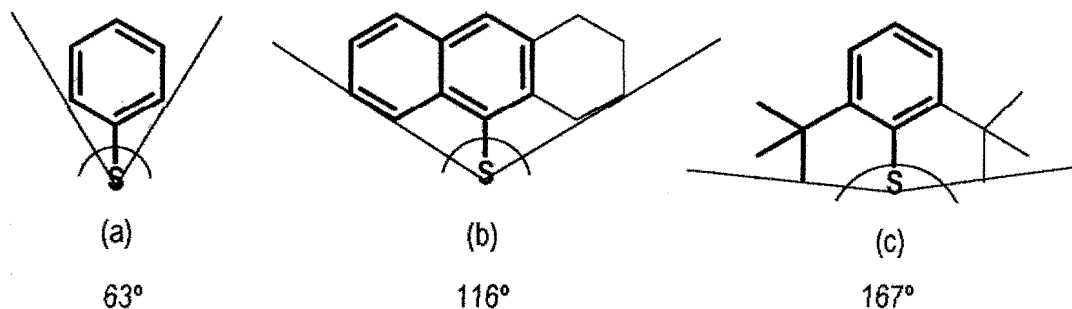


Fig. 4.24. Ángulos de cono aproximados para la unidad SR de los ditióéteres  
a) Degus $\phi$ ; b) Degus-2-naftilo; c) Degus-*o*-*tert*-butilfenilo

Para el caso en que el compuesto IX es empleado como precursor catalítico, se observa un aumento en la actividad, llevado casi a su totalidad la formación de los productos en sólo dos horas de reacción, pero obteniendo una nula enantioselectividad, también atribuible a efectos estéricos, pues el ángulo de cono generado por el sustituyente *o*-*tert*butilfenilo es todavía mayor que el generado por el sustituyente 2-naftilo, y mucho mayor que el ángulo para el grupo fenilo, aunado a que al final de la reacción catalítica se observa la presencia de Ir(0), hecho que concuerda con la inestabilidad en disolución presentada durante el proceso de caracterización por RMN. Por otro lado, al estar el anillo aromático sustituido con grupos *tert*butilo, un grupo electrodonador, las propiedades electrónicas del átomo de azufre son modificadas, lo cual aumenta la densidad electrónica alrededor del centro metálico y se favorezca la adición oxidante de hidrógeno, reacción que corresponde al paso determinante de la reacción catalítica, lo cual explica el aumento en la actividad del sistema, en contraste con el sistema Ir/Degus $\phi$ .



## 4.4.2 Alquilación alílica asimétrica.

La reacción estudiada emplea como sustrato modelo el ( $\pm$ )-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno y dimetilmalonato de potasio como nucleófilo (Fig. 4.25).

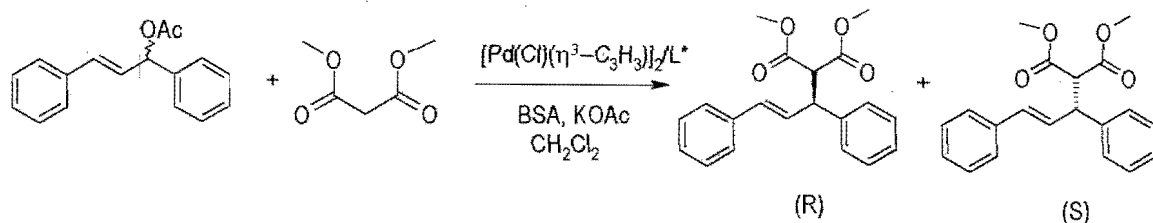


Fig. 4.25 Reacción de alquilación alílica asimétrica

En este caso, la reacción consiste primeramente en la formación *in situ* del complejo  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{L}^*]\text{Cl}$  a partir del ligante quiral y empleando como fuente de Pd al complejo dinuclear  $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$ . Ya formado este complejo, se adiciona el sustrato, el dimetilmalonato, la BSA (N, O-bis(trimetililil)acetamida) y el KOAc, el cual ayuda a estabilizar al nucleófilo desprotonado. El dimetilmalonato de potasio ataca al alilo inicial coordinado, y produciendo que el sustrato se enlace al centro metálico, dando lugar a la especie catalíticamente activa  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_5\phi)\text{L}^*]\text{Cl}$ , produciendo acetato de potasio, necesario para estabilizar la BSA desprotonada (Fig. 4.26).

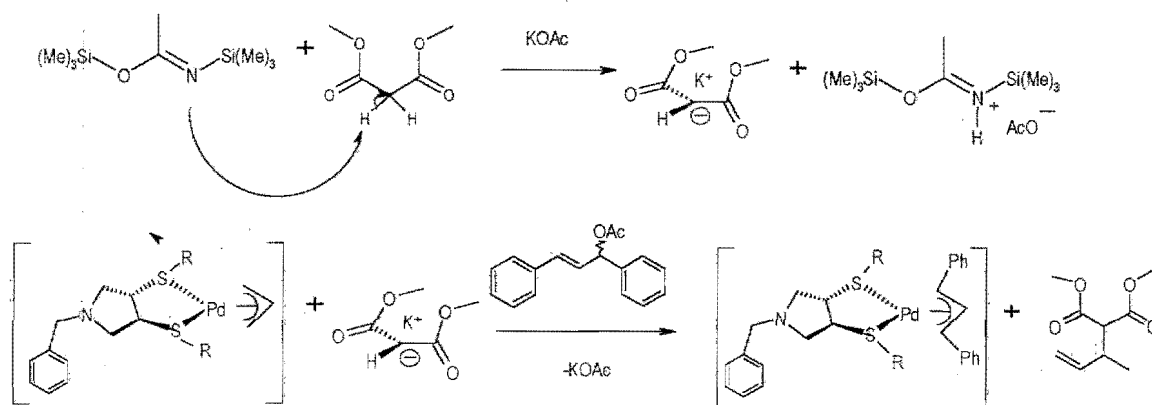


Fig.4. 26. Formación del nucleófilo e iniciación del ciclo catalítico

Los resultados obtenidos de las reacciones catalíticas se muestran en la Tabla 4.22:

Tabla 4.22. Resultados catalíticos de la alquilación alílica asimétrica de ( $\pm$ )-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno con dimetilmalonato<sup>a</sup>

<b>Precursor<sup>b</sup></b>	<b>Conv.(%)<sup>c</sup></b>	<b>Tiempo(días)</b>	<b>E.e(%)<sup>d</sup></b>
XI	100	7	76(S)
XII	56	7	76(S)
<b>Pd/Degus<math>\phi</math><sup>45</sup></b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>81(S)</b>

a) 25°C., Disolvente: 4mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sustrato: precursor=30:1 mol

b) Sintetizado *in situ*. c) Determinado por RMN de <sup>1</sup>H basado en el sustrato

d) Determinado por HPLC empleando una columna quiral Chiralcel-OD.

El complejo XI muestra un comportamiento catalítico muy semejante al compuesto análogo con L\*=Degus $\phi$ <sup>45</sup>, convirtiendo todo el sustrato en productos en 7 días de reacción y exhibiendo una buena enantioselectividad, con sólo una pequeña disminución en el exceso enantiomérico del 5%. La actividad de ambos sistemas es la misma, lo cual puede estar relacionado con que ambos anillos tienen las mismas características electrónicas, y con respecto a la ligera modificación en la selectividad, ésta se pudo ver afectada por efectos estéricos, debido al aumento en el ángulo de cono generado por el sustituyente 2-naftilo de los átomos donadores (Fig. 4.24). Sin embargo la disminución del ee no fue tan drástica como en el caso de la hidrogenación asimétrica, en donde el tamaño del sustituyente pasó a ser un punto determinante en la selectividad de la reacción, lo cual es entendible, ya que los procesos no son del todo comparables, debido a que en cada uno los efectos que gobiernan la reacción son distintos.

Para el caso en que el complejo XII es el que cataliza la reacción, se obtiene también un ee de 76%(S), por lo que, en el caso de la alquilación alílica el efecto estérico no está involucrado en la enantioselectividad, pero si se presenta una disminución en la actividad del catalizador, convirtiendo solo el 56% del sustrato en el mismo tiempo de reacción. En este caso, la disminución de la actividad puede estar relacionada con efectos electrónicos, ya que al ser el grupo *tert*butilo un electrodonador, producirá un aumento en la densidad electrónica alrededor del Pd, fortaleciendo así el enlace entre el centro metálico y el ligante alílico, haciéndolo menos susceptible al ataque del nucleófilo.

Retomando los resultados obtenidos durante la caracterización por RMN  $^{13}\text{C}$  de los complejos alílicos, se observa que hay una clara diferenciación de los carbonos alílicos terminales, por lo que se advierte que se está realizando una transmisión de la quiralidad del ligante ditióeter, produciendo la deseada disimetría en el alilo coordinado. En la Fig. 4.27 se presentan los valores obtenidos para los complejos preparados en este trabajo; desafortunadamente no se cuenta con los datos de los desplazamientos químicos en RMN  $^{13}\text{C}$  de los carbonos alílicos terminales del complejo  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus}\phi)]\text{PF}_6$ , y los únicos que tienen reportados son para el compuesto con  $\text{L}^*=\text{DIOSPrS}^{45}$ .

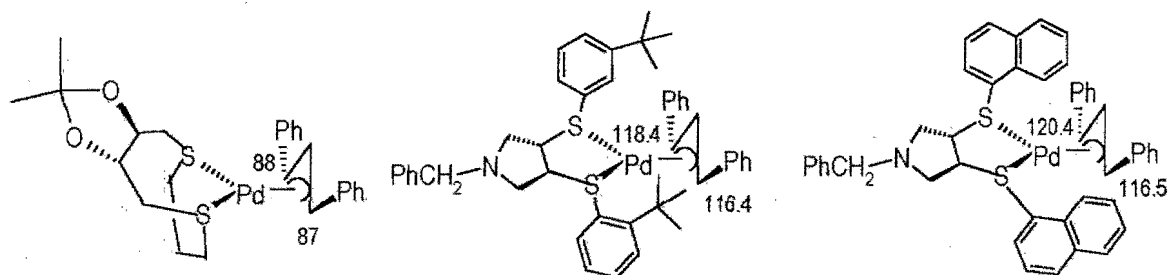


Fig. 4.27. Datos de RMN  $^{13}\text{C}$  de carbonos alílicos terminales en complejos de Pd con ligantes ditióeter quirales.

En todos los casos, el carbono más ácido aparece a más bajo campo, que es el que va a ser más susceptible de ser atacado por el nucleófilo durante la reacción catalítica. Comparando los valores de  $\Delta\delta_{\text{CT}}$  (diferencia de desplazamientos químicos de los carbonos alílicos terminales) para los tres casos, se observa que conforme aumenta esta diferencia, se favorece la obtención de excesos enantioméricos altos.

Otro punto a destacar, es que a partir de la configuración absoluta del producto alquilado, se puede saber, estructuralmente que carbono terminal del alilo coordinado fue el más susceptible de sufrir la adición nucleofílica, como se muestra en la Fig. 4.28:

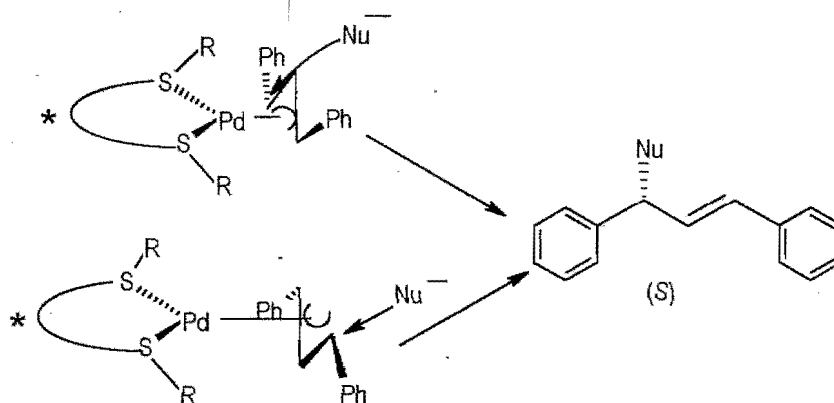


Fig. 4.28. Adición nucleofílica al alilo coordinado para generar el enantiómero (S)

Finalmente, a manera de resumen, se puede ver que la enantioselectividad de los sistemas catalíticos se ve aumentada cuando se utiliza como inductor quiral el esqueleto rígido DegusR, donde R son grupos aromáticos. Además, sorprendentemente, también parece ser favorecida por la presencia de varios diastereoisómeros en disolución (4 en este caso), los cuales generan diferentes huecos quirales, y que por ende, supondría diferente inducción asimétrica, pero como se menciona en el Cap. 2. el diastereoisómero mayoritario, produce el enantiómero mayoritario, debido a que la reacción está controlada por reactivos.

---

## *5. Conclusiones*

## 5. Conclusiones.

Los dos nuevos ligantes ditioéter quirales Degus-2-naftilo y Degus-*o-tert*-butilfenilo fueron obtenidos de manera exitosa, con los que se sintetizaron cuatro nuevos complejos organometálicos, dos de Ir(I) y dos de Pd(II). Los compuestos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales, como espectroscopia de infrarrojo, RMN heteronuclear y espectrometría de masas de baja y alta resolución, y para el caso de los ligantes ditioéter, la caracterización también incluyó la medición de la rotación óptica por polarimetría.

Tras analizar los resultados obtenidos se presentan las siguientes conclusiones:

- ❖ La obtención de los ligantes ditioéter enantioméricamente puros fue constatada mediante el experimento de RMN  $^{13}\text{C}$ , debido a que sólo se observa la presencia de una señal para cada carbono de la molécula.
- ❖ Los complejos de Ir(I) no pudieron ser caracterizados completamente, pudiendo sólo obtener los espectros de infrarrojo, masas y RMN  $^1\text{H}$ , debido a que presentan procesos de descomposición en disolución a altas concentraciones.
- ❖ Para el complejo (VIII) se propone una formulación  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-2-naftilo})]\text{BF}_4 \cdot 0.25\text{OEt}_2$ .
- ❖ Para el complejo (IX)  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})]\text{BF}_4$  (IX) se pudo corroborar mediante el experimento de RMN  $^1\text{H}$  la presencia de diferentes diastereoisómeros en disolución a temperatura ambiente. Se propone que el isómero mayoritario es el invertómero *anti* 1, por ser el menos impedido estéricamente, seguido del invertómero *anti* 2 y finalmente el invertómero *syn* en menor proporción.
- ❖ En el complejo (XI)  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-2-naftilo})]\text{PF}_6$  se observó que los procesos dinámicos presentes en la molécula (inversión piramidal de azufre y la interconversión de isómeros por el mecanismo  $(\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3)$ ) son extremadamente rápidos a temperatura ambiente y aún a bajas temperaturas, pudiendo observar señales aisladas a  $-50^\circ\text{C}$ , determinando a esta temperatura que los cuatro diastereoisómeros presentes en disolución se encuentran en una relación 36:32:29:3.

- ❖ En el caso del complejo  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})]\text{PF}_6$  (XII), los procesos dinámicos no son tan rápidos, detectándose señales aisladas a partir de  $0^\circ\text{C}$ . A temperatura ambiente se detecta uno de los diasterosómeros presentes en disolución, el cual podría experimentar procesos fluxionales muy lentos a temperatura ambiente por impedimento estérico. Las proporciones de los diasteroisómeros observados pudieron ser determinadas a bajas temperaturas encontrándose en una relación 40:31:18:11 ( $T=-30^\circ\text{C}$ ).
- ❖ Al ser evaluados los complejos de iridio en la hidrogenación enantioselectiva de enlaces C=C los complejos resultaron ser activos, pero su enantioselectividad fue casi nula, atribuible a efectos estéricos, pues los ángulos de cono generados por los sustituyentes 2-naftilo ( $116^\circ$ ) y *o-tert-butilfenilo* ( $167^\circ$ ) son mucho más grandes que el generado cuando el sustituyente del átomo donador es fenilo ( $63^\circ$ ). En cambio la actividad se ve favorecida cuando se emplea un anillo aromático *orto*-sustituido por grupos electrodonadores, como el grupo *tert*-butilo, produciendo que al coordinarse el azufre al centro metálico, la densidad electrónica alrededor de éste aumente y favorezca la adición oxidante de  $\text{H}_2$ .
- ❖ Los resultados obtenidos en la alquilación alílica demuestran que la enantioselectividad de los dos sistemas probados no está regida por efectos estéricos, pues en los dos casos se obtuvo un ee alto y del mismo valor (76%), pero ligeramente menor a cuando el sustituyente del átomo donador genera un ángulo de cono menor, mientras que la actividad vuelve a estar regida por efectos electrónicos, debido a que cuando se emplea un anillo aromático *orto*-sustituido por grupos electrodonadores, como el grupo *tert*-butilo, provoca que el centro metálico sea más rico en densidad electrónica y fortalezca el enlace alil-paladio y provoque que sea más difícil la adición del nucleófilo.
- ❖ Se observa que los ligantes preparados promueven la disimetría en el alilo, y provocan que los carbonos alílicos terminales puedan ser diferenciados electrónicamente y sean más susceptibles de ser atacados por el nucleófilo, hecho que se constata por la caracterización por RMN  $^{13}\text{C}$  de los complejos de paladio, debido a que dan señales muy desplazadas a bajo campo, a comparación de otros sistemas reportados, y se observa que conforme mayor sea la diferencia de desplazamiento químico de los carbonos terminales, mayor será la enantioselectividad de los sistemas catalíticos.

---

## 6. *Parte experimental*



## 6. Parte experimental.

Los disolventes fueron secados previamente y destilados al momento de su utilización. Todo el trabajo sintético se realizó bajo técnicas Schlenk bajo atmósfera de  $N_2$ . Los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  y  $^{19}F$  fueron adquiridos en un espectrómetro Varian Unity INOVA 300MHz, operando a 299.7, 75.5 y 281 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos fueron referidos al TMS  $\delta=0$  ( $^1H$ );  $CDCl_3$   $\delta=77$  ppm ( $^{13}C$ ) para los compuestos II, III, IV, V, XI, XII y d-DMSO  $\delta=2.49$  ppm ( $^1H$ ) y  $\delta=39.5$  ppm ( $^{13}C$ ) para el compuesto I;  $CF_3COOH$  externo,  $\delta=-77$  ppm ( $^{19}F$ ) para el compuesto III. Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos con un espectrofotómetro Nicolet AVANTAR 320 FT-IR. Los espectros de masas por impacto electrónico y FAB+, empleando en este último como matriz alcohol nitrobenzilico, se obtuvieron con un espectrómetro Jeol SX102A. Los espectros de IE/CG fueron obtenidos con un cromatógrafo de gases HP5890 series II con una columna capilar HP5MS 30mX0.25mm ID 0.25 $\mu$ m. La rotación óptica fue medida en un polarímetro Perkin-Elmer 241 y el valor de  $[\alpha]_D$  se reporta en  $10^{-1}$ grados  $cm^2 g^{-1}$ . Todos los intermediarios fueron caracterizados por RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas, y en el caso del ditriflato III, se empleo adicionalmente RMN de  $^{19}F$ .

En los experimentos catalíticos de hidrogenación asimétrica la conversión y el exceso enantiomérico fueron determinados usando un cromatógrafo de gases Varian GC 3800 (inyector split /splitless, detector FID equipado con una columna capilar quiral SUPELCO  $\beta$ -DEX<sup>TM</sup> 225 (30mX0.25mm ID 0.25 $\mu$ m), y para la reacción de alquilación alílica la conversión fue determinada por RMN  $^1H$  basada en el sustrato y el exceso enantiomérico fue determinado por un equipo HPLC Waters 717 plus autosampler con un controlador Waters 600 y un sistema de detección de arreglo de fotodiodos Waters 996 con una temperatura de trabajo de 24°C equipado con una columna quiral Chiracel-OD.

<sup>1</sup> Los estudios de alquilación alílica fueron realizados en la Universitat de Barcelona en colaboración con la Dra. Montserrat Gómez, la Dra. Susana Jansat y la Q. Paula Ximena García Reynaldos.

## 6.1 Disolventes. Secado y purificación.

Se siguieron los procedimientos descritos en la literatura<sup>53</sup>.

### 6.1.1 Éter etílico.

En un matraz bola de 1L se colocan 700mL del disolvente y se agregan 5 láminas de sodio metálico de aproximadamente 5cm x 1cm cada una. Se observa el desprendimiento de pequeñas burbujas ( $H_2$ ). Cuando la intensidad del burbujeo disminuye, se agregan 2g de benzofenona y se coloca el matraz en un baño de ultrasonido durante 10 minutos. Se observa que el disolvente se torna de color azul verdoso, que conforme transcurre el tiempo en el ultrasonido cambia a morado, debido a la formación de un complejo entre el sodio y la benzofenona, lo cual indica que el disolvente ya se encuentra seco. Hecho esto, el disolvente es destilado colocando el matraz a un embudo de presión compensada, adaptado a un refrigerante en posición de reflujo y bajo atmósfera de  $N_2$ , se calienta a reflujo por 30 minutos antes de colectar el disolvente. El destilado se recibe en un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte.

### 6.1.2 Tetrahidrofurano.

La metodología empleada para secar y purificar este disolvente es el mismo que para el éter etílico, con la diferencia de que la coloración que indica la finalización del secado es azul intenso.

### 6.1.3 Tolueno.

La metodología empleada para secar y purificar este disolvente es el mismo que para el éter etílico, con la diferencia de que la coloración que indica la finalización del secado es azul oscuro.

### 6.1.4 Diclorometano.

Se colocan 400mL del disolvente en un matraz bola de 500mL, y a éste se le añaden 2g de  $CaH_2$ . Se coloca el matraz al sistema embudo de presión compensada-refrigerante para llevar a cabo la destilación anteriormente descrita, dejando a reflujo por dos horas. En este caso, para identificar que el proceso de secado ha terminado se utiliza sílica gel con  $CoCl_2$ , debido a que en condiciones anhidras es azul y en presencia de humedad es rosa.

### 6.1.5 Cloroformo.

La metodología empleada para secar y purificar este disolvente es el mismo que para el diclorometano.

### 6.1.6 Piridina.

En un matraz bola 100mL se colocan 70mL de piridina con 2g de KOH sólido, se adapta el matraz al sistema embudo de presión compensada-refrigerante y bajo atmósfera inerte se calienta el matraz, dejando a reflujo por una hora. Posteriormente se cierra la llave del embudo para recolectar el destilado, y éste último se recibe en un matraz bola con malla molecular tamaño 4A activada. La activación consiste en calentar la malla en una mufla por 18 horas a 600°C y posteriormente, haciendo vacío por 2.5 horas a 250 °C. Finalmente se permite que alcance la temperatura ambiente y se guarda la malla bajo N<sub>2</sub>.

### 6.1.7 Etanol.

En un matraz bola de 2L con tres bocas (una adaptada a una llave para N<sub>2</sub> y otro a un embudo de adición compensada con un refrigerante en posición de reflujo)<sup>ii</sup>, se colocan 5g de Mg<sup>0</sup> seco y 0.5g de I<sub>2</sub>, seguidos por 50 a 75mL de etanol, y la mezcla se calienta hasta que ocurra una reacción vigorosa, en la cual se forma etóxido de magnesio. Cuando todo el magnesio ha reaccionado, el sistema se deja que llegue a temperatura ambiente y entonces se adiciona 1L de etanol, calentando a reflujo por una hora, se colecta y recibe bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

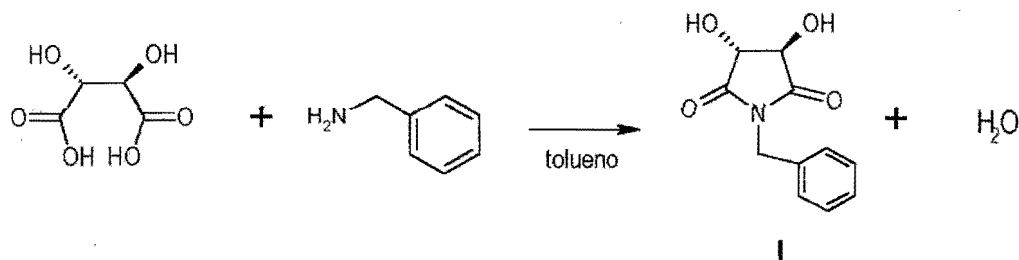
### 6.1.8 Metanol.

La metodología empleada para secar y purificar este disolvente es el mismo que para el etanol.

<sup>ii</sup> Para asegurar la ausencia de humedad, este dispositivo previamente se seca con aire caliente utilizando una pistola de aire.

## 6.2 Síntesis de los ligantes ditióéter quirales.

### 6.2.1 Síntesis de la dicetona I, N-bencil-(3R, 4R)-3,4-dihidroxipirrolidindiona.



Se prepara una suspensión de ácido L-tartárico (3.75g, 26mmol) en 20mL de tolueno anhidro bajo atmósfera de  $N_2$  y se agrega la bencilamina destilada de NaOH (2.75g, 26mmol). El matraz se conecta a una trampa de Diens-Stark y se calienta a ebullición hasta coleccionar 1.1mL del azeótropo tolueno/agua; la mezcla de reacción se torna ligeramente amarilla. Ya enfriado el sistema a temperatura ambiente se obtiene un sólido que se filtra y recristaliza de metanol, obteniendo un sólido en forma de hojuelas blancas ( 5.29g, R=70%). P.f. 195-197°C.

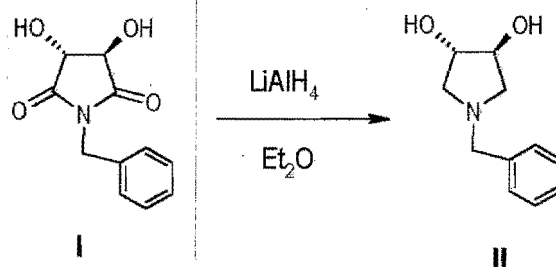
**IR( $cm^{-1}$ ):** 3269 ( $\nu_{O-H}$ ); 3023( $\nu_{C_{sp^2}-H}$ ); 2877( $\nu_{C_{sp^3}-H}$ ); 1650 ( $\nu_{C=O}$ ); 1091( $\nu_{C-O}$  alcohol); 691( $\nu$  anillo aromático monosustituido).

**Masas IE:** 221(m/z) (M).

**RMN  $^1H$ (ppm):**  $\delta$  3.9 (m, 2H,  $CH_2\phi$ ); 4.0(m, 2H, CH); 7.4(m, 7H,  $H_{ar}$  + 2H, OH).

**RMN  $^{13}C$ (ppm):**  $\delta$  42.3 ( $CH_2\phi$ ); 71.4(CH); 128.3 (C $\phi$ ); 128.5(Co); 128.7(Cm); 134.6(Ci); 174.4(C=O).

### 6.2.2 Síntesis del diol II, N-bencil-(3S, 4S)-3,4-dihidroxipirrolidina.



A una suspensión de  $LiAlH_4$  (1.70g, 44.68mmol) en 100mL de éter etílico anhidro bajo atmósfera inerte se adiciona la amida I (4.18g, 18.90mmol) en estado sólido y la mezcla resultante se calienta a reflujo por 48 horas. Conforme transcurre el tiempo, la mezcla pasa de una coloración gris obscuro

a gris claro. Al término del tiempo de reacción se deja a que el matraz alcance la temperatura ambiente y se agregan lentamente 1.8mL de agua para hidrolizar el exceso de  $\text{LiAlH}_4$ , 1.8mL de una disolución de KOH al 15% p/v y finalmente 8mL de agua y se deja en agitación por 12 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro por 10 horas, y los sólidos se colocan en agitación con acetona a fin de extraer el producto que hubiese quedado ocluido en los hidróxidos de litio y aluminio<sup>iii</sup>, los cuales se eliminan después de este tiempo por filtración y el filtrado se seca con  $\text{MgSO}_4$ . Ambos filtrados se juntan, y el disolvente se evapora en un rotavapor, dando lugar a un aceite amarillento, que después de colocarse en la línea de vacío por 1h genera un sólido del mismo color y el cual se recristaliza de tolueno, quedando un polvo blanco. (2.19g, R=61%). P.f. 100°-102C.

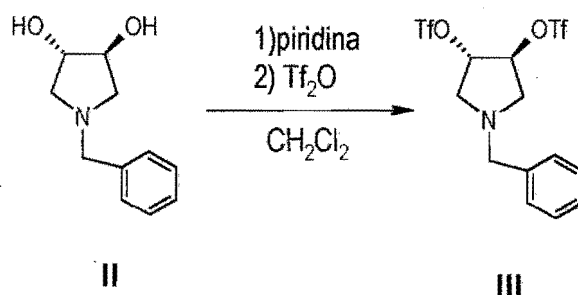
**IR( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3428 ( $\nu\text{O-H}$ ); 2927 y 2799 ( $\nu\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ); 1374( $\nu\text{C-O}$ ); 690 y 740(anillo aromático monosustituído)

**Masas IE:** 193 (m/z) (M)

**RMN  $^1\text{H}$ (ppm):**  $\delta$  2.5(dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $^2J_{\text{HH}}=10.19\text{Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}}=3.69\text{Hz}$ ), 2.9 (dd, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $^3J_{\text{HH}}=5.39\text{Hz}$ ); 3.6, 3.7(AB, 2H,  $\text{CH}_2\text{-}\phi$   $J_{\text{AB}}=13.04\text{Hz}$ ); 4.1(m, 2H, CH); 4.3(s, 2H, OH); 7.3 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$ (ppm):**  $\delta$  59.9( $\text{CH}_2\text{-}\phi$ ); 60.1( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 78.4(CH); 127.4(Cp); 128.4(Co); 129.9(Cm); 137.7(Ci).

### 6.2.3 Síntesis del ditriflato III, N-bencil-(3S, 4S)-3,4-bis(trifluorometansulfonato)pirrolidina.



A una disolución del diol II (0.46g, 2.38mmol) en 25mL de diclorometano anhidro bajo atmósfera inerte se le adiciona piridina (0.51mL, 6.55mmol) colocando en agitación por 10 minutos; transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción a  $-15^\circ\text{C}$  usando un baño de hielo-sal y

<sup>iii</sup> Si los residuos sólidos no quedan en forma de polvo fino, será necesario agregar acetona como disolvente y colocarlos en agitación por 12 horas más.

entonces se adiciona el anhídrido triflico (0.92mL, 5.47mmol). Inmediatamente la mezcla de reacción pasa de una coloración amarillenta translúcida a un color amarillo y poco a poco a rojo sangre. Después de 30 minutos de agitación, el producto se purifica por cromatografía en columna flash<sup>iv</sup>, eluyendo con un sistema hexano/acetato de etilo 5/1, dando lugar a un aceite rojizo(0.78g, R=71%).

**IR**(cm<sup>-1</sup>): 3033( $\nu_{C_{sp2}-H}$ ); 2924 y 2815( $\nu_{C_{sp2}-H}$ ); 1250 y 1141( $\nu_{as}$  y  $\nu_s$  OSO (R<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>)); 1425 y 1207( $\nu_{C-F}$ ); 613 (C-S); 900 y 757(anillo aromático monosustituído).

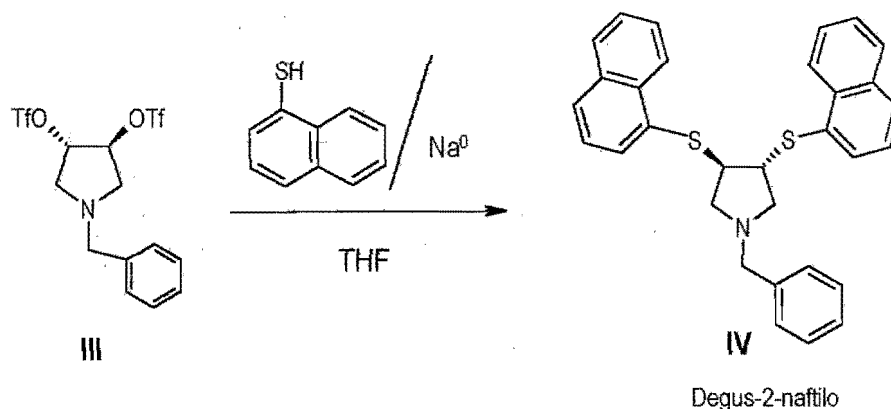
**Masas FAB+**: 456(m/z) (M-1); 457(m/z) (M).

**RMN <sup>1</sup>H (ppm)**:  $\delta$  2.9 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=10.09Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4.49Hz), 3.2(dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.29Hz); 3.66, 3.7(AB, 2H, CH<sub>2</sub>- $\phi$ , J<sub>AB</sub>=13.19Hz), 5.4(psq, 2H, CH), 7.3(m, 5H, H<sub>arom.</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (ppm)**:  $\delta$  57.1(CH<sub>2</sub>-N), 58.7(CH<sub>2</sub>- $\phi$ ), 87.7(CH), 118.4(c, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=320.42Hz); 128(C<sub>p</sub>); 128.6(C<sub>m</sub>); 128.7(C<sub>o</sub>); 135.8(C<sub>i</sub>).

**RMN <sup>19</sup>F (ppm)**: -75.1(s, CF<sub>3</sub>).

#### 6.2.4 Síntesis del ditioéter IV, Degus-2-naftilo, N-bencil-(3R, 4R)-3,4-di(2'-tionaftil)pirrolidina.



A una disolución del tiol (0.37 g, 2.29mmol) en 10mL de THF anhidro bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se le agrega Na<sup>0</sup> (0.05g, 2.33mmol) en forma de pequeñas láminas, observándose el desprendimiento de pequeñas burbujas de H<sub>2</sub> y obteniéndose una disolución amarilla. La mezcla se deja en agitación hasta que todo el Na ha reaccionado. Transcurrido ese tiempo se agrega

<sup>iv</sup> La mezcla de reacción se pasa directamente a una columna de cromatografía con eluyente hexano/acetato de etilo 5/1. La columna debe ser muy corta. R. f. = 0.9, eluyente hexano/AcoEt 3/2, revelando con K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> en medio ácido.

lentamente el ditriflato III (0.39g, 0.89mmol) disuelto en 10mL de THF, tornándose la reacción de color café. Después de 45min de agitación, la mezcla se lleva a sequedad en un rotavapor, quedando un sólido ligeramente café, el cual se purifica por cromatografía en columna<sup>y</sup>, eluyéndola primero con hexano para eliminar el tiol y luego con un sistema hexano/acetato de etilo 5/1 para sacar al ditioéter, las fracciones se evaporan dando lugar a un sólido blanco (0.3125g, 77% rend). P. f. 83-85°C.  $[\alpha]_D^{25} = +101.27$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

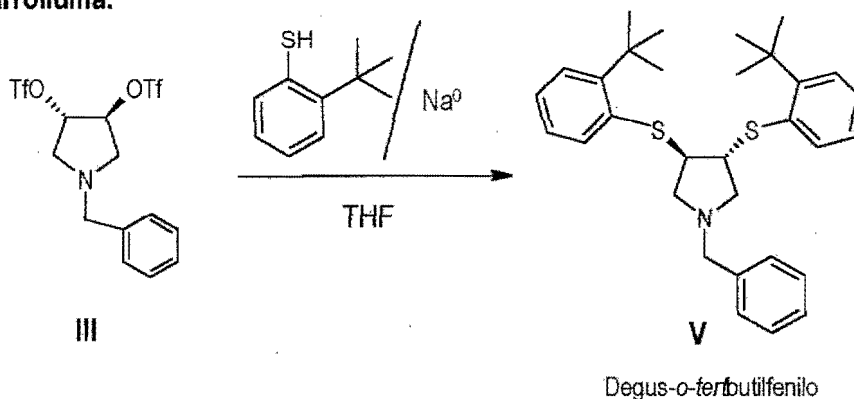
IR(cm<sup>-1</sup>): 3049(vC<sub>sp2</sub>-H); 2937, 2877 y 2798(vC<sub>sp2</sub>-H); 1619,1587 y 1494 (vC=C<sub>arom</sub>); 1352(vC-N); 702 (vC-S).

Masas FAB<sup>+</sup>: 478(m/z)(M)./ Alta resolución: 478.1654(m/z) C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>NS<sub>2</sub> (Err[ppm/mmu] -1.8/-0.9)

RMN <sup>1</sup>H(ppm): δ 2.7(m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3.3(m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3.7(AB, 2H, CH<sub>2</sub>-φ J<sub>AB</sub>=12.88Hz); 3.8(m, 2H, CH), 7.4 (m, 15.2H, H<sub>arom</sub>(naftilo)); 7.7(m, 5H, H<sub>arom</sub>(fenilo)).

RMN <sup>13</sup>C(ppm): 52.1(CH<sub>2</sub>-φ); 52.9(CH<sub>2</sub>-N); 59.5(CH); 126(C<sub>20</sub>-naftilo); 126.4(C<sub>17</sub>-naftilo); 127.1(C<sub>P</sub>); 127.3(C<sub>16</sub>-naftilo); 127.6(C<sub>15</sub>-naftilo); 128.3(C<sub>m</sub>); 128.4(C<sub>o</sub>); 128.6(C<sub>21</sub>-naftilo); 128.7(C<sub>14</sub>-naftilo); 129.9(C<sub>19</sub>-naftilo); 132.1(C<sub>18</sub>-naftilo); 132.3(C<sub>13</sub>-naftilo); 133.5(C<sub>r</sub>-S); 138.2(C<sub>i</sub>).

### 6.2.5 Síntesis del ditioéter V, Degus-*o*-*tert*butilfenilo, N-bencil-(3*R*, 4*R*)-3,4-di(*orto*-*tert*-butilfenil)pirrolidina.



En un matraz bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se forma una disolución del tiol (0.35mL, 2.4mmol) en 10mL de THF anhidro y se agrega Na<sup>0</sup> (0.05g, 2.33mmol) en forma de pequeñas láminas, observándose el desprendimiento de pequeñas burbujas de H<sub>2</sub>. La mezcla se deja en agitación hasta que todo el Na ha reaccionado, quedando la disolución incolora. Ocurrido esto, se adiciona

<sup>y</sup> R<sub>f</sub> del tiol=0.67; r<sub>f</sub> del ditioéter=0.6 (eluyente hexano/AcOEt 5/1, en ambos casos) revelando con PdCl<sub>2</sub> en medio ácido.

lentamente el ditriplato III (0.39g, 0.85mmol) disuelto en 10mL de THF, quedando una disolución color café-naranja. La mezcla se deja en agitación por 45min, evaporando después el disolvente en el rotavapor dando lugar aun residuo semisólido de color café el cual es purificado por cromatografía en columna<sup>vi</sup>, eluyéndola primero con hexano para eliminar el tiol y después con un sistema hexano/éter etílico 15/1 para sacar al ditióéter, se evaporan las fracciones de éste dando lugar a un aceite ligeramente amarillo (0.32g, 77% rend).  $[\alpha]_D^{25} = +42.58$  (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>).

**IR(cm<sup>-1</sup>):** 3056 ( $\nu_{C_{sp^2}-H}$ ); 2958m 2869 y 2791( $\nu_{C_{sp^3}-H}$ ); 1660, 1585 y 1429 ( $\nu_{C=C_{arom}}$ ); 1361(C-N); 1466, 1261, 1247 (CH<sub>3</sub> terbutilos);754(anillo aromático mono y orto disustituído); 638 ( $\nu_{C-S}$ ).

**Masas FAB+:** 490(m/z) (M)/ **Alta resolución:** 490.2615(m/z) C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>NS<sub>2</sub> ( Err[ppm/mmu] +2.6/+1.3)

**RMN <sup>1</sup>H (ppm):**  $\delta$  1.5 (s, 18H, CH<sub>3</sub> (terbutilo)); 2.7 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=9.59Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=4.49Hz); 3.2 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>-N, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.59Hz); 3.6, 3.8(AB, 2H, CH<sub>2</sub>- $\phi$ , J<sub>AB</sub>=13.19Hz); 3.8(psq, 2H, CH); 7.2(m, 13H, H<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (ppm):**  $\delta$  30.6(CH<sub>3</sub>); 34.6(C-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 36.5(CH); 53.0(CH<sub>2</sub>-N); 59.7(CH<sub>2</sub>- $\phi$ ); 126.5(C<sub>p</sub>-S);126.6(C<sub>o</sub>-S); 126.9(C<sub>p</sub>); 127.2(C<sub>o</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 128.3(C<sub>m</sub>); 128.7(C<sub>o</sub>); 133.1(C<sub>r</sub>-S); 134.9(C<sub>i</sub>); 138.9 (C<sub>m</sub>-S); 150(C<sub>r</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 6.3 Síntesis de los compuestos organometálicos de Ir(I) y Pd(II).

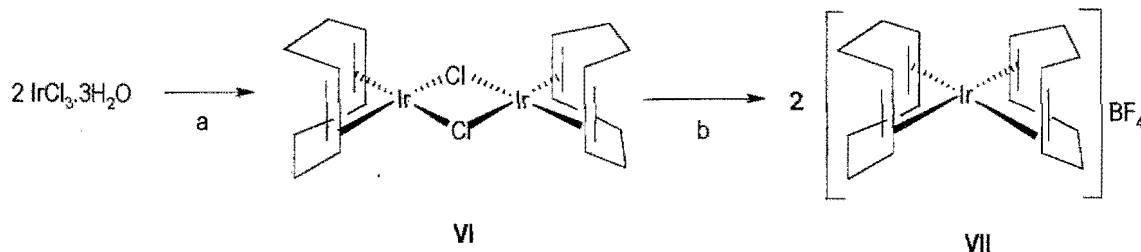
#### 6.3.1 Síntesis de los complejos catiónicos de Ir(I) con ligantes ditióéter quirales.

6.3.1.1 Síntesis de los precursores organometálicos de Iridio: [Ir( $\mu$ -Cl)(COD)]<sub>2</sub>, di- $\mu$ -cloro-bis(cicloocta-1,5-dieno)-diiridio(I) y [Ir(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, tetrafluoroborato de bícicloocta-1,5-dieno iridio(I).

Las síntesis se llevaron a cabo siguiendo la técnica reportada en la literatura, modificadas en nuestro grupo de investigación<sup>46, 49, 50</sup>.

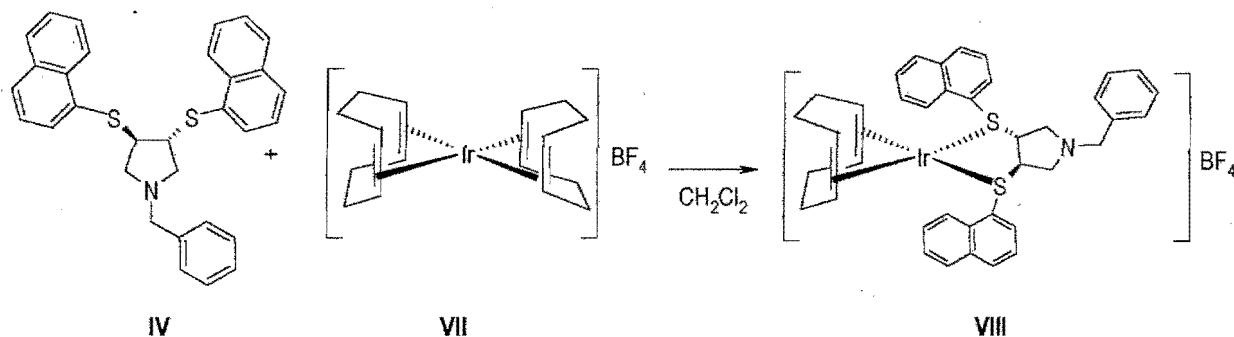
<sup>vi</sup> Rf del tiol= 0.9; rf del ditióéter: 0.5 (eluyente hexano/Et<sub>2</sub>O en ambos casos) revalando con PdCl<sub>2</sub> en medio ácido.





(a) 1,5-ciclooctadieno; EtOH/H<sub>2</sub>O, reflujo; (b) AgBF<sub>4</sub>, 1,5-ciclooctadieno; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

### 6.3.1.2 Síntesis del complejo VIII [Ir(COD)(Degus-2-naftilo)]BF<sub>4</sub>·0.25OEt<sub>2</sub>.



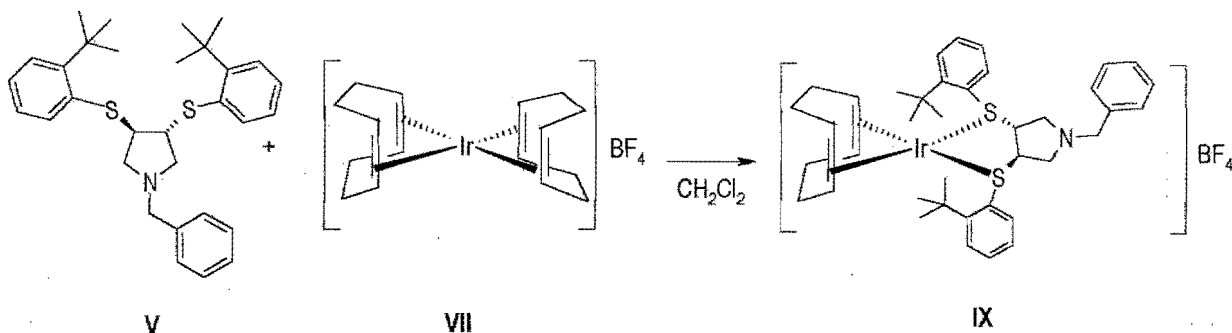
En un matraz Shlenk se colocan 0.06g (0.12mmol) de [Ir(COD)<sub>2</sub>](BF<sub>4</sub>) (VII) y se disuelven en 10mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta disolución se le añaden 0.060g (0.13mmol) del ligante Degus-2-naftilo (IV) disueltos en 10mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, observándose un cambio en el color en la reacción, de café rojizo a anaranjado, quedando la disolución translúcida. La reacción se deja en agitación durante 30min y transcurrido ese tiempo se evapora el disolvente usando presión reducida, quedando un sólido de color naranja, el cual es lavado con éter seco frío (3x15mL), para eliminar el ligante que no reaccionó, se filtra y se añaden 30mL de hexano seco para eliminar el COD producido durante la reacción. Se filtra y seca al vacío, obteniéndose así un polvo anaranjado (0.08g, 77.5%rend). P. f.: Descompone a 120°C.

**IR(cm<sup>-1</sup>):** 3299 (νC<sub>sp2</sub>-H); 2962(νC<sub>sp3</sub>-H); 1651(νC=C<sub>aromático</sub>); 1454(νC=C<sub>alifático</sub>); 1262(νC-N); 1054(B-F, BF<sub>4</sub>); 748; 706(νC-S).

**Masas FAB<sup>+</sup>:** 778(m/z) (M-BF<sub>4</sub>) / **Alta resolución:** 778.2054(m/z) C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>NS<sub>2</sub>Ir (Err[ppm/mmu] -12.8/-10.0).

**RMN  $^1\text{H}$  (ppm):**  $\delta$  0.8-5 (m, 22.5 H,  $\text{CH}_2(\text{COD})$ ,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ , CH,  $\text{CH}(\text{COD})$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ ); 7.5 (m, 19H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).

### 6.3.1.3 Síntesis del complejo IX $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})]\text{BF}_4$ .



Se sigue el mismo procedimiento que para la reacción anterior, empleando 0.06g (0.12mmol) de  $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  (VII) disueltos en 10mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y 0.06g(0.13mmol) del ligante Degus-*o*-tertbutilfenilo disueltos en 10mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , observándose un cambio en el color en la reacción, de café rojizo a amarillo. El producto se obtiene como un polvo amarillo ( 0.09g, R=83.5%). P. f. Descompone a  $130^\circ\text{C}$ .

**IR( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2963( $\nu_{\text{C}_{\text{sp}^3\text{-H}}$ }); 1602( $\nu_{\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}}$ ); 1429( $\nu_{\text{C}=\text{C}_{\text{alifático}}}$ ); 1262( $\nu_{\text{C-N}}$ ); 1053(B-F,  $\text{BF}_4$ ); 761(anillo aromático monosustituído); 707( $\nu_{\text{C-S}}$ ).

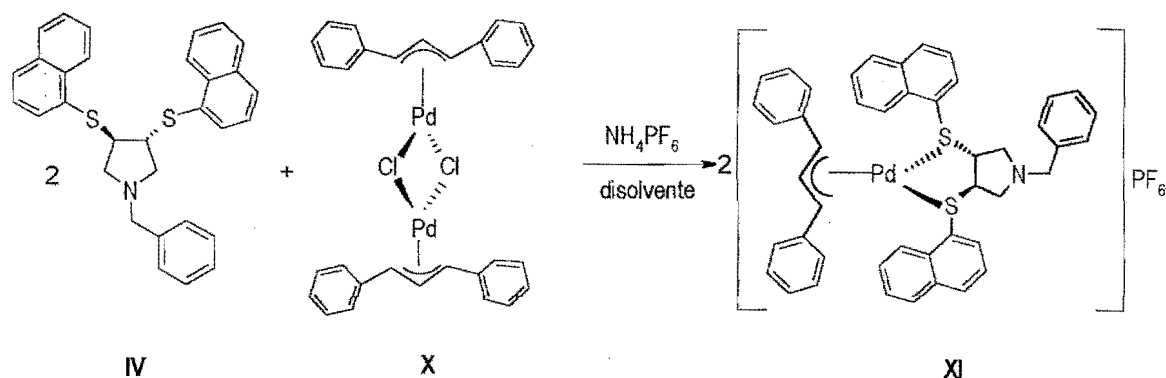
**Masas FAB $^+$ :** 790(m/z) (M- $\text{BF}_4$ ) / **Alta resolución:** 790.3076(m/z)  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{NS}_2\text{Ir}$  ( Err[ppm/mmu] -2.1/-1.7).

**RMN  $^1\text{H}$  (ppm):**  $\delta$  1.6 (m, 26H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}_2(\text{COD})$ ); 1.8-5.1(m, 11.8H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ,  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ , CH,  $\text{CH}(\text{COD})$ ); 7.2 (m, 13H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).

### 6.3.2 Síntesis de los complejos catiónicos de Pd(II) con ligantes ditioéter quirales.

#### 6.3.2.1 Síntesis del precursor organometálico $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})((\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\phi_2)_2)_2]$ , $\mu$ -dicloro-bis( $\eta^3$ -1,3-difenilalilo)dipaladio(II).

La preparación de este compuesto organometálico se realizó según la técnica reportada<sup>51</sup>.

6.3.2.2 Síntesis del complejo XI  $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\text{-}\phi_2)(\text{Degus-2-naftilo})]\text{PF}_6$ .

disolvente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CHCl}_3:\text{EtOH}:\text{MeOH}$ : 1:1:1:1

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  se colocan 0.05g (0.08 mmol) del complejo  $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})((\eta^3\text{-}\phi\text{-C}_3\text{H}_3\text{-}\phi))_2]$  en 30mL de una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{MeOH}$  y  $\text{EtOH}$  en partes iguales. A esta suspensión, se le añaden 0.08g (0.16mmol) del ligante Degus-2-naftilo(IV) disueltos en 10mL de la misma mezcla de disolventes. La mezcla de reacción se agita y se adiciona 0.080g (0.49mmol) de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$ . Después de 4 días de agitación a temperatura ambiente, se observa un ligero cambio en el tono inicial de amarillo en la reacción; ésta se filtra, y el filtrado translúcido y de color anaranjado se evapora a sequedad. El crudo se disuelve en 15mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se realizan lavados con agua (4x7.5mL). La disolución se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro por 8 horas, el agente desecante es eliminado por filtración y el disolvente se evapora usando presión reducida, dando lugar a un residuo sólido color anaranjado. Éste último se recristaliza de una disolución concentrada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y añadiendo éter etílico para precipitar el complejo, obteniendo un sólido cristalino color naranja(0.10g, 68%rend). P. f. : Descompone a  $183^\circ\text{C}$

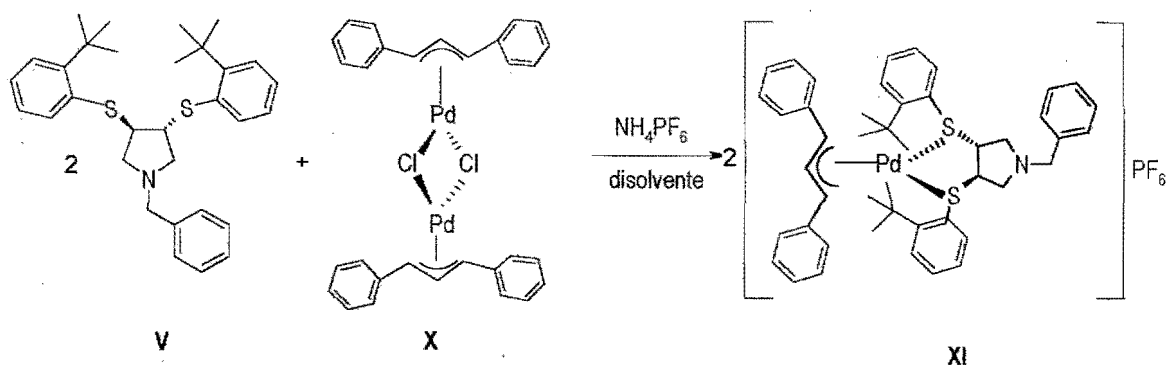
**IR( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3053( $\nu_{\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}}$ ); 2922, 2853( $\nu_{\text{C}_{\text{sp}3}\text{-H}}$ ); 1624( $\nu_{\text{C}=\text{C}_{\text{aromático}}}$ ); 1453( $\nu_{\text{C}=\text{C}_{\text{alifático}}}$ ); 838 (P-F,  $\text{PF}_6^-$ ) 756(anillo aromático monosustituído); 694( $\nu_{\text{C-S}}$ ).

**Masas FAB+:** 776(m/z) ( $\text{M-PF}_6^-$ ) / **Alta resolución:** 776.1622(m/z)  $\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{NS}_2\text{Pd}$  (Err[ppm/mmu] -1.9/-1.5).

**RMN  $^1\text{H}$  (ppm):**  $\delta$  2- 4.6 (m, 8H,(2-3.4  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 3.3-3.8  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ , 4-4.6 CH)); 5-6.2 (m,2H,  $\text{CH}_{\text{alílico terminal}}$ ); 7.5 (m, 30H,  $\text{CH}_{\text{alílico central}}$ ,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$ (ppm): 52( $\text{CH}_2\text{-}\phi$ ); 59 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 59.4 (CH); 107.3 ( $\text{CH}_{\text{(alílico central)}}$ ); 116.5 y 118.4 ( $\text{CH}_{\text{(alílico terminal)}}$ ); 125.6-136.7( $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ).

### 6.2.3.3 Síntesis del complejo X [ $\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\phi_2)(\text{Degus-}o\text{-tertbutilfenilo})\text{PF}_6$ ].



disolvente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CHCl}_3:\text{EtOH}:\text{MeOH}$ : 1:1:1:1

Se sigue el mismo procedimiento que para la reacción anterior, empleando 0.04g (0.08mmol) del complejo  $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\phi\text{-C}_3\text{H}_3\text{-}\phi)_2]$  en 0.079g (0.161mmol) del ligante Degus-*o*-tertbutilfenilo y 0.08g (0.484mmol) de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  en un volumen total de 40mL de la misma mezcla de disolventes. El producto se obtiene como un sólido cristalino color naranja (0.1g, R=66.7%).

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3057 ( $\nu\text{C}_{\text{sp}2\text{-H}}$ ); 2960 ( $\nu\text{C}_{\text{sp}3\text{-H}}$ ); 1465 ( $\nu\text{C}=\text{C}_{\text{alifático}}$ ); 1261 ( $\nu\text{C-N}$ ); 838 ( $\nu\text{P-F}$ ,  $\text{PF}_6^-$ ); 757 (anillo aromático monosustituído); 697 ( $\nu\text{C-S}$ ).

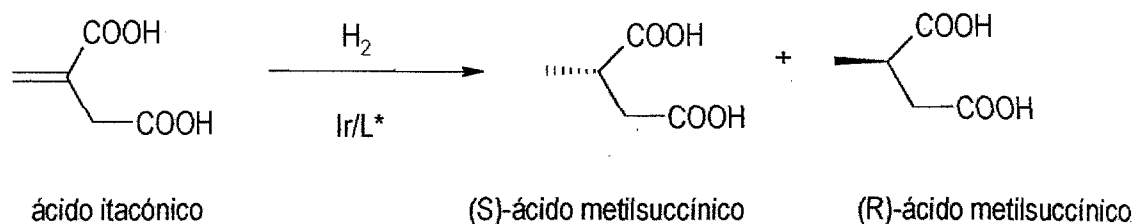
Masas FAB+: 788(m/z) ( $\text{M-PF}_6^-$ ) / Alta resolución: 788.2519(m/z)  $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{NS}_2\text{Pd}$  (Err[ppm/mmu] -7.2/-5.7)

RMN  $^1\text{H}$  (ppm):  $\delta$  1(m, 18H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.2-5.7 (m, 7.6H, (2.2-2.8 y 3.1-3.4  $\text{CH}_2\text{-N}$ , 3-4  $\text{CH}_2\text{-}\phi$ , 4.3-4.6 CH)); 4.7-6.1 (m, 1.8H,  $\text{CH}_{\text{(alílico terminal)}}$ ); 6.3-8.2 (m, 26.6H,  $\text{CH}_{\text{(alílico central)}}$ ,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$ (ppm): 29.6 Y 30.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 34.5 Y 41.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)$ ); 36.3 y 36.5 (CH); 52.9 ( $\text{CH}_2\phi$ ); 58.4 y 59.6 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 107.3( $\text{CH}_{\text{(alílico central)}}$ ); 116.5 y 120.5 ( $\text{CH}_{\text{(alílico terminal)}}$ ); 126.6-150.1 ( $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ).

## 6.4 Reacciones asimétricas catalizadas por Ir(I) y Pd(II) y ligantes ditióéter quirales.

### 6.4.1 Hidrogenación asimétrica de olefinas proquirales.



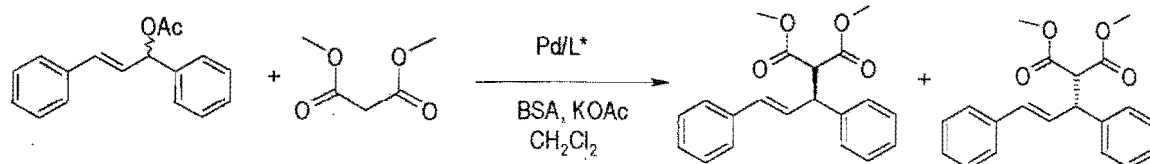
El precursor catalítico  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{L}^*]\text{BF}_4$  se sintetiza *in situ*, disolviendo bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  12.9mg (0.026mmol) de  $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  y el ligante correspondiente en una relación 1:1.1 en 6mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. Esta disolución se transfiere mediante una jeringa al matraz de reacción, al cual previamente se le colocaron 0.136g (1.05mmol) de ácido itacónico (para dar una relación sustrato/catalizador = 40) y se le hicieron 3 purgas de vacío/ $\text{H}_2$ <sup>vii</sup>. El sistema se somete a agitación mecánica vigorosa bajo presión de  $\text{H}_2$  (1 atm). Transcurrido el tiempo de reacción deseado, para determinar la conversión y el exceso enantiomérico, es necesario formar los ésteres correspondientes, tomando una muestra de 0.5mL de la mezcla de hidrogenación a la cual se le agregan 0.3mL de trimetilsilildiazometano (disolución 2M en hexano) y 0.1mL de MeOH, dejando en agitación por 30 minutos. Terminado esto, el crudo se pasa por una microcolumna de sílica gel (se coloca 1cm de sílica gel para cromatografía en columna en una pipeta pasteur con un trozo de algodón para evitar que se salga la sílica) y se inyecta al cromatógrafo de gases.

Las condiciones empleadas en la técnica de cromatografía de gases se resumen en la siguiente tabla: (IM: Itaconato de dimetilo).

Columna quiral	T inyector(°C)	T detector(°C)	T columna(°C)	Tiempos de retención (min)
SUPELCO $\beta$ -DEX™ 225 (30mX0.25mm ID 0.25 $\mu$ m)	200°C	220°C	Isoterma a 100°C	(S) 12.6 (R) 12.9 IM 17.6

<sup>vii</sup> Debido a que el ácido itacónico es muy poco soluble en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el sustrato se debe colocar en el sistema de hidrogenación antes de iniciar las purgas.

## 6.4.2 Alquilación alílica asimétrica.



En un matraz Schenk bajo atmósfera de  $N_2$  se coloca: 1mol% de  $[Pd(\mu-Cl)(\eta^3-C_3H_3)]$ , 2.5 mol % del ligante y 2mL de diclorometano anhidro. La mezcla se agita por 30 minutos y se le adiciona 1mmol (0.25g) del sustrato (*rac*-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno) disuelto en 2mL de diclorometano, 3 mmol (0.40g) de dimetilmalonato, 3 mmol(0.61g) de BSA y una cantidad catalítica de KOAc. La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina empleando como eluyente una mezcla hexano/AcOEt 4/1<sup>viii</sup> hasta lograr una conversión de 100% o un tiempo determinado de reacción. Se adicionan 10mL de éter etílico seguido por una filtración en celita para retener el catalizador. El filtrado se extrae con una disolución de  $NH_4Cl$  al 10%, seguido por una extracción con agua. La fase orgánica se seca con  $MgSO_4$ , se filtra y se confirma la formación del producto deseado mediante RMN  $^1H$ . La conversión y el exceso enantiomérico se determinan mediante HPLC con las siguientes condiciones:

Sustrato	Columna	P(bar)	Eluyentes	Flujo	Tiempos de retención (min)
	Chiracel OD	10	Hexano/ iPrOH 99/1	0.3cm <sup>3</sup> /min	Sustrato: 22 y 24.5 Productos (R) 34; (S) 36

La configuración se determina por medición de la rotación óptica.

<sup>viii</sup> La placa se revela por inmersión en una mezcla de anisaldehído: 9.2mL de 4-metoxibensaldehído, 3.8mL de ácido acético glacial, 338mL de etanol (95%), 12.5mL de  $H_2SO_4$ , seguida por un secado por calentamiento mediante una pistola de aire. Los productos encontrados en la mezcla de reacción son cotejados con el *rf* determinado párale sus hasta observarse la desaparición del mismo. 93

---

## *7. Referencias bibliográficas*

**7. Referencias Bibliográficas.**

1. Thall, E. *Journal of Chemical Education*. **1996**, 73, 6, 481.
2. Martín, E. Catálisis asimétrica en *Química Inorgánica VII. Cuadernos de Posgrado* 33 Ed. Cira Piña. Fac. de Química, UNAM, **1992**, 177.
3. Bayón, J. C. Catálisis asimétrica en *Fundamentos y aplicaciones de la catálisis homogénea*. Ed. Luis Oro y Eduardo Sola, CYTED, Zaragoza, **2000**, Cap. 8.
4. Knowles, W. S. , Sacacky, M. J., Vineyard, B. D., Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem Soc.*, **1975**, 97, 2567.
5. Masdeu-Bultó, A. M., Diéguez, M., Martín, E., Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, en prensa.
6. a) Dieguez, M., Orejon, A., Masdeu-Bulto, A. M. Echarri, R., Castillon, S., Ruiz, A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 4611. b) Dieguez, M., Ruiz, A., Claver, C., Pereira, M. M., Rocha-Gonsalves, M. d'A., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 3517.
7. Aboul-Enein, H. Y., Warner, I. W. *The impact of stereochemistry on drug development and use. Chemical Analysis*. Vol. 142. John Wiley & Sons. N.Y. **1997**.
8. Spessard, G. O., Miessler, G. L. *Organometallic Chemistry*. Prentice Hall. New Jersey. **1997**.
9. Bhaduri, S., Mukensh, D., *Homogeneous Catalysis. Mechanisms and Industrial Applications*. John Wiley and Sons, New York, **2000**. Cap 2, 13.
10. Handy, S. T., *Curr. Org. Chem.*, **2000**, 4, 363.
11. Acutagawa, S. *Appl. Catal. A. Gen.*, **1995**, 128, 171.
12. Ohta, T., Tayaka, H., Kitamura, M. Nagai, K., Noyori, R. *J. Org. Chem.*, **1987**, 115, 10125.
13. Kudis, S., Helmchen, G, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10449.
14. Osborn, J. A., Jardine, F. H., Young, J. F. Wilkinson, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1965**, 131.
15. a) Horner, L., Siegel, H., Buthe, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942. b) Knowles, W. S., Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc. Commun.* **1968**, 1445.
16. a) Dang, T. P., Kagan, H. B., *Chem. Commun.*, **1971**, 481. b) Kagan, H. B., Dang, T. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6429.
17. a) Chan, A. S. C., Pluth, J. J., Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5952. b) Brown. J. M., Chaloner, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 344. c) Halpern, J. *Science*, **1982**, 217, 401.

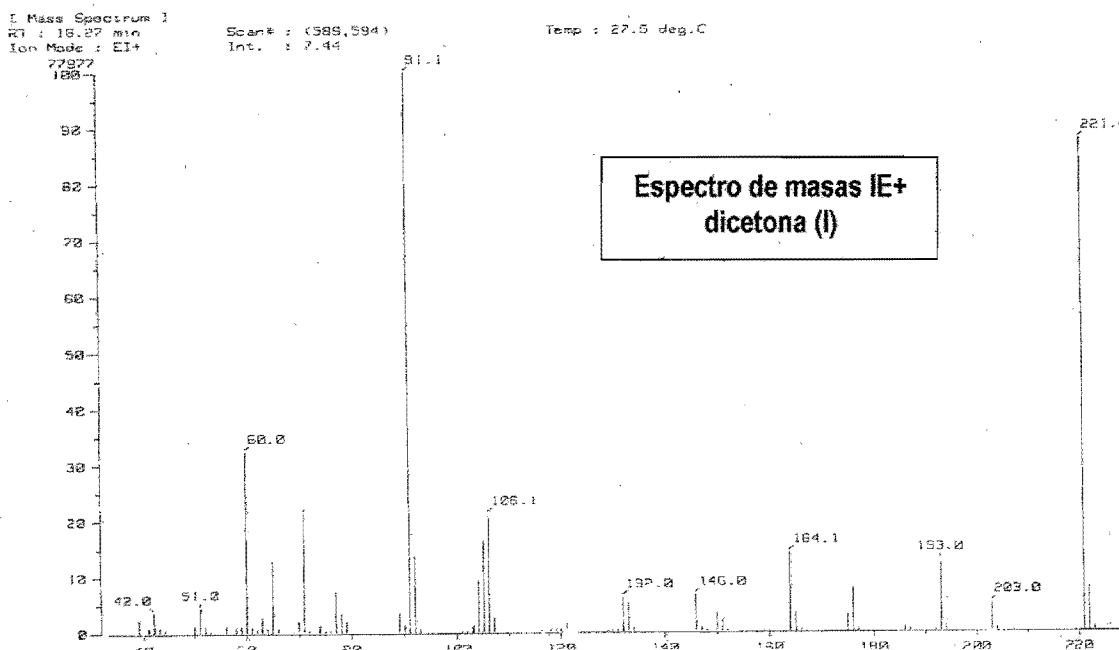
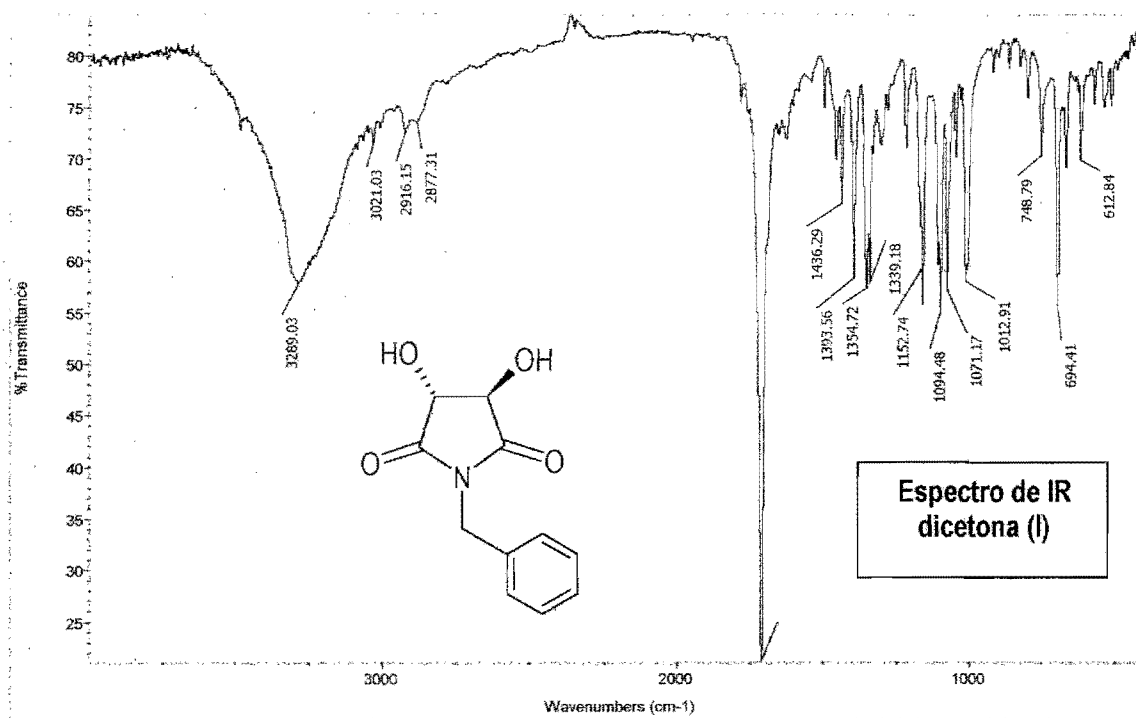


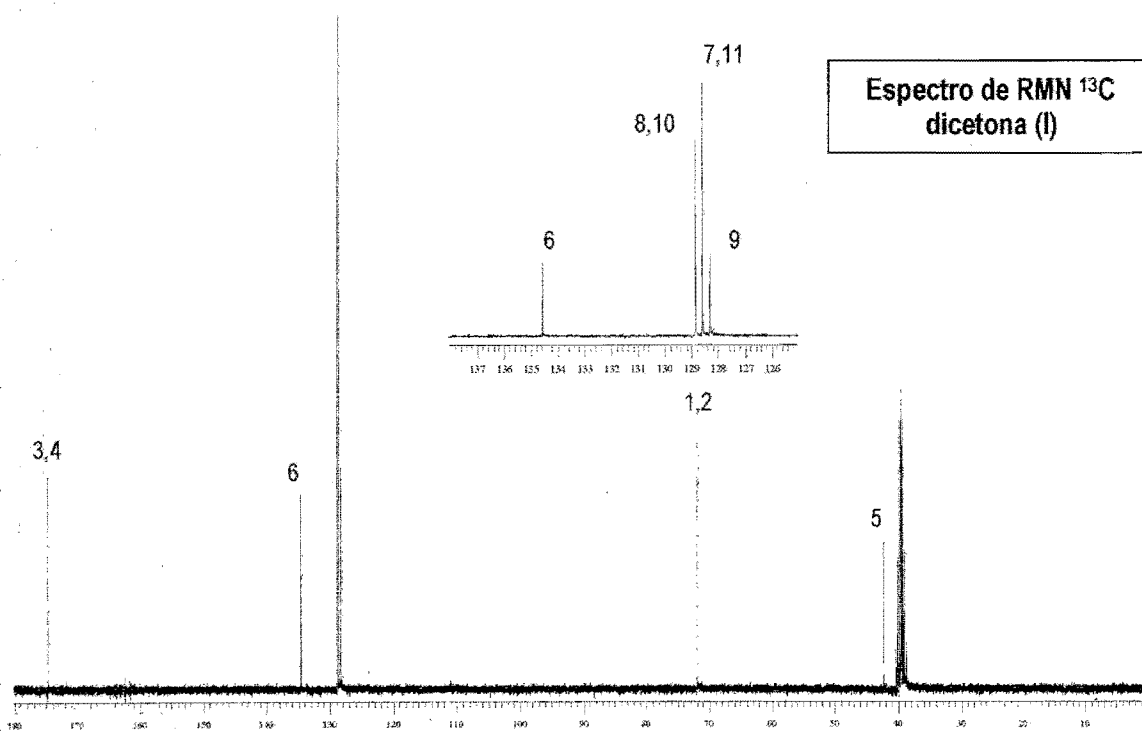
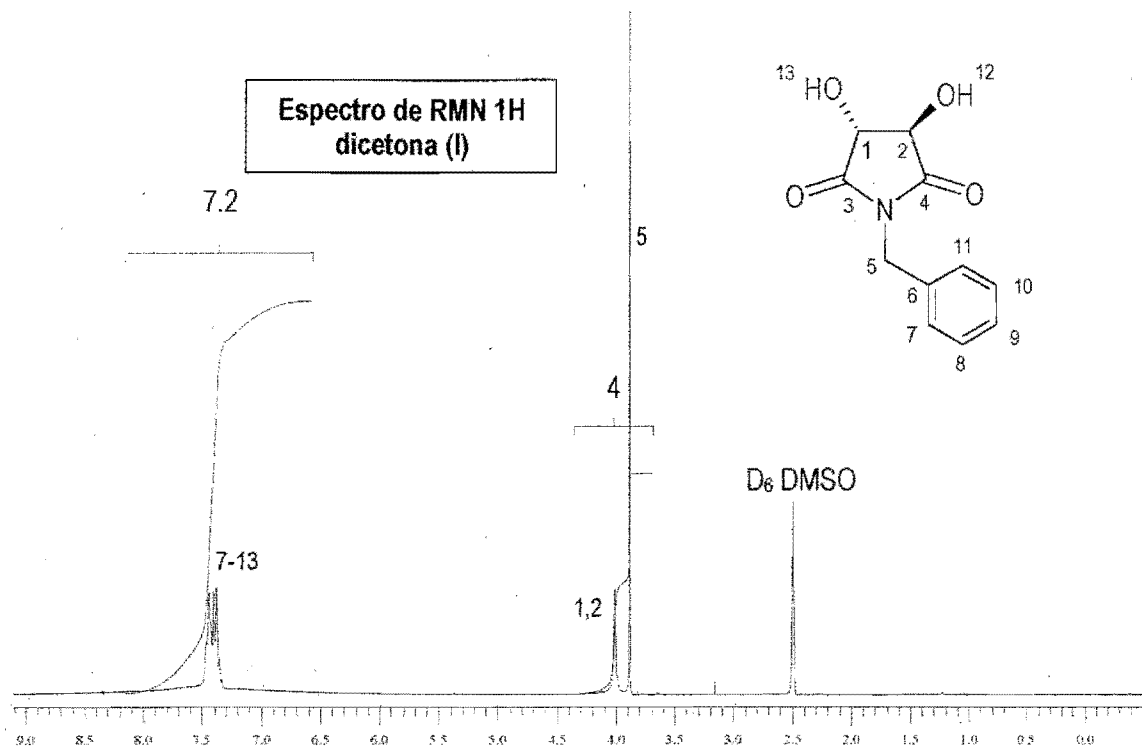
18. Nagel, U. Kinzel, E., Andrade, J. Prescher, G. *Chem Ber.*, **1986**, 119, 3326.
19. a) Burk, M. J., Feaster, J. E., Harlow, R. L., *Organometallics*, **1990**, 9, 2653. b) Burk, M. J., Feaster, J. E., Nugent, W.A., Harlow, R. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 116,1125. c) Burk, M. J., Bienewald, F., Harris, M., Zanotti-Gerosa, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 1931.
20. a) Nair, V. S., Mathew, S. P., Chaudhari, R. V., *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **1999**, 143, 99. b) Desphade, R. M., Chaudhari, R.V., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1988**, 27,1996. c) Moser, W<sup>94</sup> Papile, C.J., Brannon, D. A., Duwell, R. A., *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **1987**, 41, 271.
21. Hayashi, T., Yamamoto, K, Kumada, M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 5, 425.
22. Miyashita, A., Yasuda, A., Tayaka, H., Toriumi, K., Ito, T., Sauchi, T., Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 27, 1933.
23. Noyori, R. *Chem. Soc. Rev*, **1989**, 18, 187.
24. Chan, A. S., Laneman, S. A., Day, C. X., *Inorg, Chim. Acta*, **1995**, 228,159.
25. Hou, D. R., Reibenspies, J., Colacot, T. J., Burgess, K., *Chem Eur. J.*, **2001**, 24, 5391.
26. a) Bedford, R. B., Castillón, S. Chalener, P. A., Claver, C, Fernández, E., Hitchoch, P. B., Ruiz, A., *Organometallics*, **1996**, 15, 3990. b) Kainz, S. Leitner, W., Pfaltz, A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6421.
27. a) Hauptman, E., Shapiro, R., Marshall, W., *Organometallics*, **1998**, 17, 4976. b) Hauptman, E., Fagan, P. J., Marshall, W., *Organometallics*, **1999**, 18, 2061.
28. Fache, F., Gamez, P., Nour, F., Lemaire, M., *J. Mol. Catal.*, **1993**, 85, 131.
29. Ojima, I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*. VCH Publishers Inc. New York, **1993**
30. a) Tsuji, J., *Tetrahedron*, **1986**, 16, 4361. b) Tsuji, J. *Acc. Chem, Res.*, **1969**, 2, 144. c) Tsuji, J., Takahasi, H., Morikawa, M., *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4387.
31. a) Trost, B. M.; Weber, L., Strege, P. E., Fullerton, T. J., Dietsche, T. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 24, 3416. b) Trost, B. M., Strege, P. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1649
32. a) Auburn, P. R., Mackenzie, P. B., Bosnich, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2033. b) Bosnich, B., Mackenzie, P. B., *Pure Appl. Chem.*, **1982**, 1, 189. c) Mackenzie, P. B., Whelam, J., Bosnich, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2033.
33. Trost, B.M., *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395.
34. Hayashi, T., Kanehira, K, Tsuchiya, H., Kumada, M., *Chem. Commun.*, **1982**, 1162.
35. Trost, B. M., Murphy, D. J., *Organometallics*, **1985**, 4, 1143.

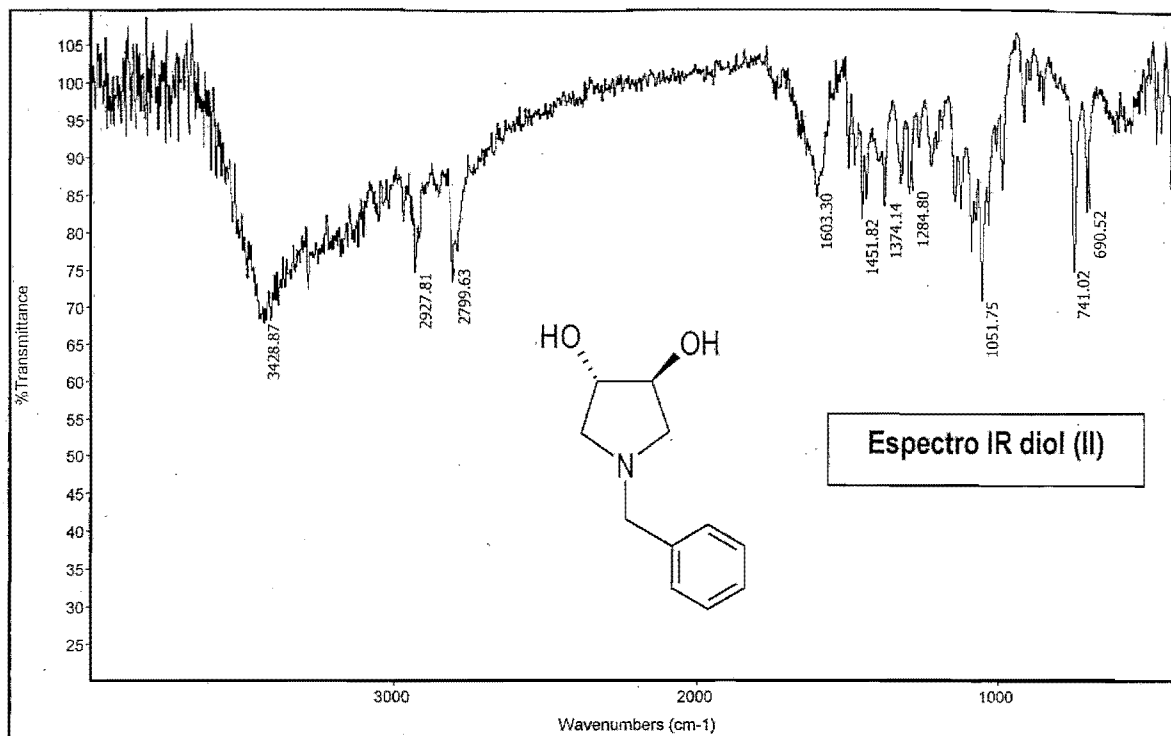
36. Zhang, W., Shimanuki, T., Kida, T., Nakatsujī, Y., Ikeda, I., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6247.
37. Yan, Y. Y., RajaBabu, T. V., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 199.
38. a) Yamaguchi, M., Shiuna, T., Yamagishi, T., Hida, M., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5049. b) Yamaguchi, M., Shiuna, T., Yamagishi, T., Hida, M., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1991**, 2, 663.
39. Frost, C. G., Howart, J., Williams, J. M. J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 9, 1089.
40. a) Pfaltz, A., *Acta. Chem., Scand.*, **1996**, 50, 189. b) von Matt, P., Lloyd-Jones, G. C., Minidis, A. B. E., Pfaltz, A., Macko, L., Neuburger, M., Zehnder, M., Rügger, H., Pregosin, P. S., *Helv. Chim. Acta*, **1995**, 78, 264. c) Leutenegger, V., Umbricht, G., Fahrni, C., von Matt, P., Pfaltz, A., *Tetrahedron*, **1992**, 48, 2143.
41. Houra, O., Ait-Haddou, H., Daran, J. C., Cramailère, D., Balavoine, G. G. A., *Organometallics*, **1999**, 18, 4718.
42. Glos, M., Reiser, O., *Org. Lett.*, **2000**, 2, 14, 2045.
43. a) Enders, D., Peters, R., Lochtman, R., Raabe, G., Runsink, J., Bats, J. W., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3339. b) Enders, D., Peters, R., Runsink, J., Bats, J. W., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 11, 1863.
44. Flores-Santos, L., Martin, E., Diéguez, M., Masdeu-Bultó, A. M., Claver, C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 3029.
45. Jansat, S., Gómez, M., Muller, G., Diéguez, M., Aghmiz, A., Claver, C., Masdeu-Bultó, A. M., Flores-Santos, L., Martin, E., Maestro, M. A., Mahia, J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 1469.
46. García-Reynaldos, P. X., *Tesis de Licenciatura*, UNAM, **2002**.
47. Solomons, T. W. G. *Fundamentals of Organic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed. John Wiley and Sons, New York, **1997**.
48. Diéguez, M. *Tesis de Doctorado*, Universitat Rovira i Virgili, **1997**.
49. Hende, J. L., Lambert, J. C., Senoff, C. V., *Inorg. Syn.*, **1974**, 15, 18.
50. Green, M., Kuc, T. A.; Taylor, S. H. *J. Chem. Soc.*, **1971**, 2334.
51. a) Tatsuno, Y., Yoshida, T., Otsuka, S., *Inorg. Syn.*, **1990**, 28, 342. b) Tatsuno, Y., Yoshida, T., Seiotsuka, *Inorg. Syn.*, **1979**, 19, 220.
52. Flores-Santos, L., *Tesis de Doctorado*, UNAM, **2002**.
53. D. D. Perrin, W. L. F. Amarego, *Purification of laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed.. Pergamon Press, Oxford, **1988**.

---

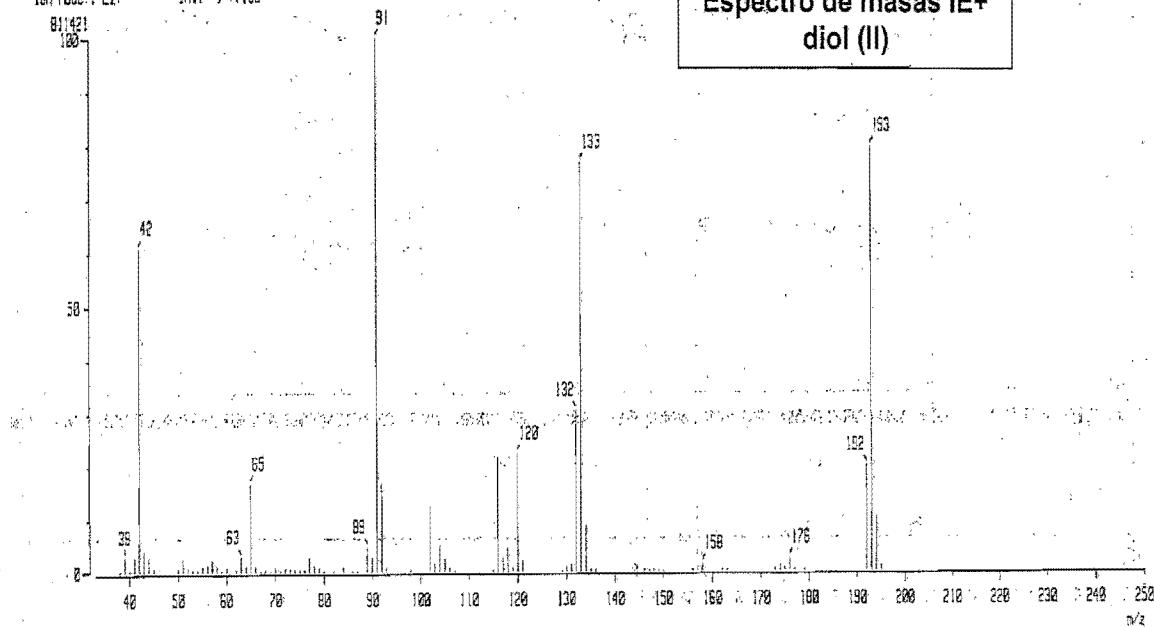
## 8. *Apéndice*

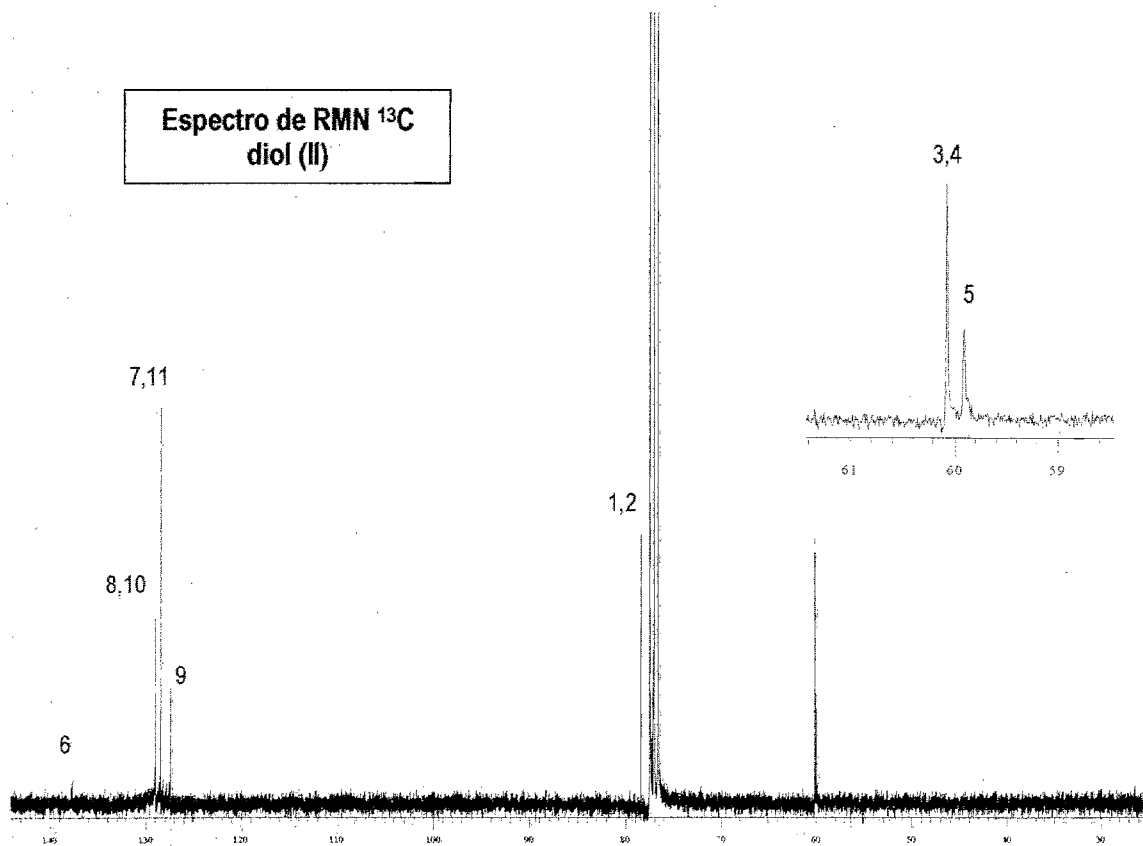
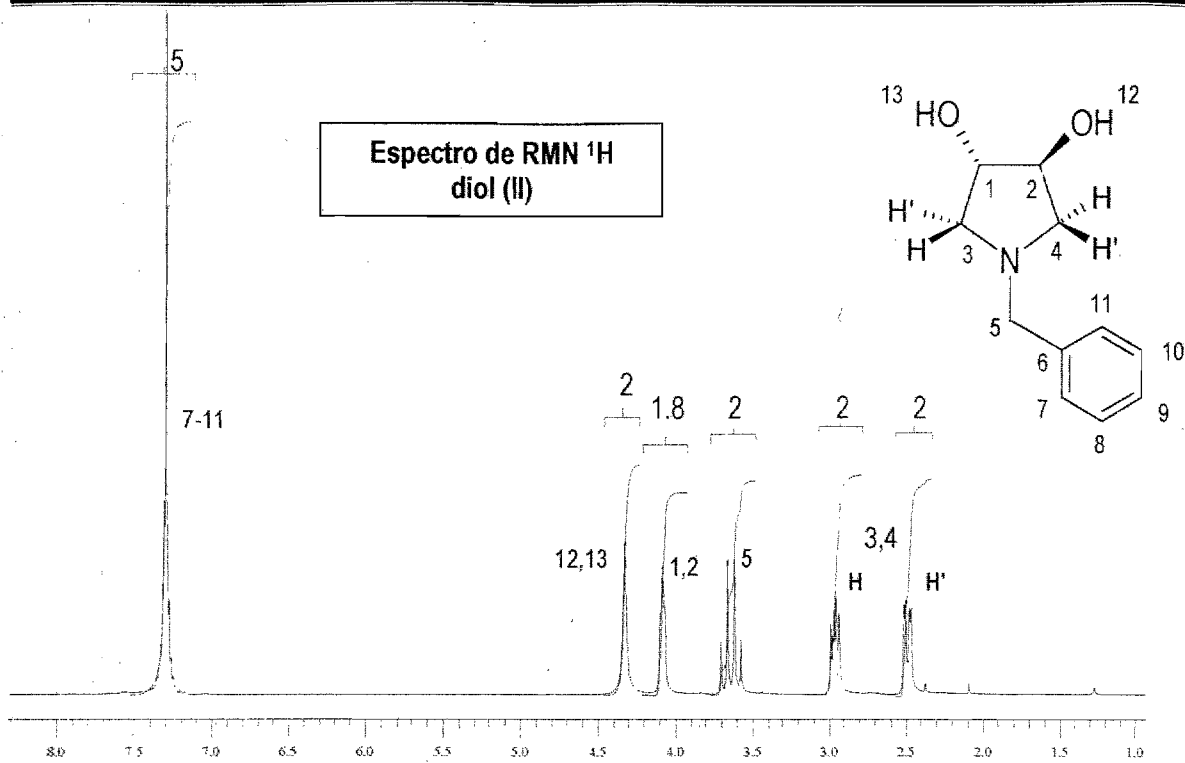


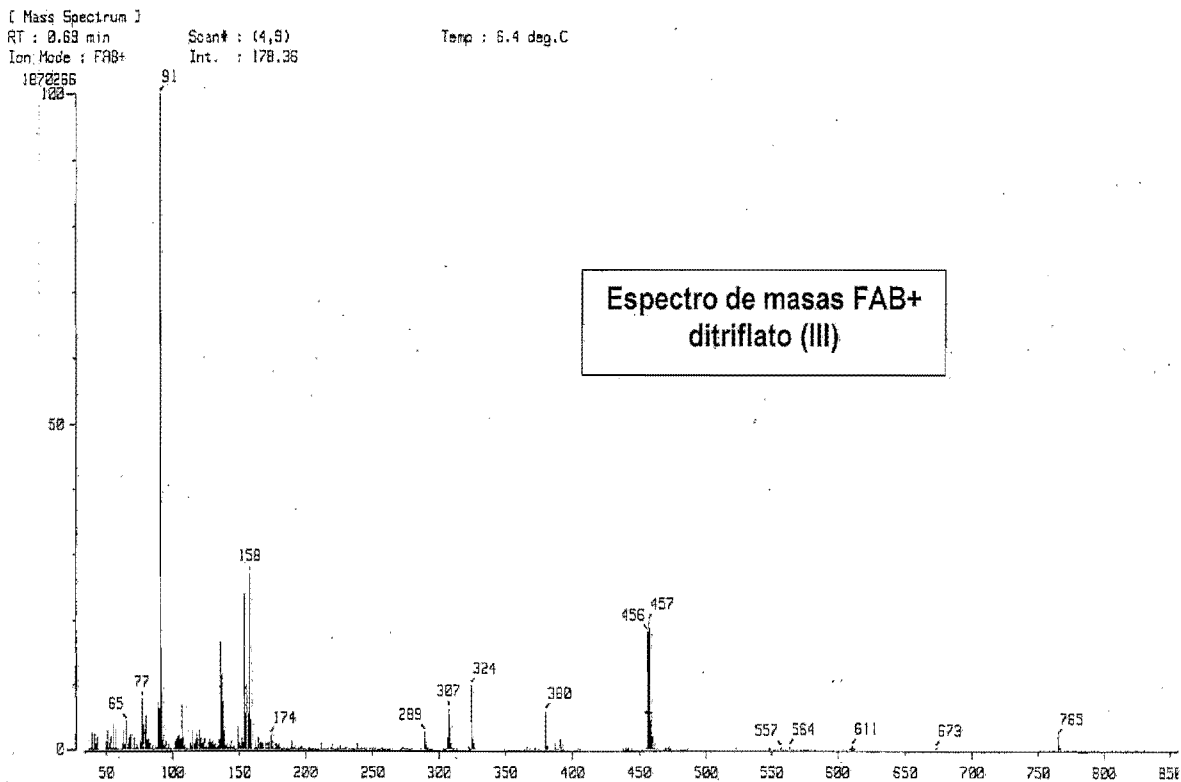
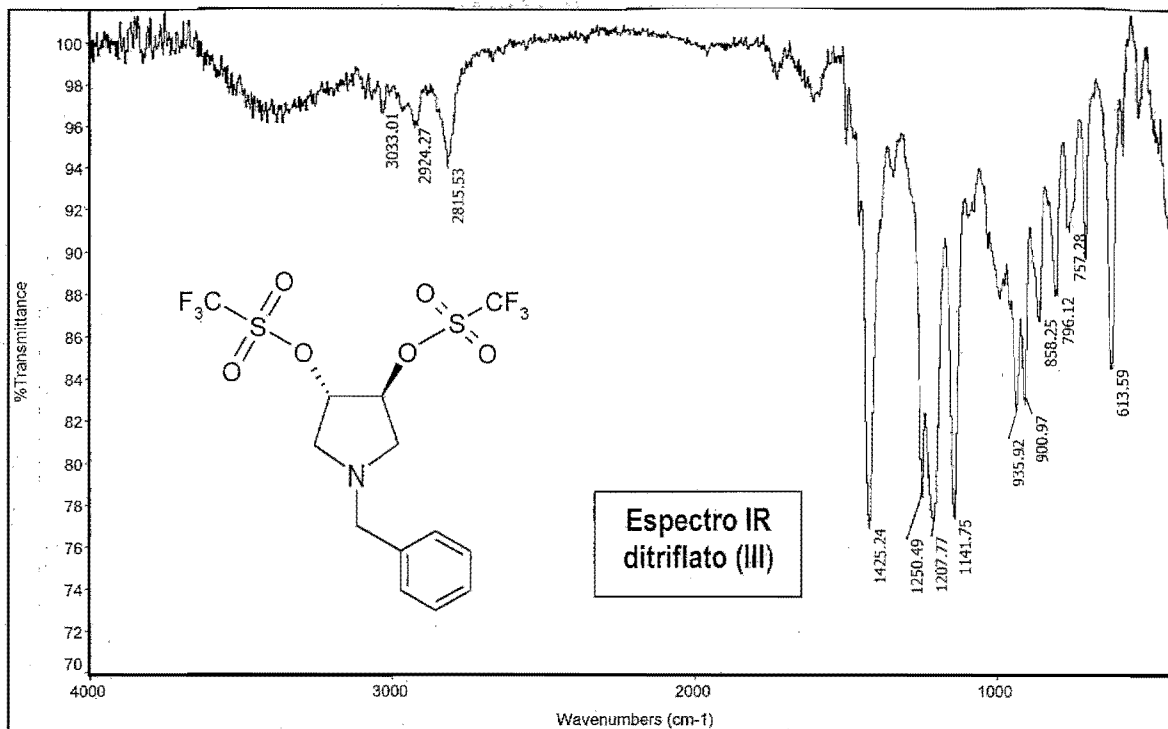




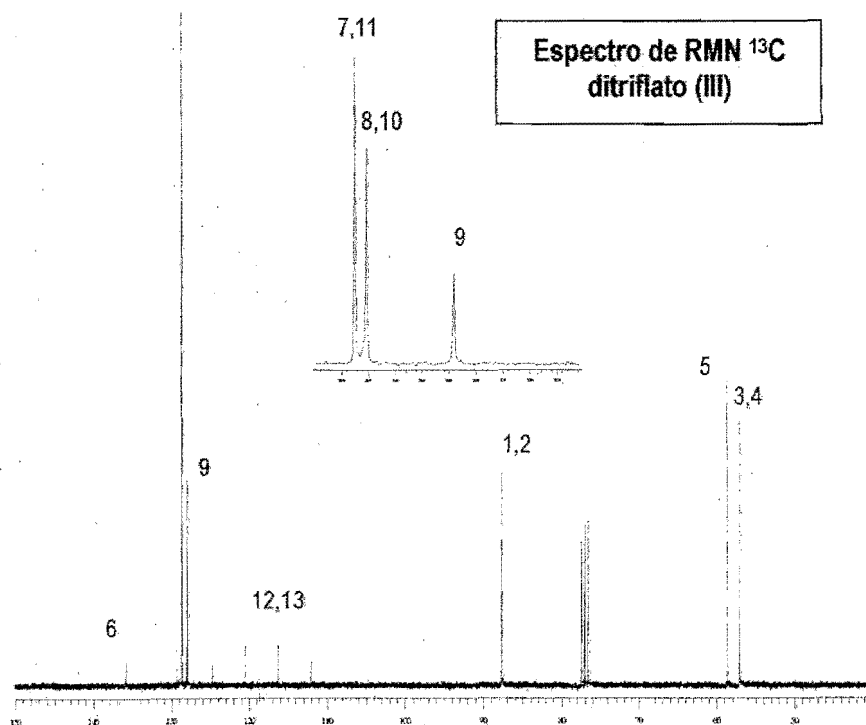
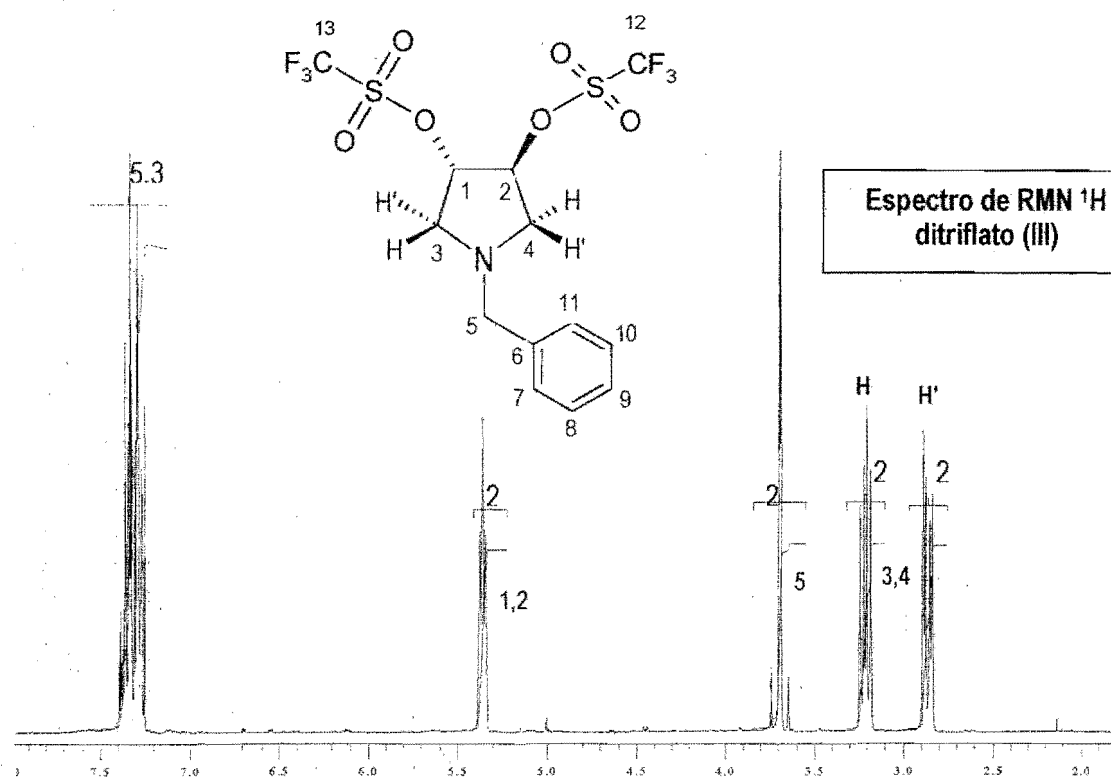
[ Mass Spectrum ]  
 RT : 19.97 min Scan# : 486-502 Temp : 28.6 deg.C  
 Ion Mode : EI+ Int. : 77.38



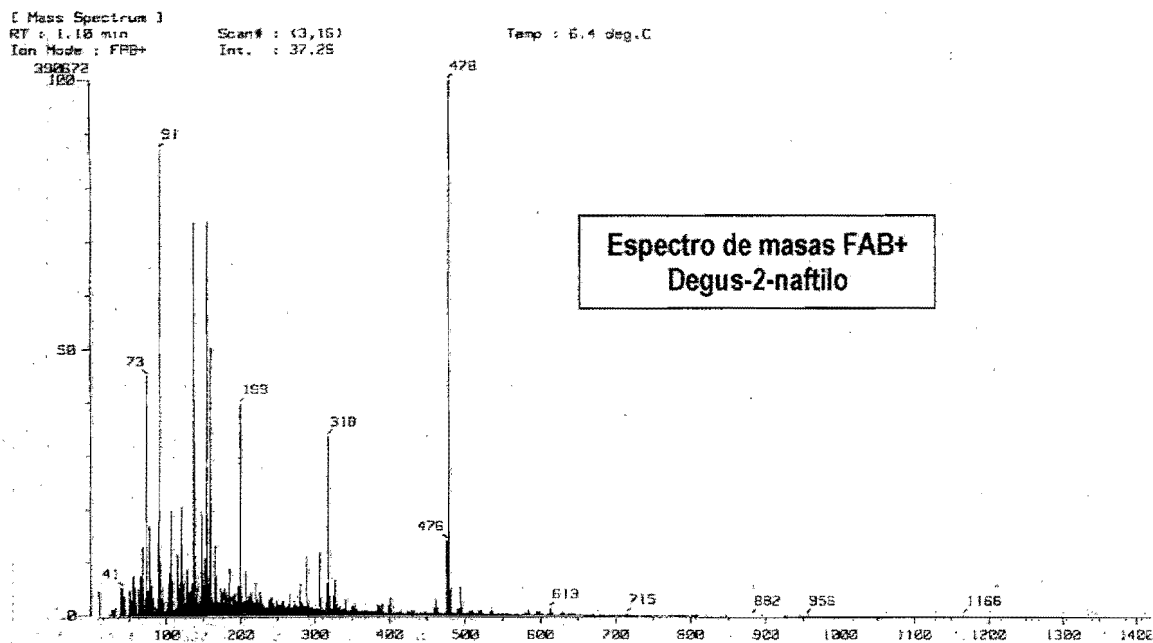
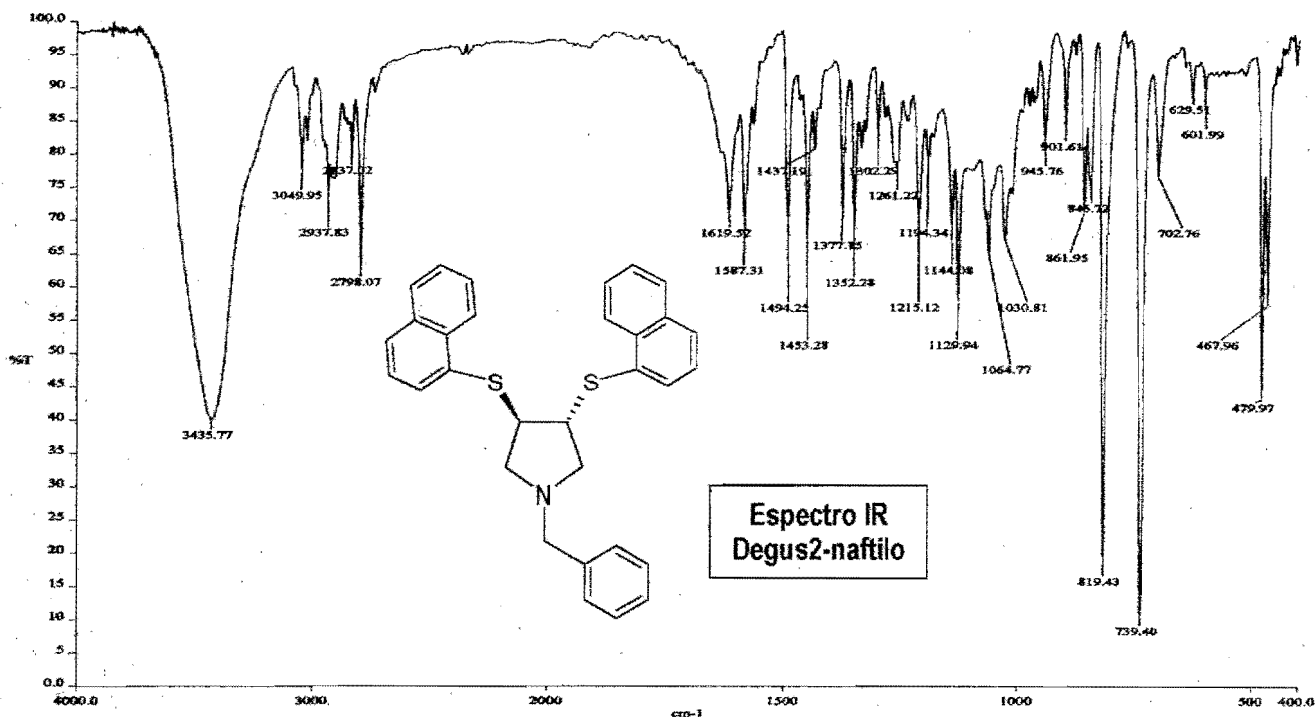


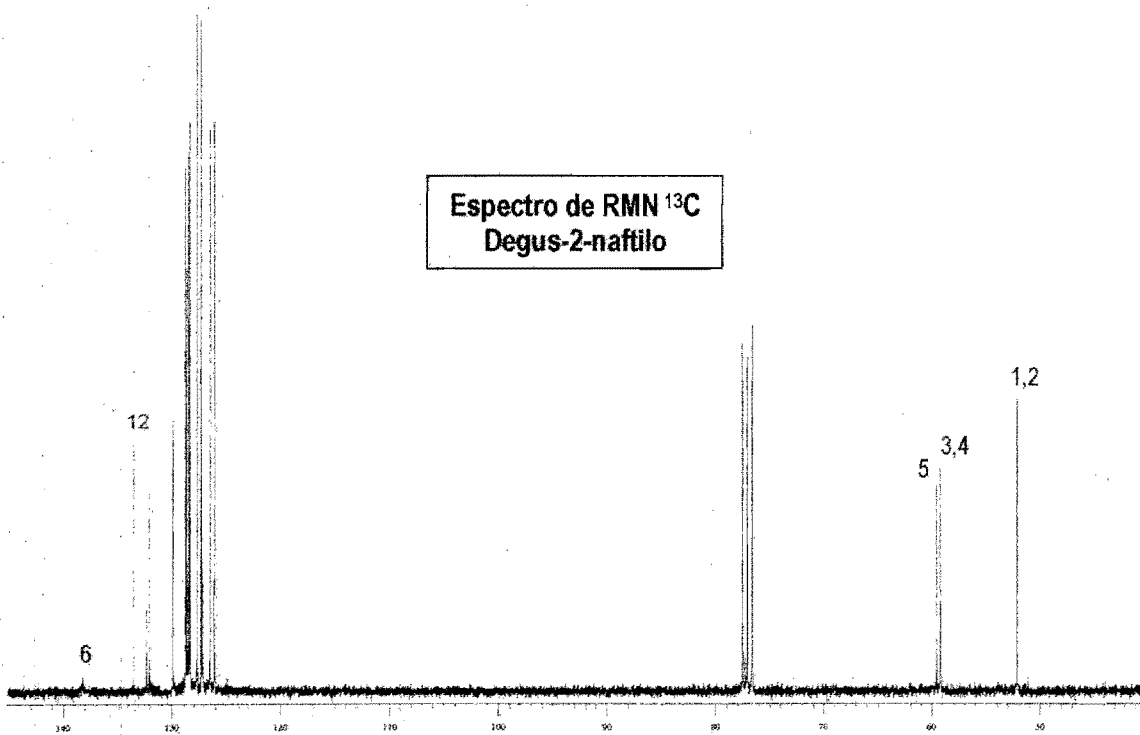
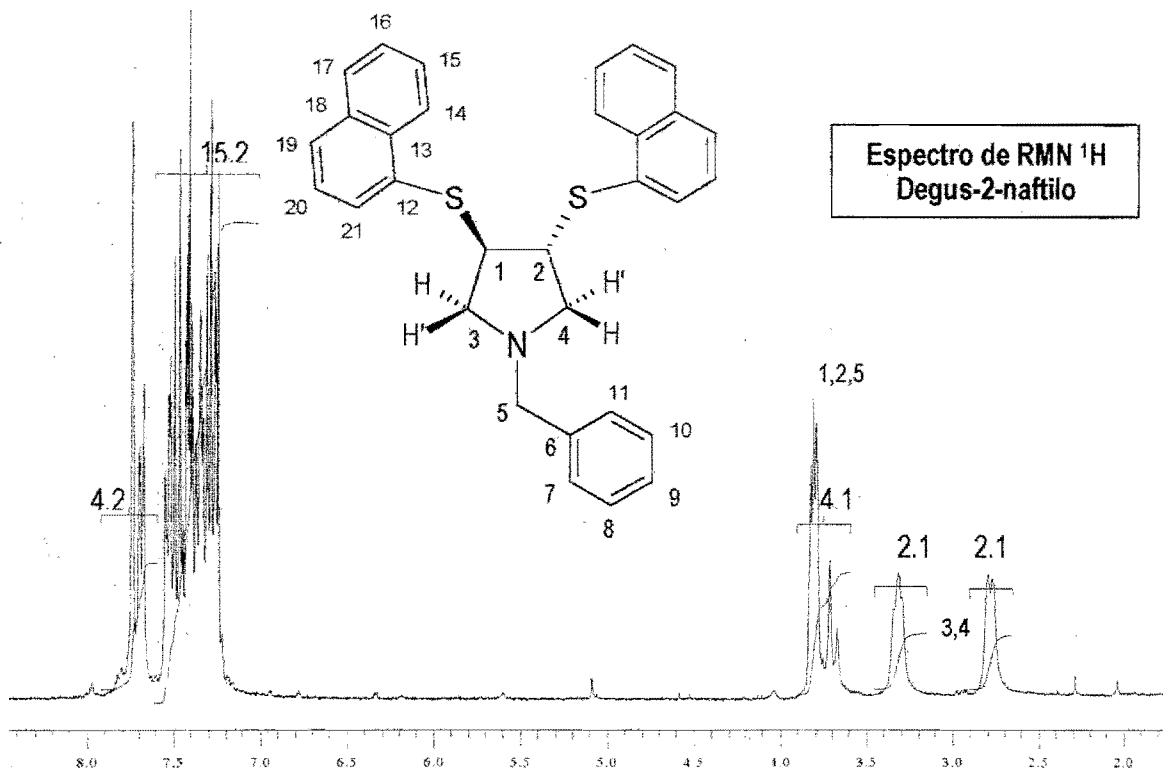


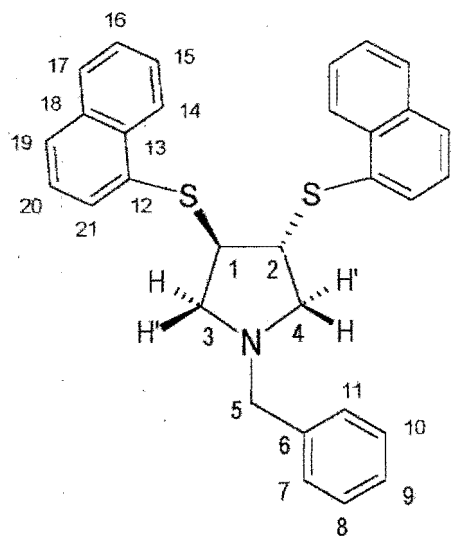




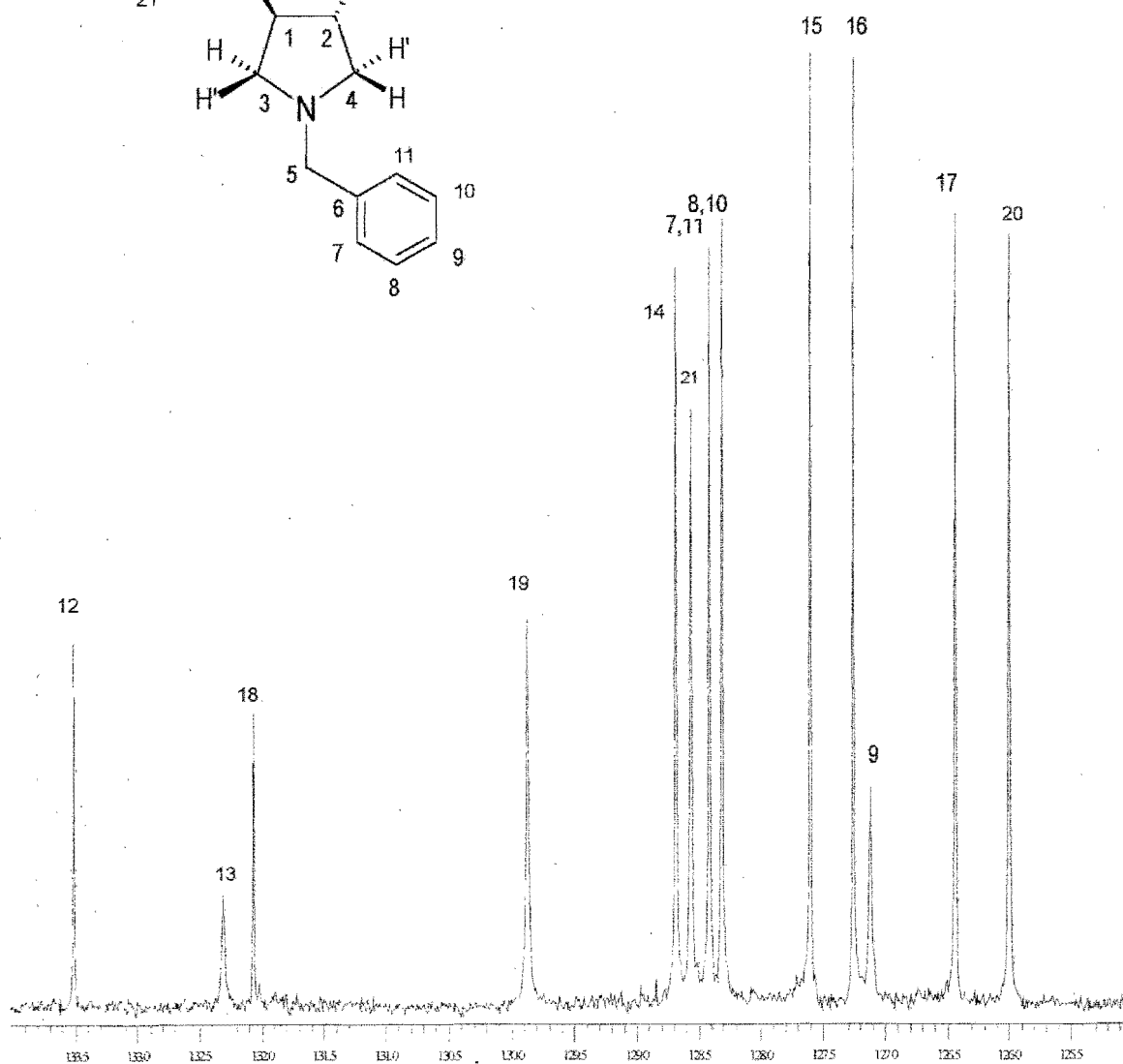
**Espectro de RMN <sup>19</sup>F ditriflato (III)**

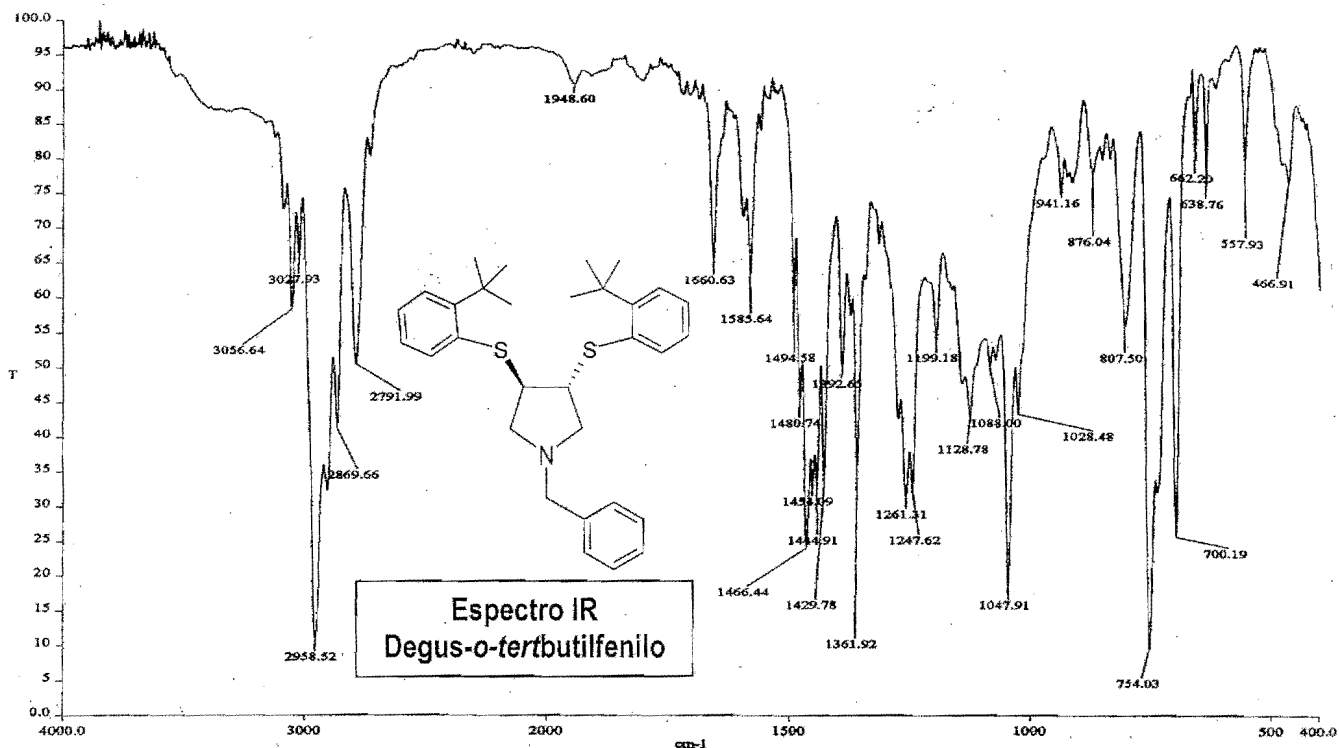






**Espectro de RMN <sup>13</sup>C  
Degus-2-naftilo  
(zona aromática)**

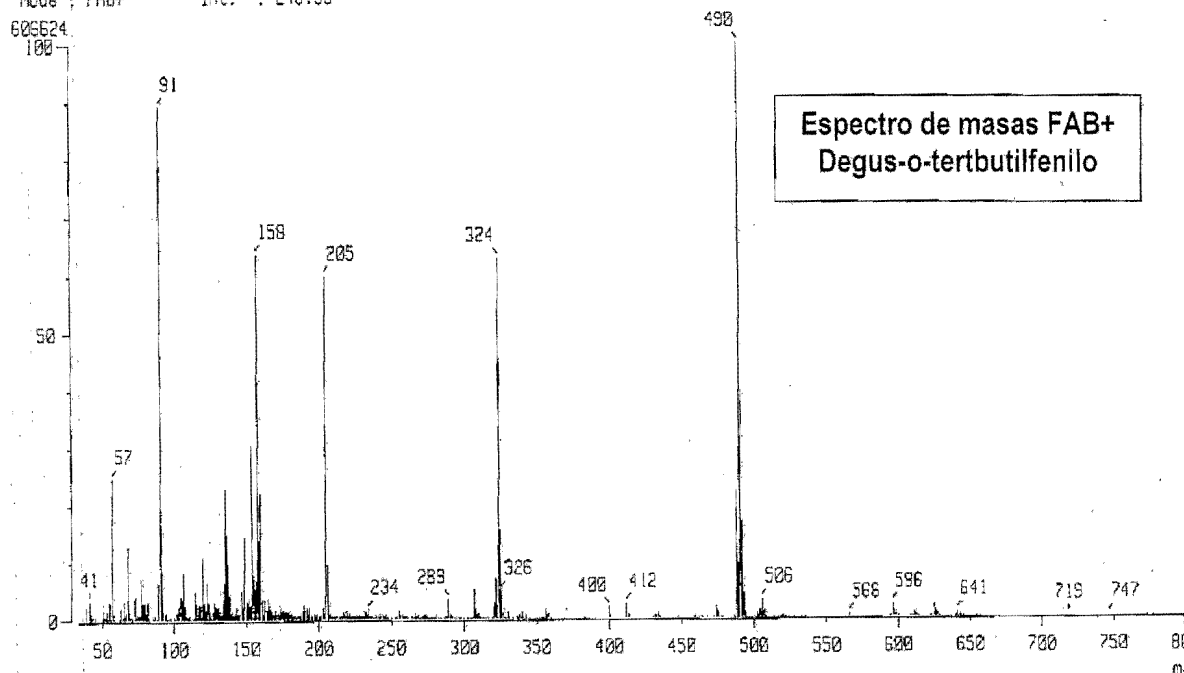




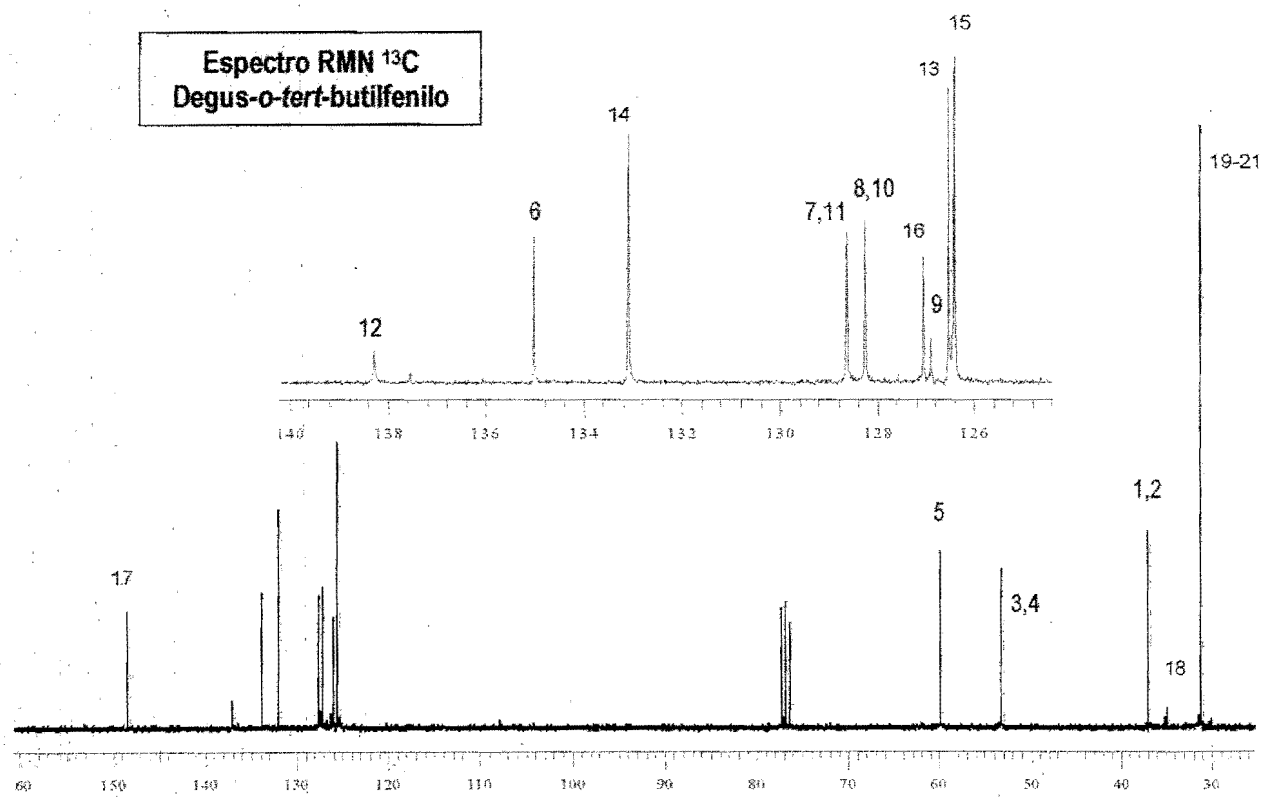
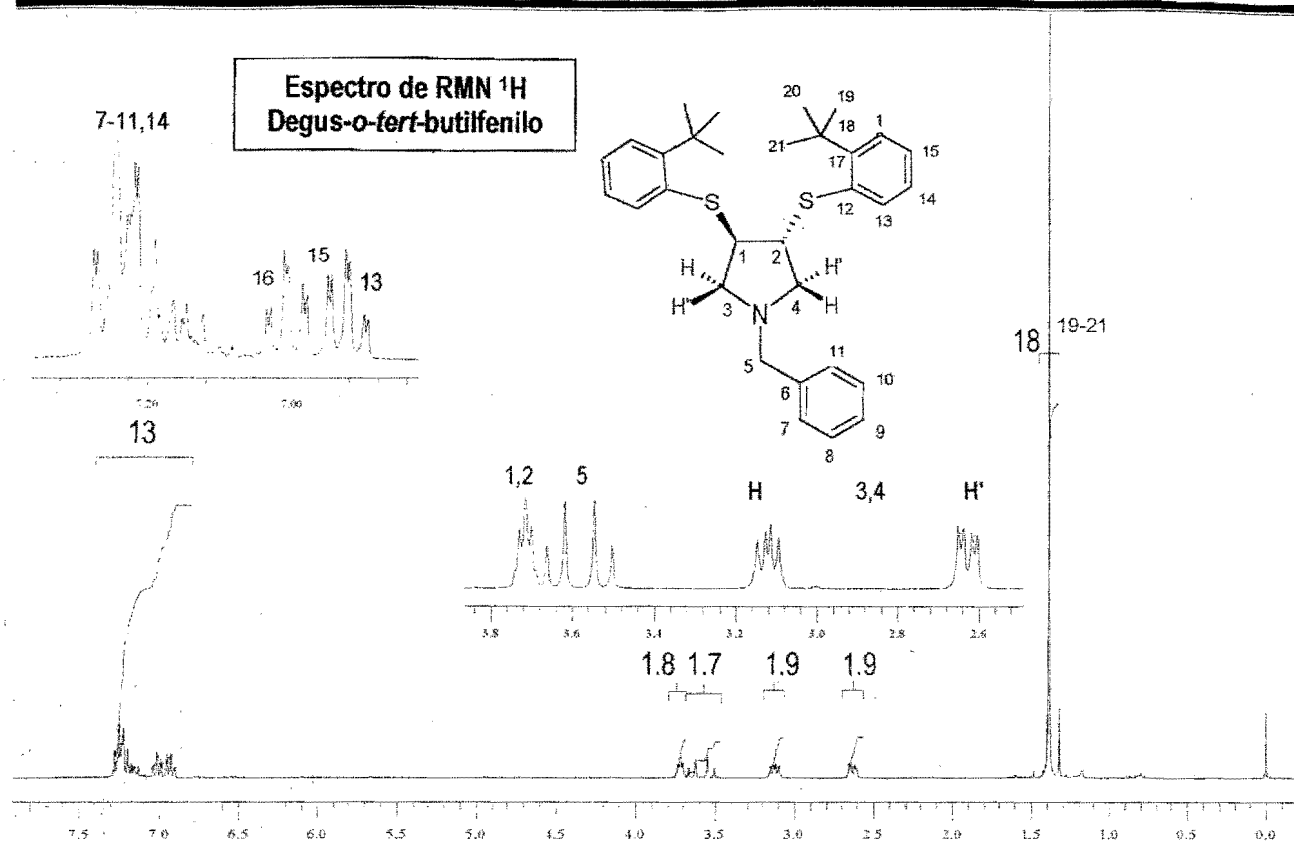
a:10872.sp - USAI, FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

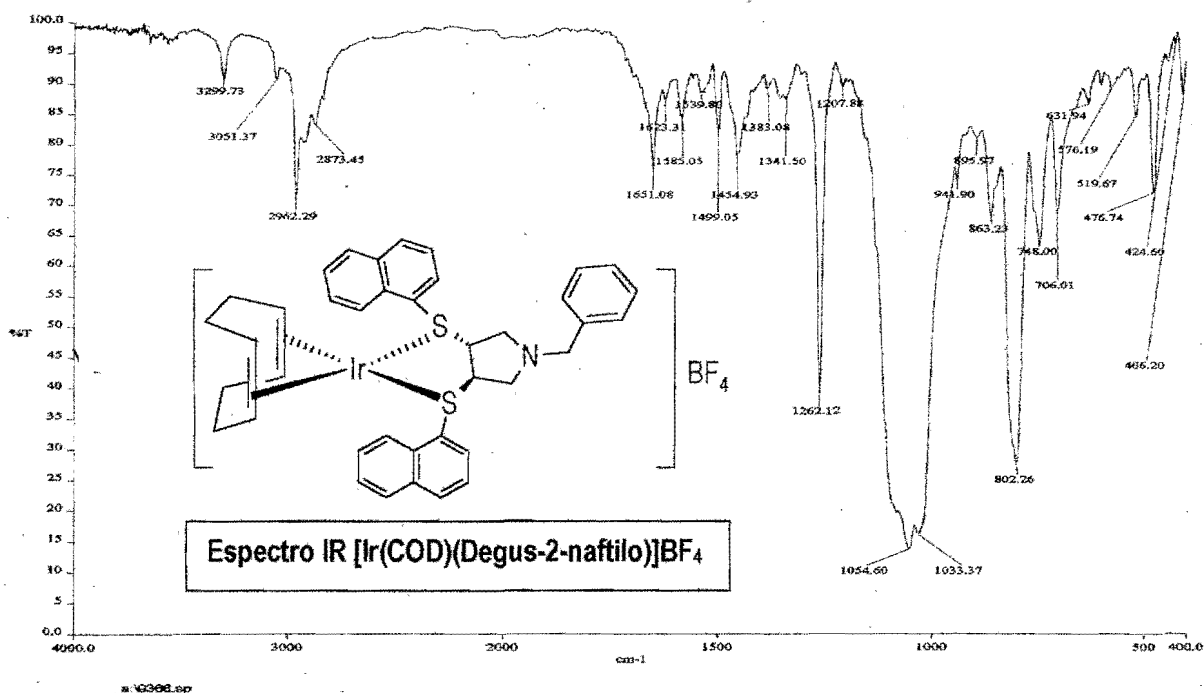
Time (min.)

Mass Spectrum 1  
: 0.42 min Scan# : (2,6) Temp : 6.4 deg.C  
Mode : FAB+ Int. : 240.59



Mass Spectrum 1

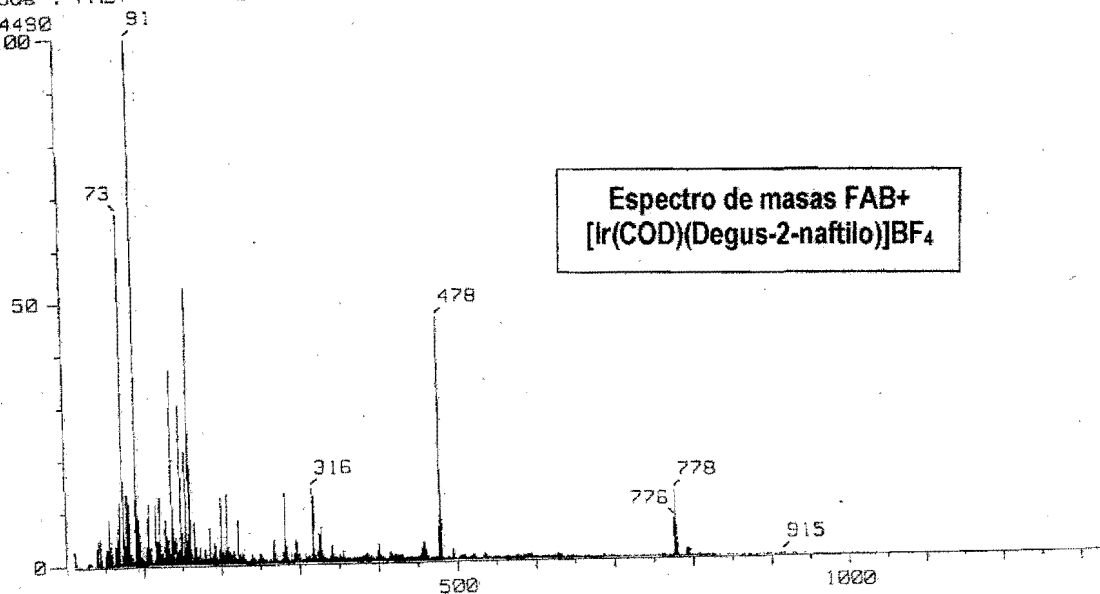




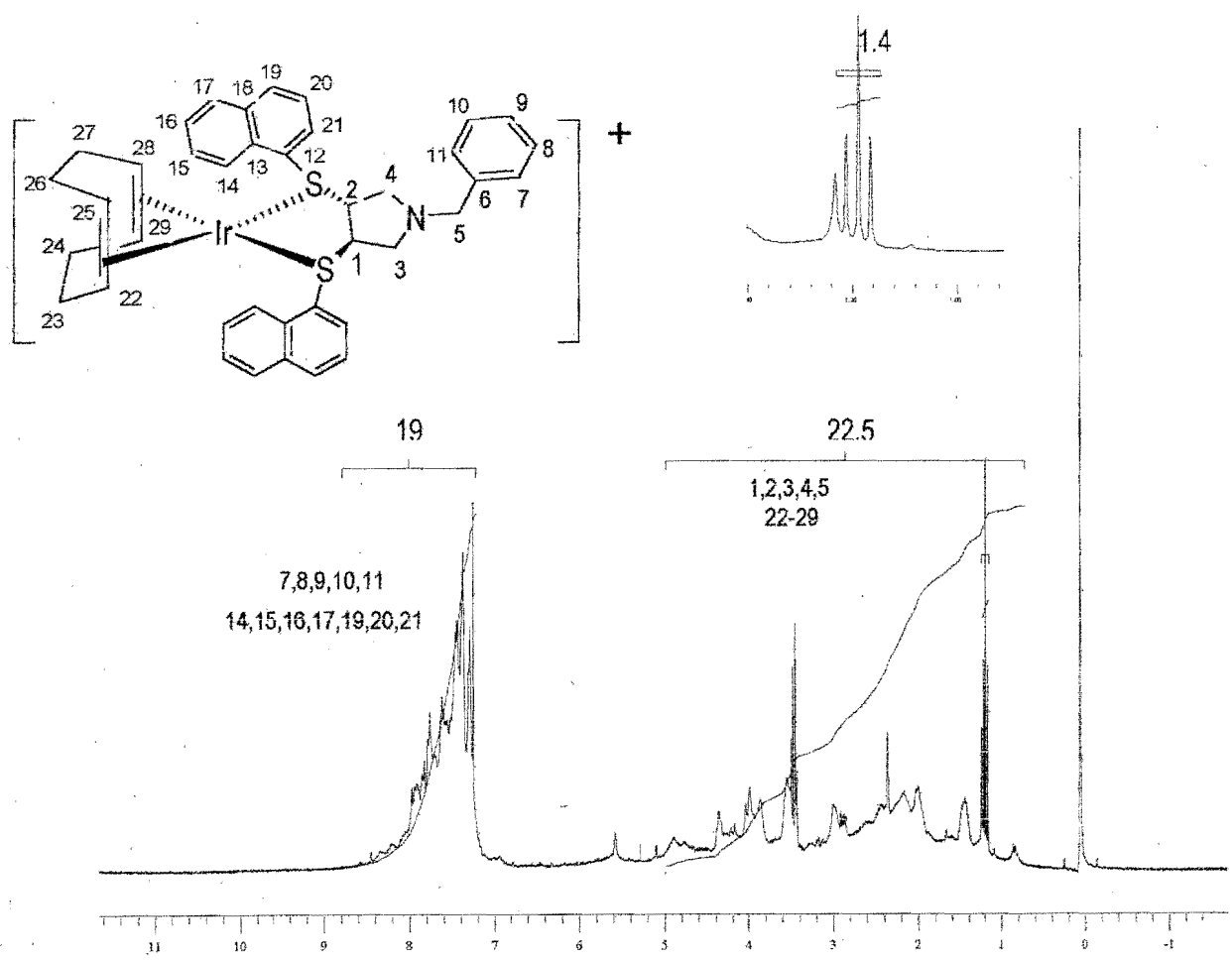
[ Mass Spectrum ]  
 RT : 2.20 min  
 Ion Mode : FAB+  
 2824490

Scan# : (16,18)  
 Int. : 273.18

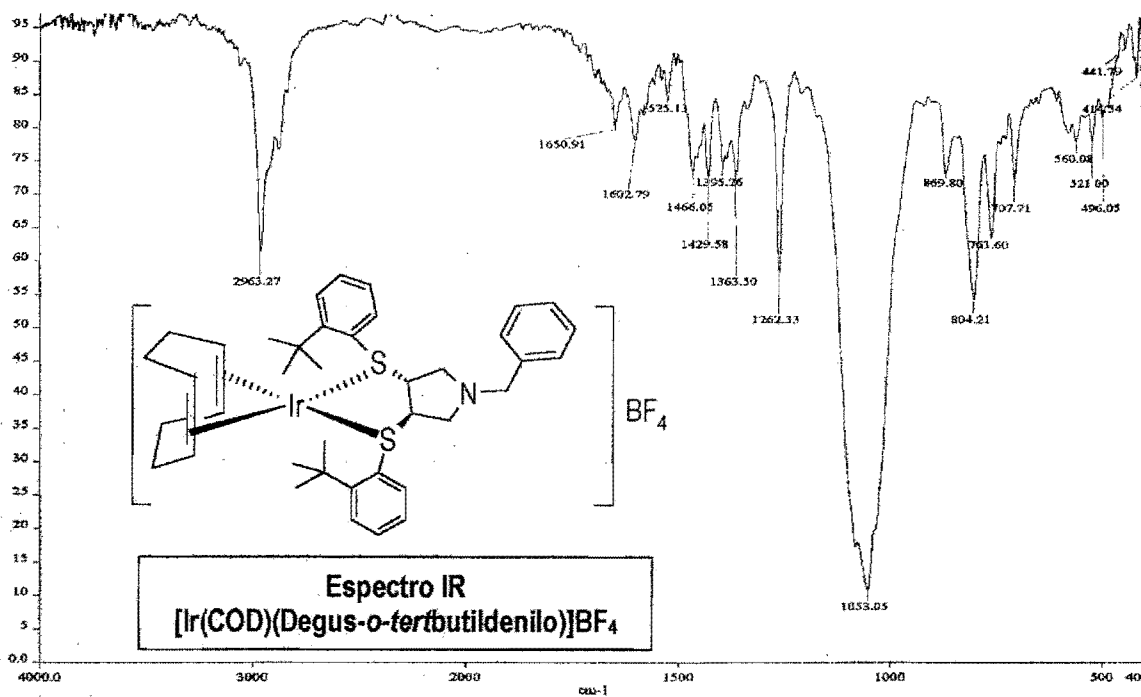
Temp : 5.4 deg.C



Espectro de RMN  $^1\text{H}$   
 $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Degus2-naftilo})]\text{BF}_4$



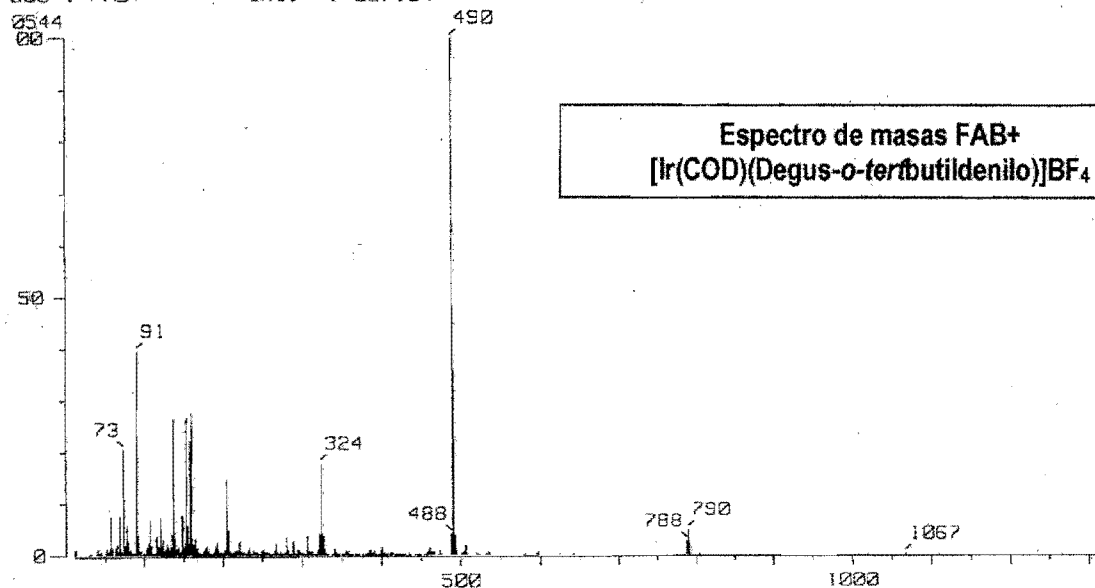




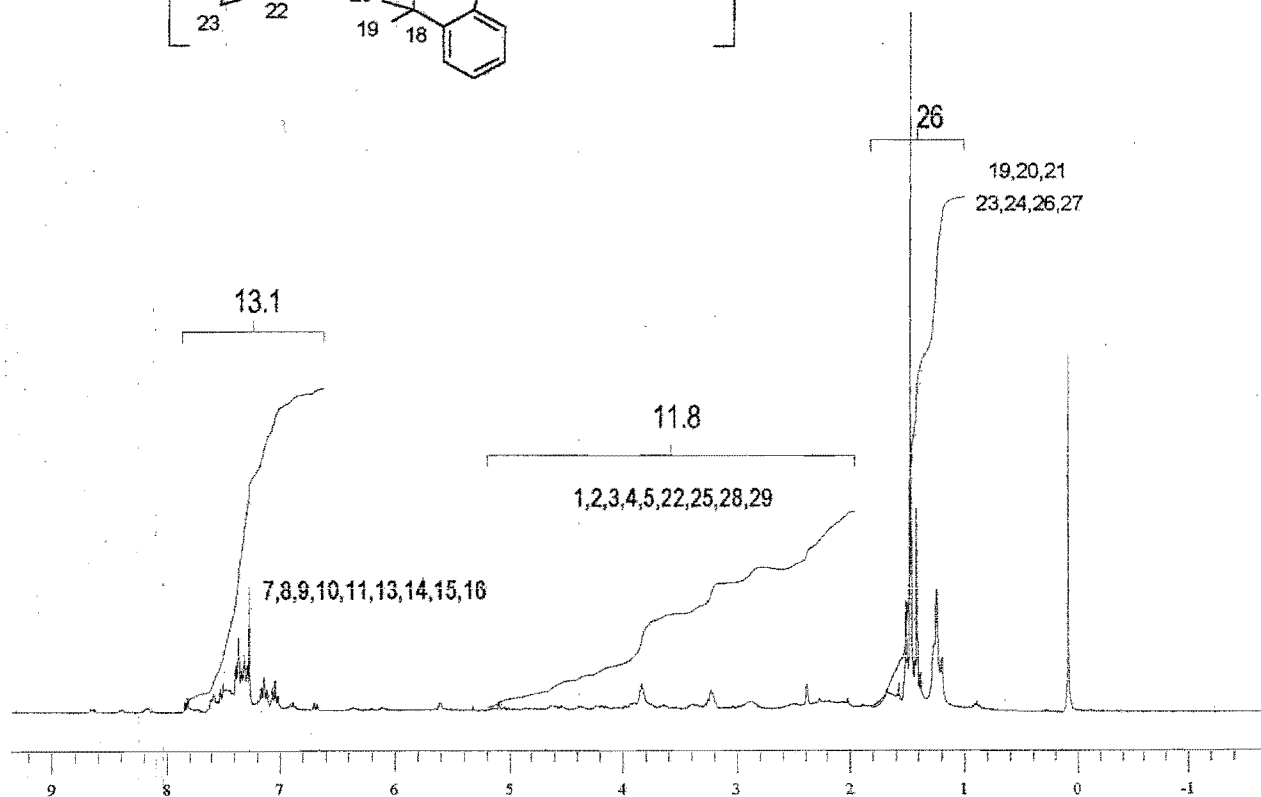
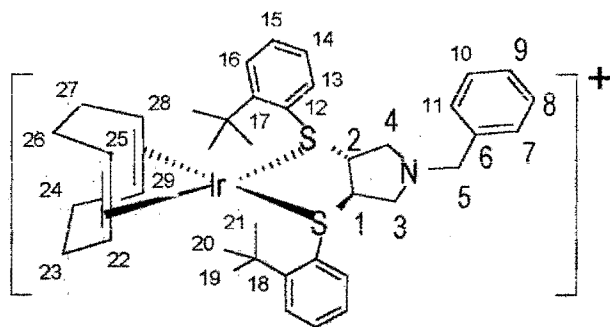
s Spectrum ]  
 1.65 min  
 mode : FAB+

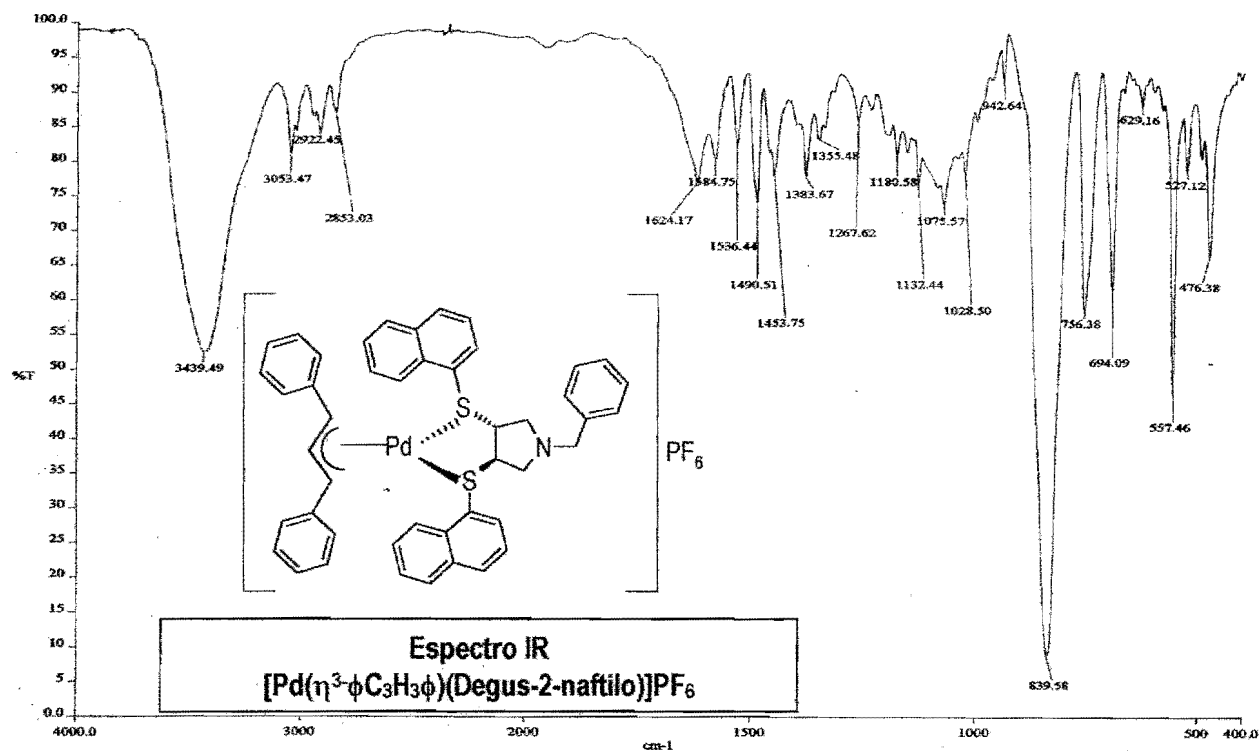
Scan# : (12,15)  
 Int. : 827.84

Temp : 6.4 deg.C



Espectro de RMN <sup>1</sup>H  
 [Ir(COD)(Deguso-tert-butifenilo)]BF<sub>4</sub>





[ Mass Spectrum ]

RT : 0.69 min

Scan# : (2,10)

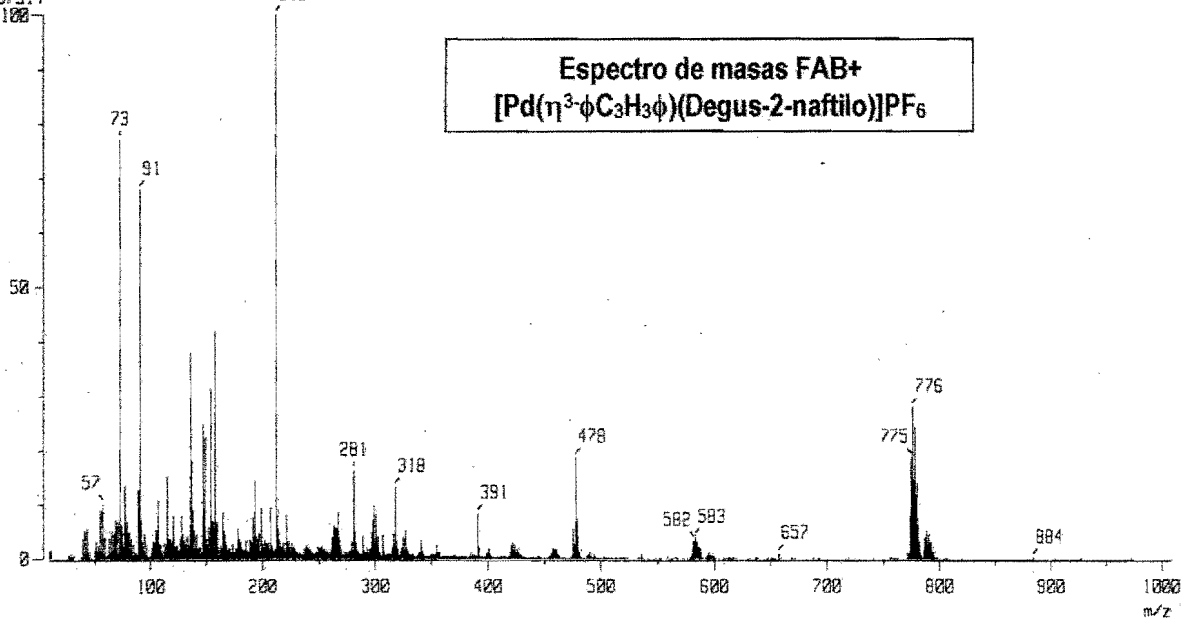
Temp : 6.4 deg.C

Ion Mode : FAB+

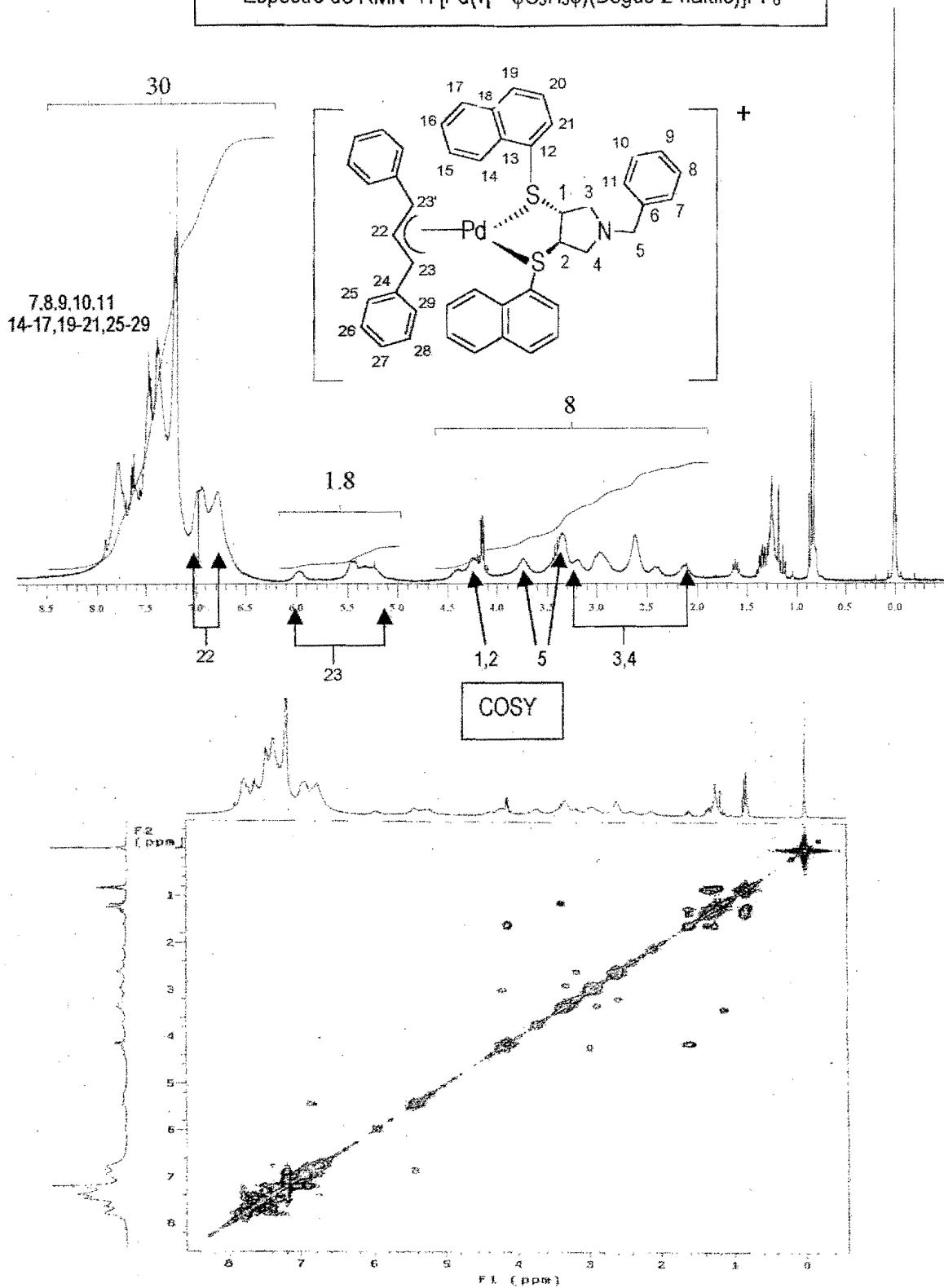
Int. : 24.60

257914

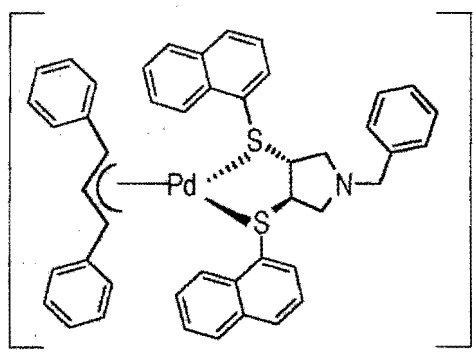
212



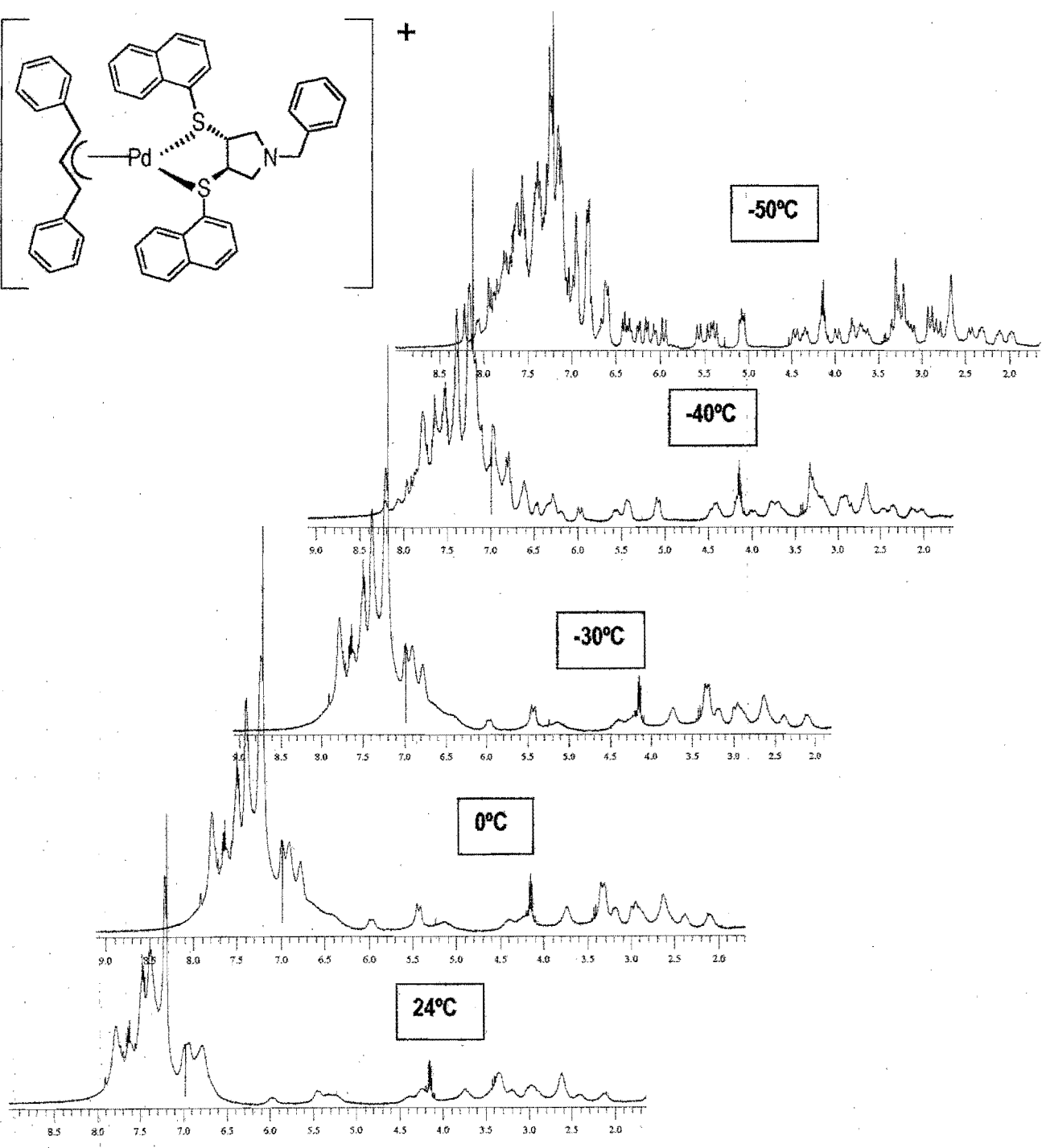
Espectro de RMN <sup>1</sup>H [Pd(η<sup>3</sup>-φC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>φ)(Degus-2-naftilo)]PF<sub>6</sub>



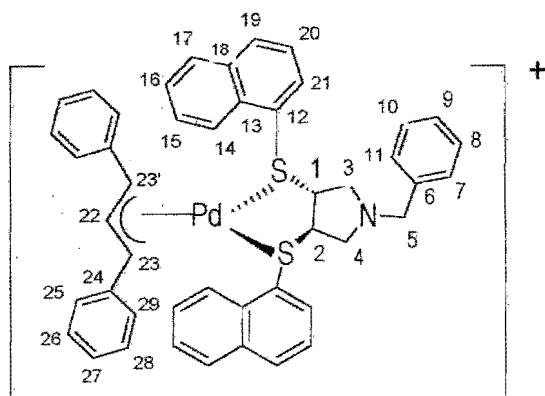
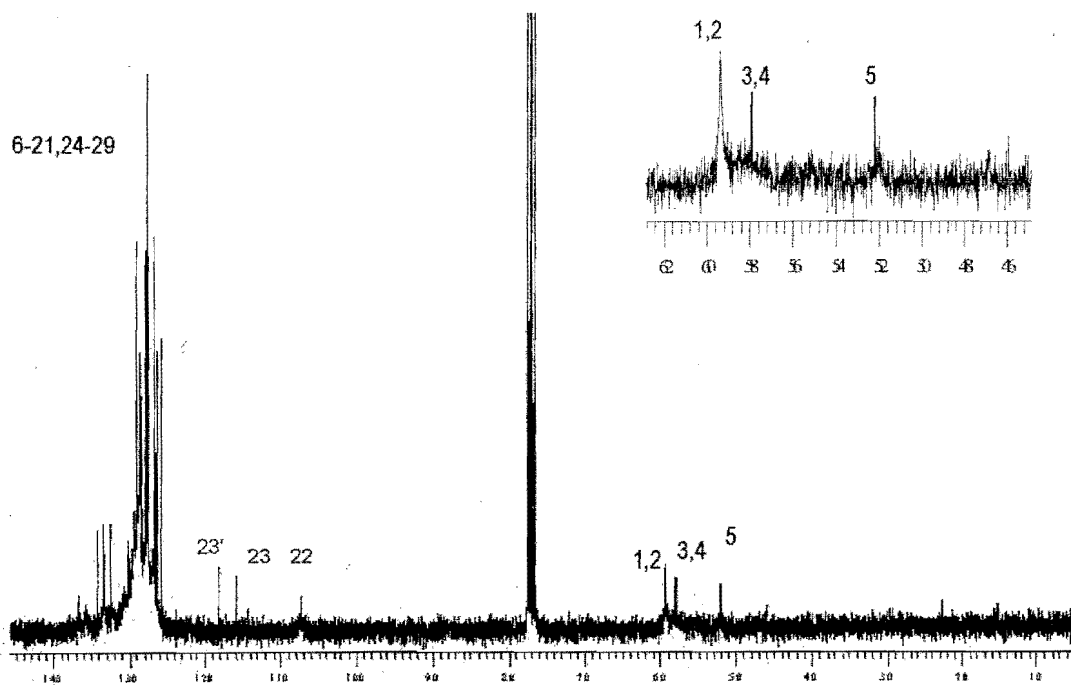
RMN <sup>1</sup>H temperatura variable [Pd(η<sup>3</sup>-φ<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)(Degus-2-naftilo)]PF<sub>6</sub>

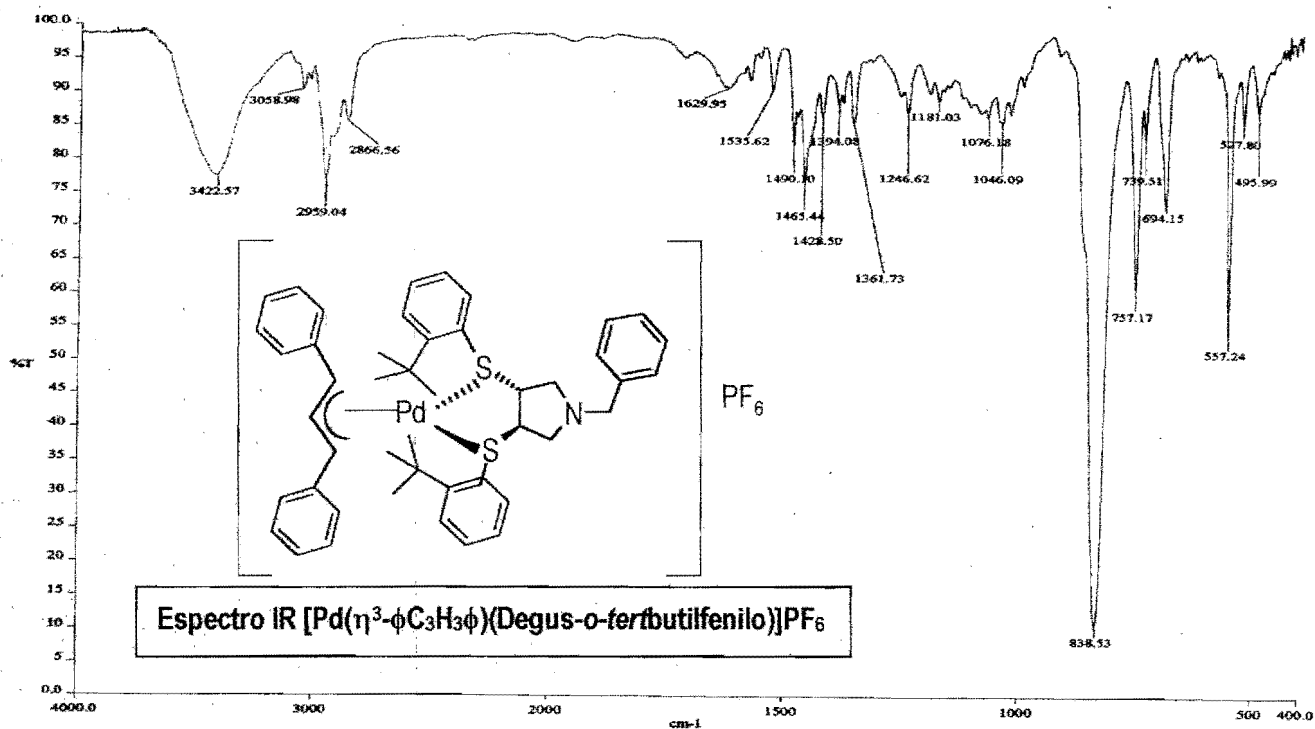


+



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-2-naftilo})]\text{PF}_6$





[ Mass Spectrum ]

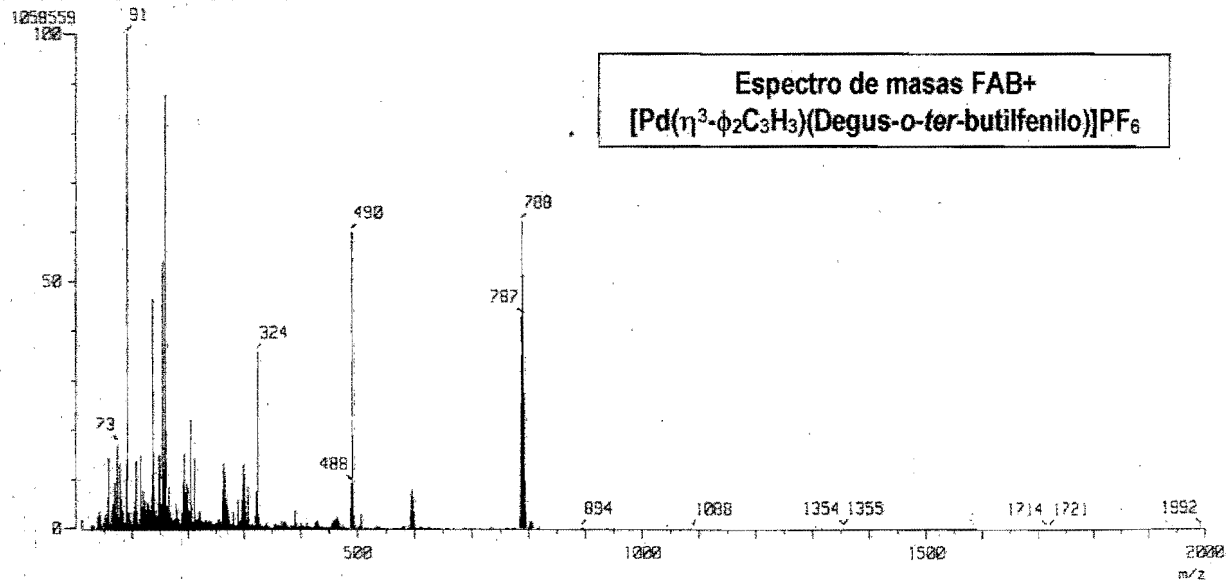
RT : 0.55 min

Scan# : (2,9)

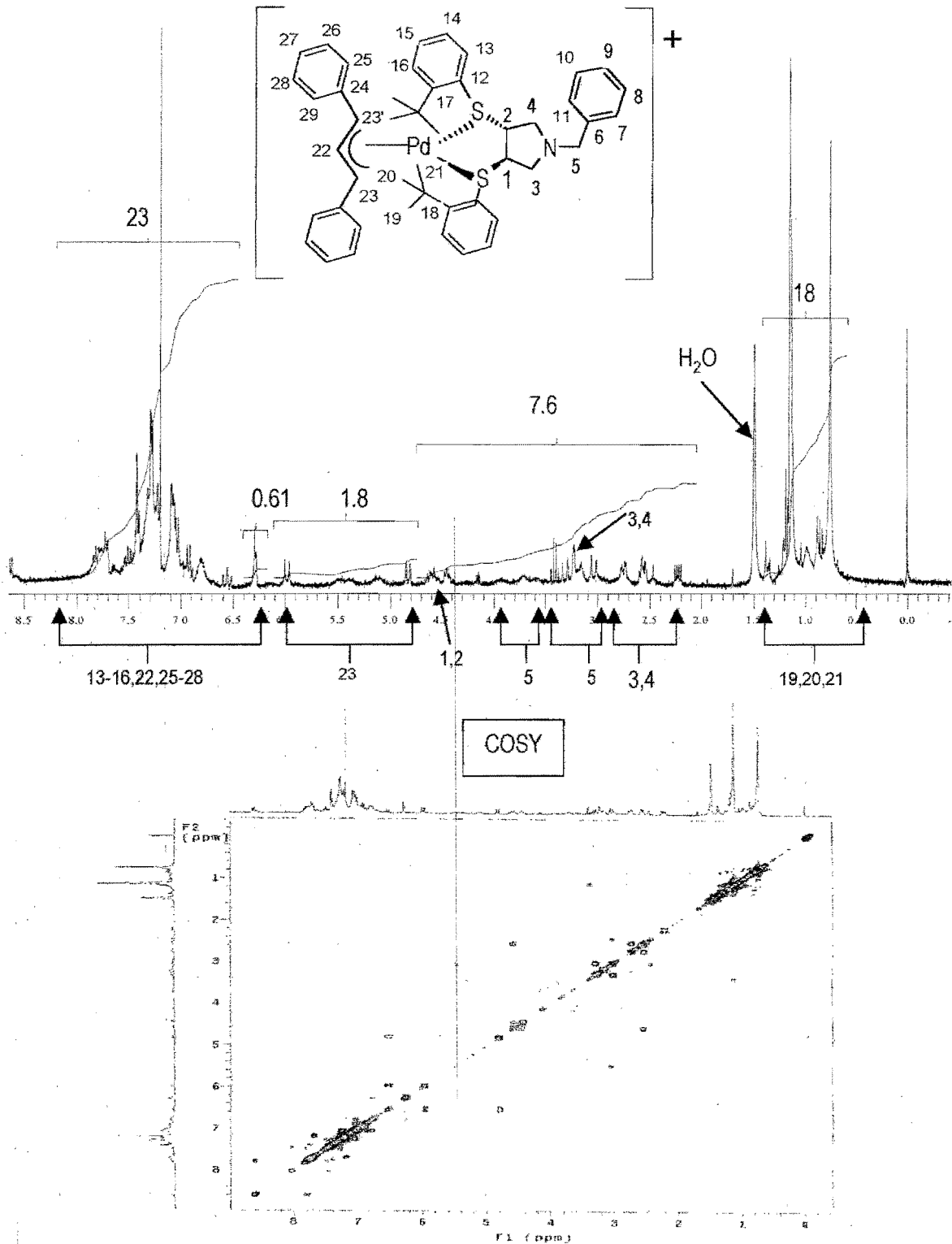
Temp : 6.4 deg.C

Ion Mode : FAB+

Int. : 100.95

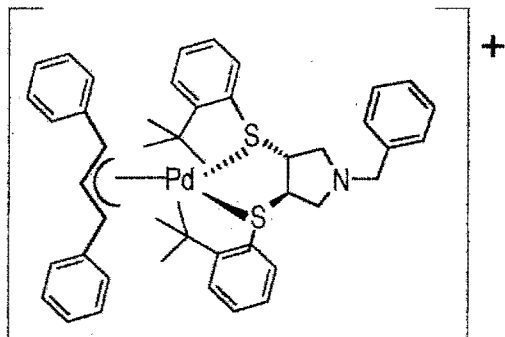


Espectro de RMN  $^1\text{H}$   $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-}o\text{-ferbutifenilo})]\text{PF}_6$



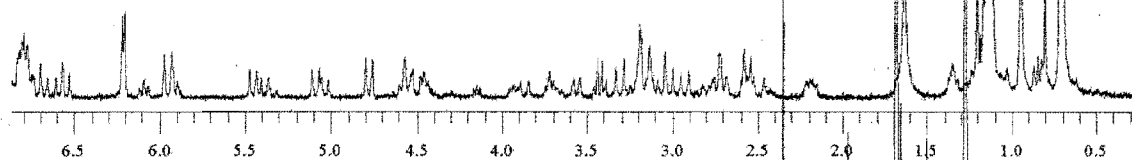


RMN  $^1\text{H}$ , temperatura variable (24°, 0°, -10°-20°C)  
 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi_2\text{C}_3\text{H}_3)(\text{Degus-}o\text{-tert-butifenilo})]\text{PF}_6$

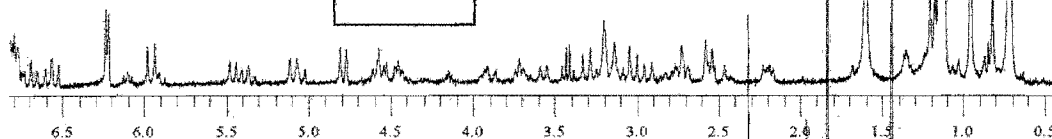


+

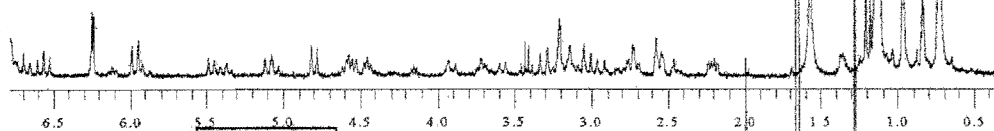
-20°C



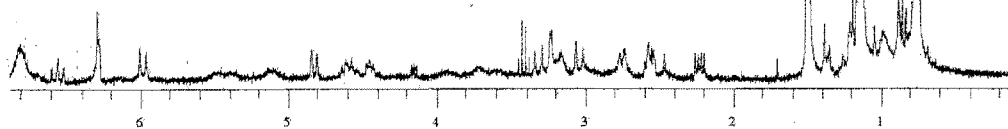
-10°C



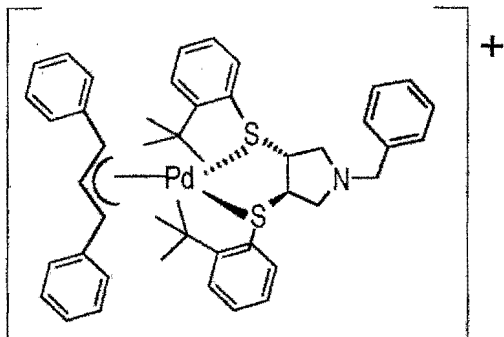
0°C



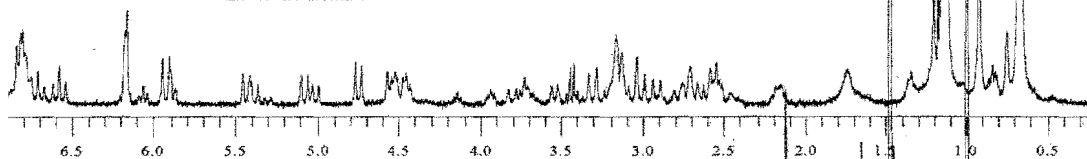
24°C



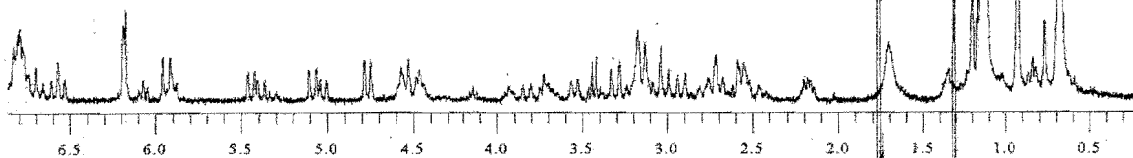
RMN <sup>1</sup>H, temperatura variable (-30°, -40°, -50°C)  
 [Pd(η<sup>3</sup>-φ<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>)(Degus-o-tert-butilfenilo)]PF<sub>6</sub>



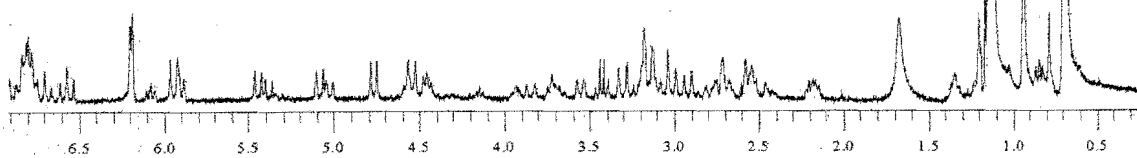
-50°C



-40°C



-30°C



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$   $[\text{Pd}(\eta^3\text{-}\phi\text{C}_3\text{H}_3\phi)(\text{Degus-o-tertbutifenilo})]\text{PF}_6$

