



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUIMICAS

“Hidrogenación catalítica de cetonas promovida por el sistema Ru^{II} / L / Microondas”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q. Amira Jalil Fragoso Medina



TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés

Instituto de Química, UNAM

MÉXICO, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Armando Daniel Cabrera Ortiz
Vocal	Dra. Erika Martin Arrieta
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Vocal	Dra. Esther Ramírez Meneses
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez



EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN LA UNAM, INSTITUTO DE QUÍMICA, LABORATORIO DE INORGÁNICA 4.

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SUSTENTANTE:

Q. AMIRA JALIL FRAGOSO MEDINA

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al instituto de Química de la UNAM
por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés
por la confianza que me proporcionó al permitirme desarrollar este proyecto bajo su
asesoría.

Al Dr. Ricardo Corona Sánchez
por su paciencia y guía durante este proyecto.

A la Dra. Ma. Del Carmen Virginia Ortega Alfaro,
por su orientación

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano y al Dr. Fernando Ortega
por su apoyo durante mi estancia en el laboratorio

A los laboratorios del Instituto de Química de la UNAM:
espectroscopia de infrarrojo, RMN, espectroscopia de masas y difracción de rayos X por
los servicios otorgados para la realización de este trabajo.

Al apoyo económico brindado por:
DGAPA-PAPIIT-UNAM proyecto IN205014, al Consejo Nacional de Ciencia y
Tecnología (CONACyT) proyecto 153310 y a la beca otorgada para mis estudios (registro:
259603)

Al H. Jurado
por la revisión de este escrito y las valiosas aportaciones a este trabajo.

A todos los compañeros del laboratorio de Inorgánica 4
por aceptarme en su equipo de trabajo y brindarme su amistad.

A mi familia
por su apoyo incondicional.





DEDICATORIA

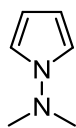
A mis padres y hermanas por su apoyo, compañía y ejemplo.

Contenido

	Portada	
	Jurado Asignado	I
	Agradecimientos	II
	Dedicatoria	III
	Contenido	1
	Índice de Compuestos	3
	Abreviaturas	7
Capítulo 1	Introducción.	9
Capítulo 2	Antecedentes.	11
2.1	Hidrogenación	11
2.2	Hidrogenación de cetonas	12
2.3	Eficiencia de una reacción	17
2.4	Ligantes en la hidrogenación de cetonas	18
2.5	Elección de una reacción de hidrogenación de cetonas	23
2.6	Las microondas (MO)	24
2.7	Mecanismo propuesto de la hidrogenación	27
Capítulo 3	Hipótesis.	30
Capítulo 4	Objetivos.	31
Capítulo 5	Resultados y discusión de resultados.	32
Capítulo 6	Conclusión.	51

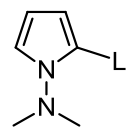
Capítulo 7	Sección experimental.	53
7.1	Materiales	53
7.2	Métodos	54
7.2.1	Síntesis y caracterización espectroscópica de los ligantes A, B, C y D	54
7.2.2	Hidrogenación catalítica por transferencia	57
7.2.2.1	Hidrogenación catalítica por transferencia mediante el método clásico	57
7.2.2.2	Hidrogenación catalítica por transferencia mediante microondas (MO)	57
7.2.3	Caracterización espectroscópica de los productos obtenidos	58
Anexo.	Espectro del 1-feniletanol de RMN de ^1H y de RMN de ^{13}C	63

Índice de compuestos



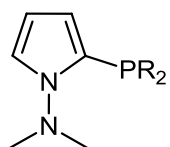
(1)

1-(*N,N*-dimetilamino)pirrol



(2)

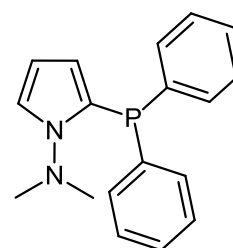
1-(*N,N*-dimetilamino)-2-litiopirrol



R=Ph, *o*-tol

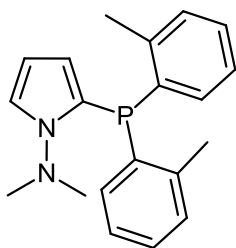
(3)

1-(*N,N*-dimetilamino)-2-dialquilfosfanilpirrol



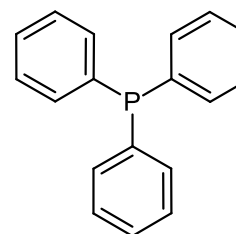
Ligante A

1-(*N,N*-dimetilamino)-2-difenilfosfanilpirrol



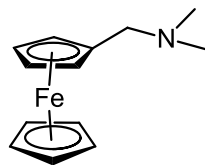
Ligante B

1-(*N,N*-dimetilamino)-2-di-*o*-tolil-fosfanilpirrol



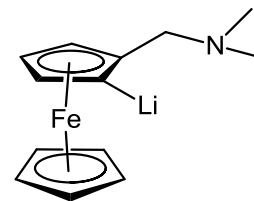
(4)

Trifenilfosfina



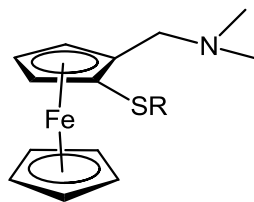
(5)

1-(*N,N*-dimetilamino)metilferroceno



(6)

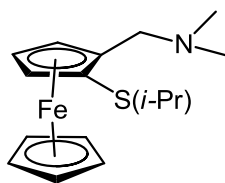
1-(*N,N*-dimetilamino)-2-litiometilferroceno



R=*i*-Pr, Me

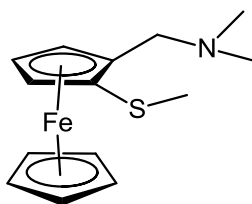
(7)

1-(*N,N*-dimetilamino)-2-alkuiliolmetilferroceno



Ligante C

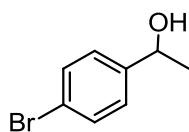
1-(*N,N*-dimetilamino)-2-isopriliolmetilferroceno



Ligante D

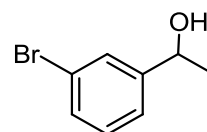
1-(*N,N*-dimetilamino)-2-metiltiolmetilferroceno

Productos de hidrogenación



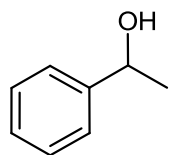
(8)

1-(4-bromofenil)etanol



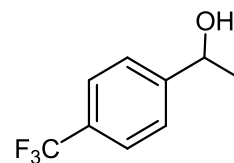
(9)

1-(3-bromofenil)etanol



(10)

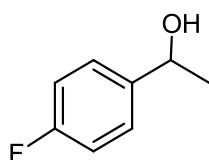
1-feniletanol



(11)

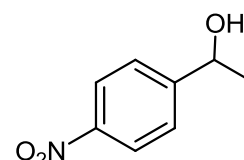
1-(4-trifluorometil-fenil)etanol

5



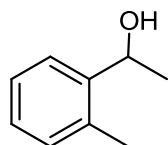
(12)

1-(4-fluorofenil)etanol



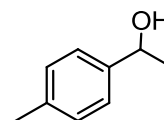
(13)

1-(4-nitrofenil)etanol



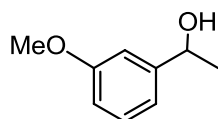
(14)

1-(2-metilfenil)etanol



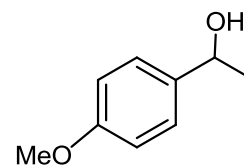
(15)

1-(4-metilfenil)etanol



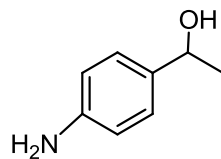
(16)

1-(3-metoxifenil)etanol



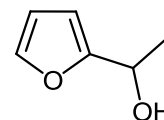
(17)

1-(4-metoxifenil)etanol



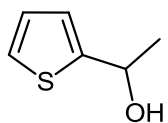
(18)

1-(4-aminofenil)etanol



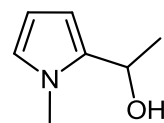
(19)

1-(furan-2-il)etanol



(20)

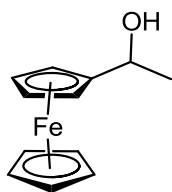
1-(tiofen-2-il)etanol



(21)

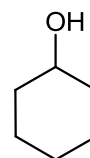
2-(2-hidroxietyl)-*N*-metil-1*H*-pirrol

6



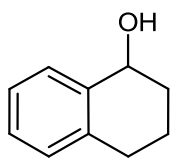
(22)

1-ferroceniletanol



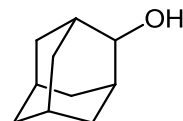
(23)

Ciclohexanol



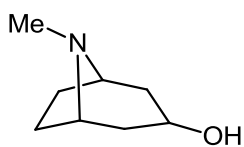
(24)

1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-ol



(25)

Adamantan-2-ol



(26)

Tropinol o

8-Metil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ol

Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
cm	Centímetros
CAT	Catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
<i>d</i>	Señal doble
<i>dd</i>	Señal doble de dobles
<i>ddd</i>	Señal doble de dobles de dobles
E ⁺	Electrófilo
EM	Espectrometría de masas
Et ₂ O	Éter etílico
FAB	Bombardeo rápido de electrones
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
G META	Grupo en posición <i>meta</i>
G ORTO	Grupo en posición <i>orto</i>
G PARA	Grupo en posición <i>para</i>
Hz	Hertzios
h	Horas
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Espectrofotometría de absorción infrarroja
IE	Impacto Electrónico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Grados Kelvin
λ	Longitud de onda

M ^{•+}	Ion molecular
MHz	Mega hertzios
m	Metros
MO	Microondas
mL	Mililitros
mins	Minutos
<i>m</i>	Señal múltiple
M	Concentración molar
<i>m/z</i>	Relación masa carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
<i>o</i> -Tol	<i>orto</i> -Tolilo
Ph	Fenilo
PPh ₃	Trifenilfosfina
ppm	Partes por millón
p. f.	Punto de fusión
<i>q</i>	Señal quintuple
(<i>R</i>)-BINAP	(<i>R</i>)-(+)-2,2'- <i>Bis</i> -difenilfosfino-[1,1']-binaftilo
R ₂ S ₂	Disulfuro de alquilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
<i>s</i>	Señal sencilla o singulete
TMSCl	Clorotrimetilsilano
T. A.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
<i>t</i>	Tiempo
<i>t</i>	Señal triple
TOF	Frecuencia de repetición
TON	Número de repetición
<i>v</i>	Frecuencia
W	Vatios

Capítulo 1 Introducción.

La activación y formación de enlaces aun es un gran desafío para la química organometálica y la catálisis, un ejemplo de lo anterior es la hidrogenación, pues gracias a ella se logra sintetizar productos químicos que contribuyen a mejorar la salud de las personas, como algunos fármacos. Para sintetizarlos, se ha optado por usar catalizadores homogéneos por la alta selectividad que se obtiene con ellos en comparación con los catalizadores heterogéneos. Algunos ejemplos de fármacos fabricados por la industria farmacéutica para su comercialización son: el cilazapril, y la levofloxacina. Fabricado en menor cantidad se halla el (*S*)-naproxeno¹, que puede obtenerse por hidrogenación. A pesar del crecimiento de los procesos catalíticos homogéneos en la industria, la cantidad de productos así obtenidos es muy inferior a la que se logra mediante procesos heterogéneos y casi se limita a la industria farmacéutica.

Una reacción estudiada en este ámbito es la reacción de hidrogenación, el reciente aumento en el interés en esta reacción, se debe a que hoy día la comunidad científica enfrenta el reto de desarrollar métodos de reacción eficientes que sean rápidos, limpios y en condiciones de reacción más suaves. Los catalizadores homogéneos que se aplican en la hidrogenación catalítica son complejos de metales de transición tales como el rodio, rutenio, iridio y cobalto y con el fin de aumentar la eficiencia de la reacción de hidrogenación, se modifican diversas condiciones como el uso de ligantes, además es posible utilizar una herramienta de gran alcance como la radiación de microondas. La principal fortaleza del uso de esta radiación radica en la disminución del tiempo de reacción comparada con el método clásico. La química asistida por microondas incrementa las oportunidades para el desarrollo de nuevos compuestos y nuevos métodos de síntesis basados en los ya conocidos.²

¹ a) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174; b) Manimaran, T.; Wu, T.-C.; Klobucar, W. D.; Kolich, C. H.; Stahly, G. P.; Fronczek, F. R.; Watkins, S. E. *Organometallics* **1993**, *12*, 1467; c) Zhang, X.; Uemura, T.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *Synlett* **1994**, 501.

² Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.

El estudio de la hidrogenación de las cetonas es relevante, ya que entre sus bondades se encuentran la obtención de valores de conversión altos y excesos enantioméricos elevados, tal es el caso de la acetofenona.³ Aunque ya se ha realizado la hidrogenación de cetonas utilizando ligantes quirales y ligantes no quirales (ligantes bidentados nitrogenados) con *i*-PrOH, glicerol ó THF y KOH ó NaOH. En este trabajo se busca ampliar el conocimiento de la hidrogenación de cetonas, efectuando la hidrogenación por transferencia de una cetona, empleando sistemas catalíticos de Ru (II), con diferentes ligantes utilizando como medio de activación las MO. Se compara la eficiencia de la reacción de hidrogenación empleando dos tipos de calentamiento, el conductivo o clásico y por microondas. Además, se incluye un estudio de la hidrogenación de diferentes cetonas buscando observar los posibles efectos electrónicos y estéricos en el sustrato.

³ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 79.

Capítulo 2 Antecedentes.

2.1 Hidrogenación

La hidrogenación es el resultado de la adición final de H₂ a compuestos insaturados como aldehídos⁴, alquenos⁵, alquinos⁶, azometínos⁷, nitrilos⁸, cetonas⁹, cetoésteres¹⁰, enamidas¹¹, etc. Una reacción de hidrogenación ocurre sin el rompimiento de enlaces y para efectuarla se deben tener los elementos mínimos necesarios como son el sustrato a hidrogenar, el hidrógeno y una fuente de energía. La hidrogenación es conocida desde 1897, gracias al descubrimiento del químico Paul Sabatier, quien se percató que la adición de trazas de níquel u otro metal a su reacción favorece la adición de hidrógeno a moléculas de compuestos orgánicos gaseosos,¹² por este descubrimiento se le reconoce como padre de la hidrogenación.

Inicialmente se realizó la hidrogenación de aceites líquidos mediante hidrógeno molecular cuya patente fue obtenida en 1902 y en 1903 por Wilhelm Norman. La primera planta de hidrogenación de grasas y aceites se construyó en Inglaterra en 1907 y Procter & Gamble adquirieron los derechos sobre la patente de Normann en 1911. Así continúa, el desarrollo en la investigación sobre la hidrogenación lo que permitió la fabricación de productos similares por otras empresas y la libre experimentación del proceso. En 1917 Huf K. Moore, G. A. Richter, y Vun Arsdel informan las condiciones óptimas de la hidrogenación del aceite de algodón y proveen información importante acerca de la hidrogenación como la influencia del porcentaje y tipo de catalizador, ya que en general las

⁴ Cao, Xiao-Ming; Burch, R.; Hardacre, C.; Hu, P. *J. Phys. Chem. C*. **2011**, *115*, 19819.

⁵ Zhao, J.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2053.

⁶ Kluwer, A. M.; Koblenz, T. S.; Jonischkeit, T.; Woelk, K.; Elsevier, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15470.

⁷ Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360.

⁸ Haddenham, D.; Pasumansky, L.; De Soto, J.; Eagon, S.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1964.

⁹ Fagan, P. J.; Voges, M. H.; Bullock, R. M.; *Organometallics* **2010**, *29*, 1045.

¹⁰ Smith, A. M. R.; Hii, K. K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1637.

¹¹ Yan, Y.-Y.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4137.

¹² Taylor, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1615.

hidrogenaciones en ausencia de un catalizador se llevan a cabo a temperaturas superiores¹³ a la ambiental y en general a una presión cuyo valor sea superior a la atmosférica.¹⁴

Basados en estos datos, se encuentran reportes sobre la hidrogenación catalítica como el elaborado en el año de 1956 por Akabori,¹⁵ en el cual se estudia la actividad catalítica de metales como el iridio, el rodio, el rutenio y el cobalto¹⁶ observándose que la actividad catalítica depende del sustrato que se reduzca (enlaces C=C, C=O o C=N). La primera reacción de transferencia de hidrógeno de un alcohol a una cetona se efectúa en 1925 y la hidrogenación con precursores de Rh es desarrollada por Knowles (1968),¹⁷ Kagan (1970),¹⁸ y Noyori (1980)¹⁹. Recientemente, se ha optado por la hidrogenación catalítica con precursores de rutenio pues se sabe que para la reacción de hidrogenación catalítica los catalizadores de Ru (II) son más activos que los catalizadores de Rh (I), (el valor del TOF del Ru es de 67 (h⁻¹)-1500 (h⁻¹)²⁰ así que el valor de TOF de los catalizadores de Rh es menor).

2.2 Hidrogenación de cetonas

Una cetona se hidrogena por distintos caminos²¹ uno de ellos es la adición directa de H₂, esto se realiza utilizando distintos valores de presión. En ocasiones se incrementa la eficiencia de un sistema al que se le añade H₂ cuando se aumenta la presión a un valor superior a la presión atmosférica como el ejemplo que se muestra en el esquema 1.

¹³ Wang, D-S.; Chen, Q-A.; Lu, S-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557.

¹⁴ Rylander, P. N. Hydrogenation, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim, vol. A18, pp.229-230, **1991**.

¹⁵ Akabori, S.; Izumi, Y.; Fujii, Y.; Sakurai, S. *Nature* **1956**, *323*.

¹⁶ Greenfield, H. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1973**, *214*, 233.

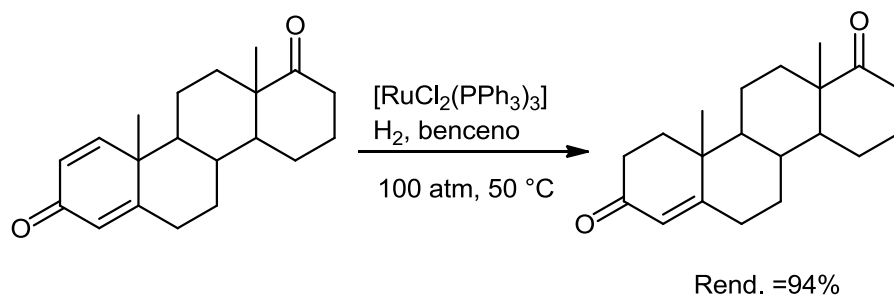
¹⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445.

¹⁸ Kagan, H. B.; Dang, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.

¹⁹ Noyori, R.; Tayaka, H.; Ito, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.

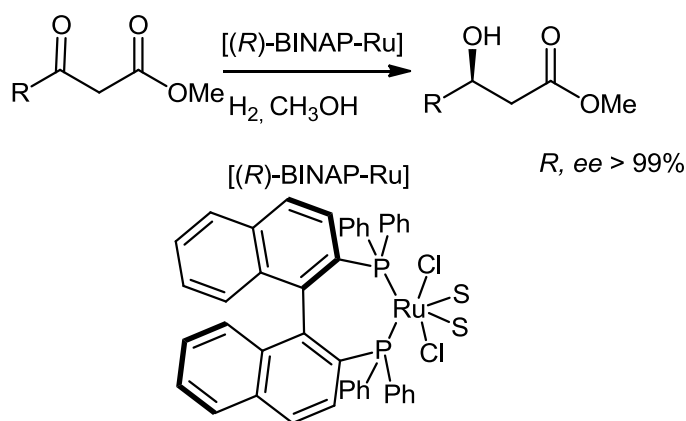
²⁰ Wylie, W. N.; Morris, R. H. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 32.

²¹ a) Nishimura, S.; Ichino, T.; Akimoto, A.; Tsuneda, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 279; b) Nishimura, S.; Ichino, T.; Akimoto, A.; Tsuneda, K.; Mori, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2852.



Esquema 1. Hidrogenación de una cetona.

En el siguiente esquema (Esquema 2) se muestra la hidrogenación de un cetoéster con un exceso enantiomérico superior al 90%.²²

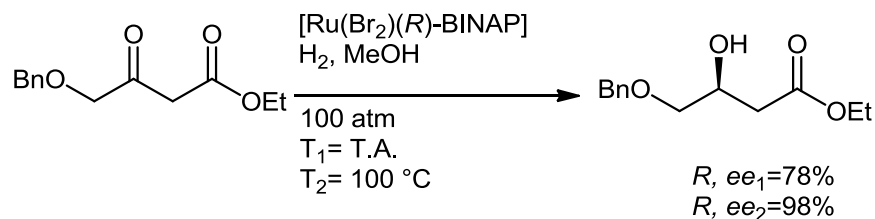


Esquema 2. Hidrogenación de un cetoéster con exceso enantiomérico de 99%.

A la par de la presión, la temperatura juega un papel importante en la hidrogenación por adición directa ya que interviene en la obtención del exceso enantiomérico. Como en el cetoéster del siguiente ejemplo²³ (Esquema 3), en el que se ve claramente que al elevar la temperatura el exceso enantiomérico aumenta.

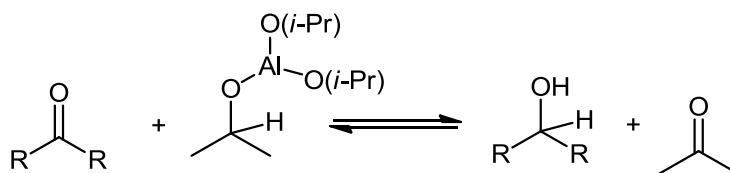
²² Noyori, R.; Kitamura, M.; Ohkuma, T. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356.

²³ Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *59*, 3064.



Esquema 3. Hidrogenación de un cetoéster.

En el mismo orden de ideas, la hidrogenación de las cetonas también se lleva a cabo con isopropóxidos metálicos. Una de las hidrogenaciones más conocidas es la reacción de Meerwein Pondorf Verlay, Oppenahuer (MPV, O) cuyo descubrimiento es posterior a 1920. Para dicha reacción (MPV, O) el paso de la cetona al alcohol se clasifica como una reacción de reducción, en donde el agente reductor es una cantidad equimolar de un isopropóxido metálico, samario o aluminio²⁴, en el esquema 4 se muestra con isopropóxido de aluminio. Por el contrario si se espera obtener la cetona se precisa la reacción inversa, es decir la reacción de Oppenahuer.



Esquema 4. Reducción Meerwin Pondorf Verlay.

Por otro lado, están las reacciones por transferencia basadas en hidruros metálicos. Estas sirven para reducir grupos funcionales como alquinos o grupos carbonilo. Para esto se destinan distintas especies de hidruros como el NaBH_4 ²⁵ (descubierta en 1942, por Brown), el LiAlH_4 ^{26,27} (descubierta por Bond en 1945), con hidruros de boro²⁸ o con una oxazaborolidina quiral (Esquema 5).²⁹

²⁴ Ponndorf, W. Z. *Angew. Chem.* **1926**, 39, 138.

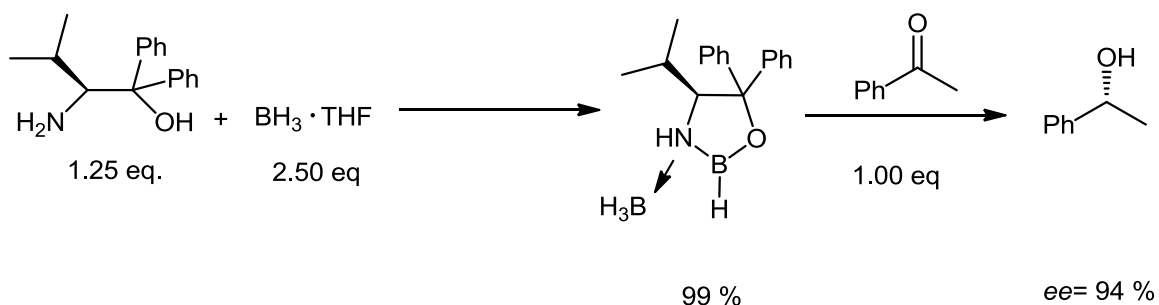
²⁵ Schlesinger, H. I.; Brown, H. C.; Hoekstra, H. R.; Rapp, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 199.

²⁶ Finholt, A. E.; Bond, A. C.; Schlesinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1199.

²⁷ Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc.* **1953**, 1027.

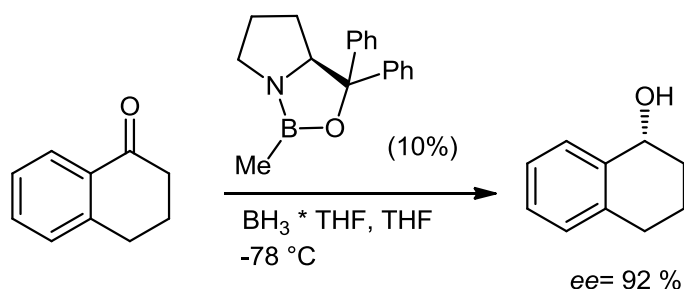
²⁸ Salmon, A.; Carboni, B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 31.

²⁹ Itsuno, S. *Chem. Commun.* **1981**, 315.



Esquema 5. Síntesis de la oxazaborolidina e hidrogenación de acetofenona.

La hidrogenación catalítica con oxazaborolidina se informó en 1987,³⁰ años después se reporta la reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS)³¹ (Esquema 6). En esta reducción se recomienda la preparación *in situ* de la oxazaborolidina ya que de esta manera se garantiza su pureza y se consiguen tanto buenos rendimientos y enantioselectividades como resultados reproducibles.



Esquema 6. Hidrogenación de Corey-Bakshi-Shibata.

Una alternativa interesante para la reacción de hidrogenación de cetonas se halla en la hidrogenación con metales de transición. Por lo general, las reacciones de hidrogenación asimétrica por transferencia se elaboran con metales como iridio, rodio y rutenio. Una característica común en este tipo de reacciones es que se producen sin la necesidad de una atmósfera de hidrógeno y se requiere un donador de protones como el isopropanol o ácido fórmico que actúe como agente reductor.

³⁰ Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5501.

³¹ a) Cai, D.; Tschaen, D.; Shi, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243; b) Cho, T. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621; c) Corey, E. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **1999**, *37*, 1986; d) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.

2.3 Eficiencia de una reacción

La eficiencia de una reacción es la comparación entre el resultado teórico y lo que se obtiene en realidad, la eficiencia en una reacción es experimental. El valor de rendimiento de una reacción es útil ya que también se calcula la conversión de una reacción y esta se refiere a las moléculas de sustrato convertidas en producto. En lo referente a la catálisis, hay dos parámetros para medir la eficiencia de una reacción catalítica, el TON y TOF (por sus siglas en inglés turn over number y turn over frequency, respectivamente) que miden la actividad y eficiencia de un catalizador.

El TON se define como el número de veces que un catalizador realiza un ciclo catalítico por lo tanto este parámetro mide la actividad de un catalizador y el TOF está definido como la velocidad con la cual un catalizador realiza un ciclo catalítico, es decir, mide la eficiencia del catalizador. Las expresiones matemáticas para calcular ambos parámetros están indicadas en la Figura 1.

$$\text{TON} = \text{moles de producto} / \text{moles de catalizador}$$

$$\text{TOF (h}^{-1}\text{)} = \text{TON} / \text{tiempo (h)}$$

Figura 1. Ecuaciones matemáticas para el cálculo de TON y de TOF.

Por otro lado, se sabe que el ligante aplicado en una reacción influye en el rendimiento por lo que es fácil confrontar los valores de TOF de cada ligante pues de esta manera sabemos su eficiencia respecto al tiempo, factor importante en la comparación de metodologías diferentes de reacción, con el mismo ligante.³⁴

³⁴Liu, L.; Zhou, W.; Chruma, J.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8136.

2.4 Ligantes en la hidrogenación de cetonas

El ligante que se selecciona para realizar una reacción de hidrogenación por transferencia tiene una forma de actuar característica pues depende de diversos factores, entre los factores mencionados se encuentra la coordinación del ligante con el precursor metálico, la posición de cada uno de los sustituyentes del ligante hacen que la reacción se complete eficientemente. En presencia de diferentes ligantes, se obtienen excesos enantioméricos característicos a cada ligante.

En primer lugar se usan distintos ligantes con los cuales, se forma una especie catalítica con una mayor actividad que la especie que se formaría si careciera de la coordinación. La hidrogenación puede realizarse con diversos ligantes, ya sea nuevos o comerciales, sin embargo, actualmente se prueban nuevos sistemas catalíticos buscando el óptimo para obtener mejores selectividades o modificar los tiempos de reacción. En el inicio de la experimentación con las reacciones catalíticas los ligantes que se usan para las reacciones de hidrogenación son, en su mayoría, los ligantes ferrocénicos, estos representan un auxiliar muy útil en la catálisis pues le proporcionan al sistema catalítico propiedades tales como estabilidad y la introducción de la quiralidad planar. Un ejemplo claro de estos ligantes ferrocénicos se presenta en los derivados de la amina de Ugi que se emplean en la catálisis. En la Figura 2 se encuentran los ligantes ferrocénicos representativos derivados de la amina de Ugi: a) amina de Ugi³⁵, b) BPPFOH³⁶, c) BoPhoz³⁷, d) Josiphos³⁸, e) TRAP³⁹, f) Pigiphos⁴⁰, g) Walphos⁴¹, h) diPhos⁴². El valor de TOF generalmente calculado para los ligantes ferrocénicos es menor que 10.⁴³

³⁵ a) Honeychuck, R. V.; Okoroafor, M. O.; Shen, L. H.; Brubaker, C. H. *Organometallics* **1986**, *5*, 482; b) Okoroafor, M. O.; Ward, D. L.; Brubaker, C.H. *Organometallics* **1988**, *7*, 1504.

³⁶ a) Hayashi, T.; Yamazaki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1991**, *4113*, 295; b) Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138.

³⁷ a) Boaz, N. W.; Ponasik, J. A.; Large, S. E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2063; b) Boaz, N. W.; Ponasik, J. A.; Large, S. E.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4033.

³⁸ a) Thommen, M.; Blaser, H.-U.; *Pharm. Chem.* **2002**, *7/8*, 33; b) Lee, D.; Kim, D.; Yun, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2785.

³⁹ a) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593; b) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Sugawara, M.; Kuwano, R.; Ito, Y. *Organometallics* **1995**, *14*, 4549; c) Kuwano, R.; Sawamura, M.; Okuda, S.; Asai, T.; Ito, Y.; Rendon, M.; Krief, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 2807.

⁴⁰ Barbaro, P.; Togni, A.; *Organometallics* **1995**, *14*, 3570.

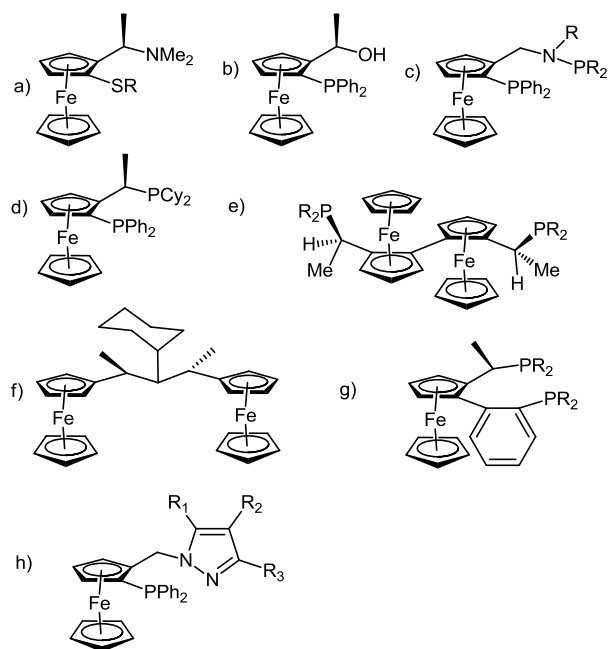


Figura 2. Derivados de la amina de Ugi.

Otros ligantes conteniendo átomos de nitrógeno también han sido utilizados en la reacción de hidrogenación catalítica. Estos ligantes ostentan características que aumentan la eficiencia de la reacción, por lo que su estudio y análisis es interesante dado el desarrollo de la hidrogenación catalítica con el uso de este tipo de ligantes (Figura 3). a) $[N,P]$ ⁴⁴, $[N,P,Fe]$ ⁴⁵, $[N,P,O]$ ⁴⁶.

⁴¹ a) Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160; b) Kong, J.-R.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 718.

⁴² Schnyder, A.; Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 931.

⁴³ Wu, J.; Chen, X.; Guo, R.; Yeung, C-h.; Chan, Albert S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2490.

⁴⁴ P. Wimmer, M.; Wildham, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 657.

⁴⁵ Parea, J. A.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 375.

⁴⁶ Lightfoot, A.; Schneider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.

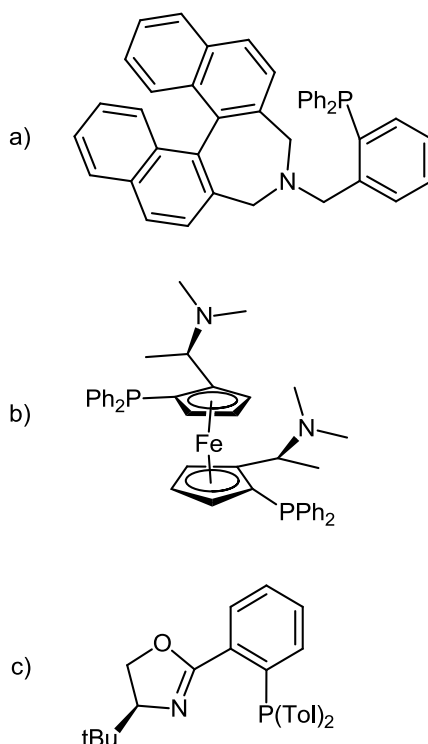
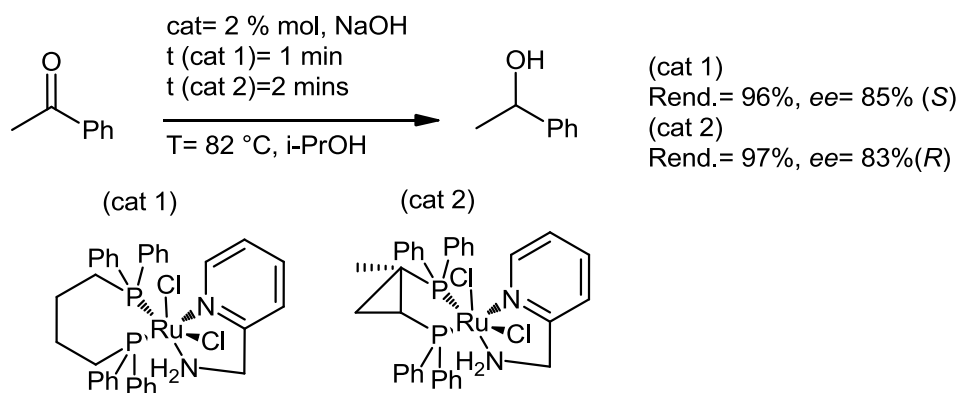


Figura 3. Ligantes nitrogenados.

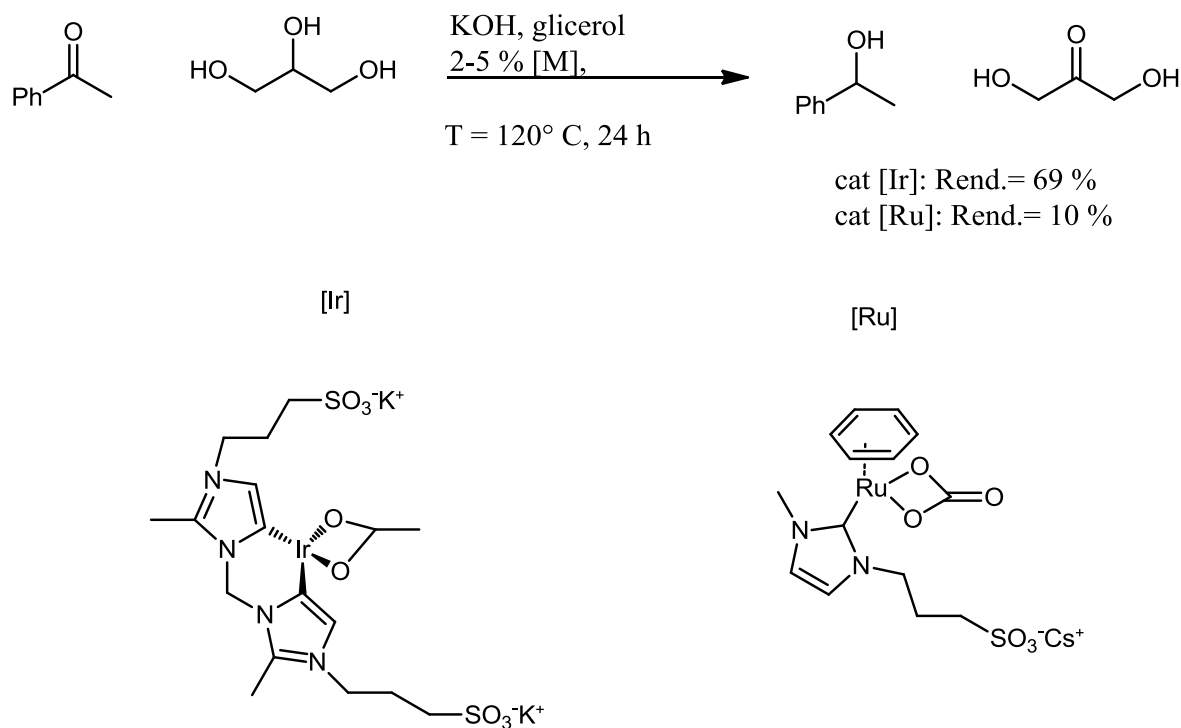
La actividad de los sistemas catalíticos se perfecciona con el uso de ligantes que se coordinan eficientemente a las especies de rutenio como las fosfinas y derivados de aminas.⁴⁷ Un ejemplo de la selectividad, se observa empleando el mismo metal en la reacción pero con ligantes diferentes (esquema 9).



Esquema 9. Hidrogenación con distintos complejos de rutenio.

⁴⁷ Baratta, W.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 4041.

Otro ejemplo de la hidrogenación de la acetofenona,⁴⁸ es la reacción usando carbenos como ligantes y diferentes precursores metálicos (iridio y rutenio) con buenos resultados (esquema 10).



Esquema 10. Hidrogenación por transferencia, del glicerol a la acetofenona.

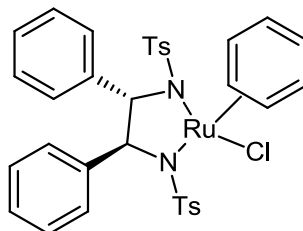
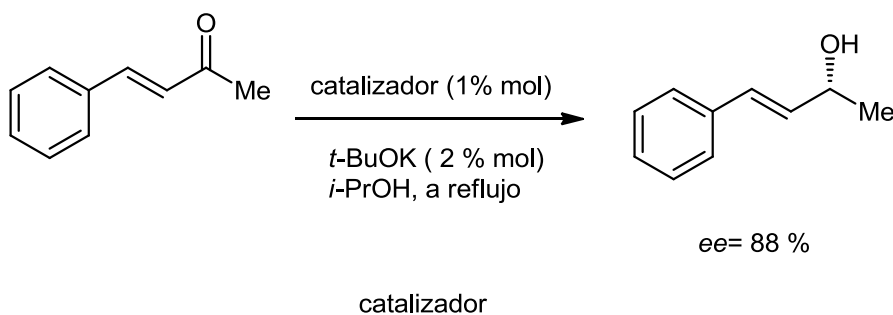
* Rendimientos basados en la producción de 1-feniletanol.

Una de las ventajas al realizar la reacción de hidrogenación con ligantes bidentados, son los buenos excesos enantioméricos que pueden obtenerse a temperaturas relativamente bajas (Esquemas 11 y 12)⁴⁹⁻⁵⁰.

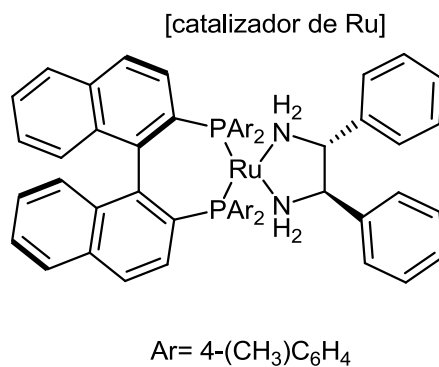
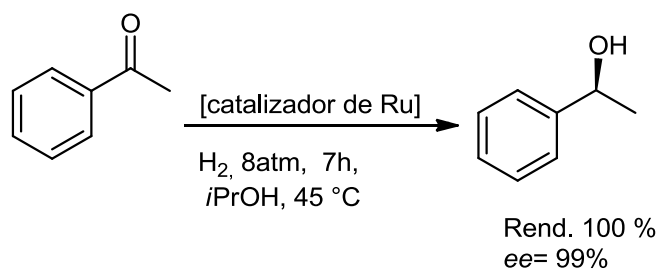
⁴⁸ Azua, A.; Mata, J. A.; Peris, E. *Organometallics* **2011**, *30*, 5532.

⁴⁹ a) Noyori, R. *Chem. Commun.* **1996**, 233; b) Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738.

⁵⁰ Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.



Esquema 11. Hidrogenación por transferencia de la 4-fenilbuten-3-ona.



Esquema 12. Reacción de la hidrogenación de la acetofenona con dos ligantes bidentados en el precursor catalítico.

En la hidrogenación asimétrica un ligante muy socorrido es el (*R*)-BINAP, su uso permite la reacción de hidrogenación catalítica en forma selectiva. Aunado al BINAP una amplia gama de precursores catalíticos que se aplican a las reacciones de hidrogenación por

transferencia. Sin embargo, como no están diseñados específicamente, para este tipo de reacciones la eficiencia de las reacciones no aumenta significativamente.⁵¹

2.5 Elección de una reacción de hidrogenación de cetonas

La elección de una reacción de hidrogenación por transferencia en específico está condicionada a diversos requerimientos tales como la actividad, los productos deseados y el tratamiento final de la reacción. En la siguiente tabla (tabla 1) se comparan dos métodos de hidrogenación diferentes y el análisis de la tabla mencionada ratifica la elección de la reacción de hidrogenación que se realiza.

Tabla 1 Comparación entre dos reacciones de hidrogenación por transferencia.

Reacción	Hidrogenación tipo Meerwin Ponderf Verlay, Oppenahuer	Hidrogenación catalizada con [M]=[Ir], [Rh] o [Ru]
Metal utilizado	Aluminio	[Ir], [Rh] o [Ru]
Tipo de metal	No transición	Transición
Cantidad del metal	Estequiométrica	Catalítica
Estereoquímica de los productos obtenidos	Aquiral	Quiral
Productos finales	[Alcohol + cetona + [Al]]	[Alcohol + cetona + [M]]

En la tabla anterior salta a la vista que en ambos procesos permanecen como subproductos los residuos del precursor metálico, sin embargo, en la hidrogenación catalizada por un metal de transición la cantidad de metal es mínima en comparación con la hidrogenación tipo M P V, O.

⁵¹ Halle, T. ; Schulz, E.; Spagnol, M.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643.

Un factor determinante en la reacción de hidrogenación por transferencia con Ru es el periodo de inducción necesario para la formación de la especie catalíticamente activa en la reacción. En dicho periodo de inducción es imperiosa la presencia de la base pues gracias a ella se forma la especie catalíticamente activa ya que los protones de la base facilitan la formación de un alcóxido metálico durante este proceso.

2.6 Las microondas (MO)

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética en el intervalo de frecuencia de 0.3 a 300 GHz. Frecuencia localizada entre la longitud de onda del infrarrojo y las ondas de radio en el espectro electromagnético. Este tipo de energía es no ionizante⁵² así que su manipulación es segura. Sin embargo, a nivel investigación, la frecuencia que se asigna es de 2.5 GHz.

Este tipo de radiación electromagnética, se ha usado desde 1940 por Percy Spencer,⁵³ el Dr. Christopher R. Strauss⁵⁴ fue reconocido como pionero del uso de esta técnica a mediados de los años 90's. Sin embargo, fue en 1986 cuando aparece el primer artículo que relata la posibilidad de aplicación de las microondas en reacciones químicas, en dicho artículo se informa el uso de la radiación de microondas para la aceleración de las reacciones en química orgánica.⁵⁵ Por lo anterior, el uso de la radiación de microondas cobró popularidad y en la actualidad las microondas se aplican para el desarrollo y optimización de procesos en un sinnúmero de áreas como la química farmacéutica, ciencia de materiales, química de polímeros, biotecnología, química fina, cosméticos y fragancias.

El principal efecto del uso de las microondas en comparación con el calentamiento clásico se debe a la transmisión de calor⁵⁶. En la figura 4, se observa la transmisión de calor en dos métodos distintos en a) calentamiento por microondas, la radiación de las

⁵² Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 717.

⁵³ a) Leadbeater, N. *Chem. World* **2004**, *1*, 38; b) Adam, D. *Nature* **2003**, *421*, 571; c) Marx, V. *Chem & Eng News* **2004**, *82*, 14; d) Yarnell, A. *Chem. & Eng. News* **2007**, *85*, 32.

⁵⁴ Strauss, C. R. *Microwaves in Organic Synthesis*, Ed.: A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 35 – 60.

⁵⁵ a) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945; b) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.

⁵⁶ a) Kappe, C. O. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6408; b) Kappe, C. O.; Stadler, A.; Dallinger, D. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, 9.

microondas llega en primer lugar al seno de la reacción y el calor se distribuye más rápidamente en el medio y de esta manera se torna más eficiente el contacto entre los diferentes sustratos (cetona, precursor metálico, base, fuente de hidruro, ligante), el calentamiento es uniforme pues fluye desde el interior de la reacción hasta su superficie debido a la existencia de pequeños radiadores en la mezcla de reacción por lo que se alcanzan mayores temperaturas en un tiempo de reacción menor. Esto repercute en el tiempo de vida del catalizador⁵⁷ y en la mayoría de los casos promueve la alteración en la proporción de productos finales.^{58,59}

En contraste, (b)) el calentamiento por el método clásico ocurre con una eficiencia menor comparada con el calentamiento por microondas, pues el calor se transmite en forma poco eficiente a la mezcla de reacción, las primeras que reciben la radiación térmica son las paredes del recipiente y posteriormente el calor se propaga en la mezcla de reacción, esto es motivo para que el calentamiento no sea uniforme.

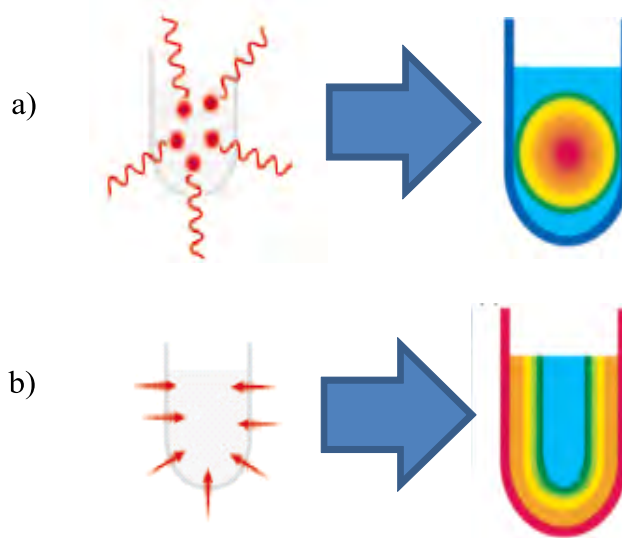


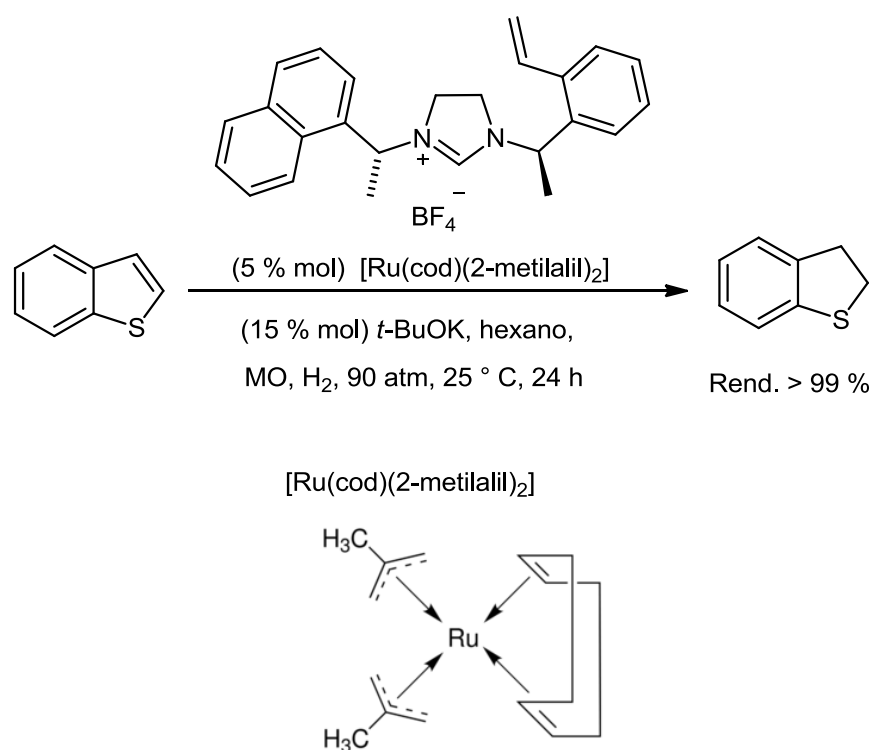
Figura 4. Calentamiento a) por microondas y b) clásico.

⁵⁷ a) Larhed, M.; Hallberg, A., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582; b) Efskind, J.; Undheim, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2837; c) Bagnell, L.; Cablewski, T.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7355; d) Olofsson, K.; Kim, S.-Y.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4539; e) Whittaker, A. G.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2000**, 1521.

⁵⁸ a) Westaway, K. C.; Gedye, R. *J. Microwave Power* **1995**, *30*, 219; b) Langa, F.; de la Cruz, P.; de la Hoz, A.; DWaz-Ortiz, A.; Wez-Barra, E. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 373; c) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199; d) Kuhnert, N. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1943; e) Strauss, C. R. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3741. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3589.

⁵⁹ Petricci, E.; Mann, A.; Schoenfelder, A.; Rota, A.; Taddei, M. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 17.

En una reacción activada por la radiación de microondas, se utilizan materiales transparentes como vidrio de borosilicato, cuarzo o teflón esto implica un gradiente de temperatura en comparación al calentamiento convencional. Por otro lado, es posible realizar reacciones con diferentes disolventes (polares y líquidos iónicos⁶⁰) e incluso en ausencia de disolventes.⁶¹ El uso de las MO permite realizar reacciones de hidrogenación de diferentes tipos, por ejemplo la hidrogenación del benzotiofeno⁶² (Esquema 13) se lleva a cabo a una temperatura relativamente baja (temperatura ambiente) y a una presión de 90 atmósferas. Aunque es claro que las microondas no inducen las reacciones químicas,⁶³ en años recientes se ha demostrado que la técnica de las microondas causa un efecto positivo⁶⁴ en las reacciones químicas como por ejemplo el aumento del rendimiento en una reacción.⁶⁵



Esquema 13. Hidrogenación del benzotiofeno.

⁶⁰ Joerger, J.-M.; Paris, J.-M.; Vaultier, M. *ARKIVOC* **2006**, 152.

⁶¹ Cleóphax, J.; Liagre, M.; Loupy, A.; Petit, A. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*.

⁶² Urban, S.; Beiring, B.; Ortega, N. Paul, D.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15241.

⁶³ a) Stuerge, D.; Delmotte, M. *Microwaves in Organic Synthesis*, Ed.: A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, 1–34; b) Mingos, D. M. P. *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Eds.: Lidstrom, P.; Tierney, J. P.; Blackwell, Oxford, **2004**, Chap. 1; c) Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1; d) Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S.; Mingos, D. M. P., *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213.

⁶⁴ Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225.

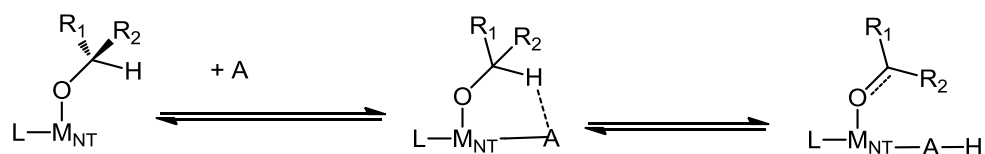
⁶⁵ Larhed, M.; Hallberg, A. *Drug Disc. Today* **2001**, *6*, 406.

2.7 Mecanismo propuesto de la hidrogenación

Independientemente del método de calentamiento de una reacción, en general existen dos posibles vías para una reacción por transferencia de hidrógeno, llamadas ruta por transferencia directa de hidrógeno y ruta del hidruro⁶⁶. La principal diferencia entre estas dos rutas se encuentra en las moléculas espectadoras.

27

En la ruta por transferencia directa de hidrógeno (Esquema 14) la reacción ocurre en la molécula L-M_{NT}-D, donde L es el ligante, M_{NT} es un metal de no transición y D es el donador de hidrógeno, en general un alcohol. En un principio se forma un enlace entre el sustrato (A) y el metal (M_{NT}), L-M_{NT}-A-D, enseguida el hidrógeno del D se coordina con el sustrato (A). Se prosigue con la transferencia directa de dicho hidrógeno al sustrato, la deficiencia de electrones formada en el donador de hidrógeno (D) se compensa con la formación de un enlace adicional C-O por lo que se libera la cetona correspondiente se finaliza con la mezcla L-M_{NT}-A-H + CETONA de D, todo este proceso es concertado⁶⁷.



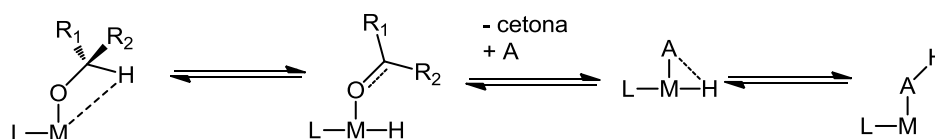
Esquema 14. Transferencia directa de hidrógeno donde: L= ligante, M= metal de no transición y A = sustrato.

La ruta del hidruro (Esquema 15) comprende la formación de un hidruro metálico, la reacción transcurre en una molécula L-M-DH, donde L es el ligante, M es el metal de transición y DH es el donador de hidruro, en este caso un alcohol secundario. Inicialmente, el H se coordina al metal (M) posteriormente, el H coordinado se une formalmente al metal separándose del donador de hidruro formando L-M-H a continuación se establece un enlace C-O entre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono del donador de hidruro que compensa la deficiencia electrónica que existe, al formarse el enlace mencionado se separa la cetona que es sustituida por el sustrato (A) quedando L-M-A una vez que se extrae el hidruro que va a ser transferido se coordina al sustrato y finalmente se transfiere el hidruro hacia el

⁶⁶ Sasson, Y.; Blum, J. *Org. Chem.* **1975**, *40*, 1887.

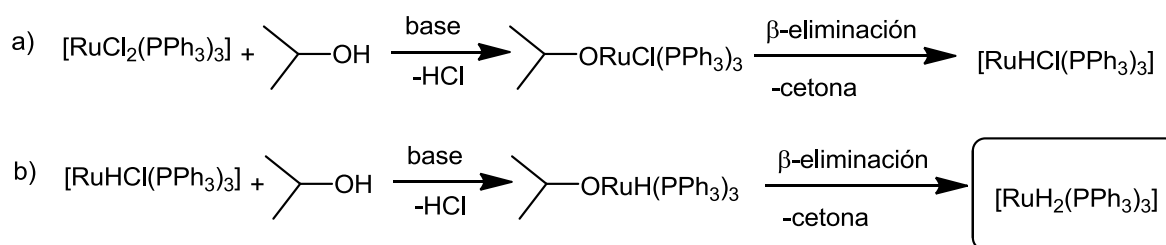
⁶⁷ Samec, J. S.; Backvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 237.

sustrato que lleva a la liberación del producto de reducción del sustrato. Cuando se concluye el proceso, están presentes L-M-A-H + CETONA de DH.



Esquema 15. Transferencia de hidrógeno por la ruta del hidruro donde: L= ligante, M= metal de transición y A = sustrato.

Un ejemplo de una reacción que sigue la ruta del hidruro es la hidrogenación de las cetonas, con rutenio como centro metálico e isopropanol⁶⁸ como fuente de hidruros. En el esquema 17 se muestra un mecanismo propuesto basado en la literatura existente. Es importante que se resalte el hecho de que en este mecanismo el complejo de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ no es la especie catalíticamente activa, como se indica en el mecanismo propuesto es obligatorio el contacto de este complejo ($[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$) con la base pues así se accede a la especie catalíticamente activa que es $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3]$, de manera que si no preexiste una cantidad suficiente de base la reacción puede ir en sentido opuesto quedando la especie inactiva, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$. El proceso de formación de la especie activa, $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3]$, se ilustra en el siguiente esquema.

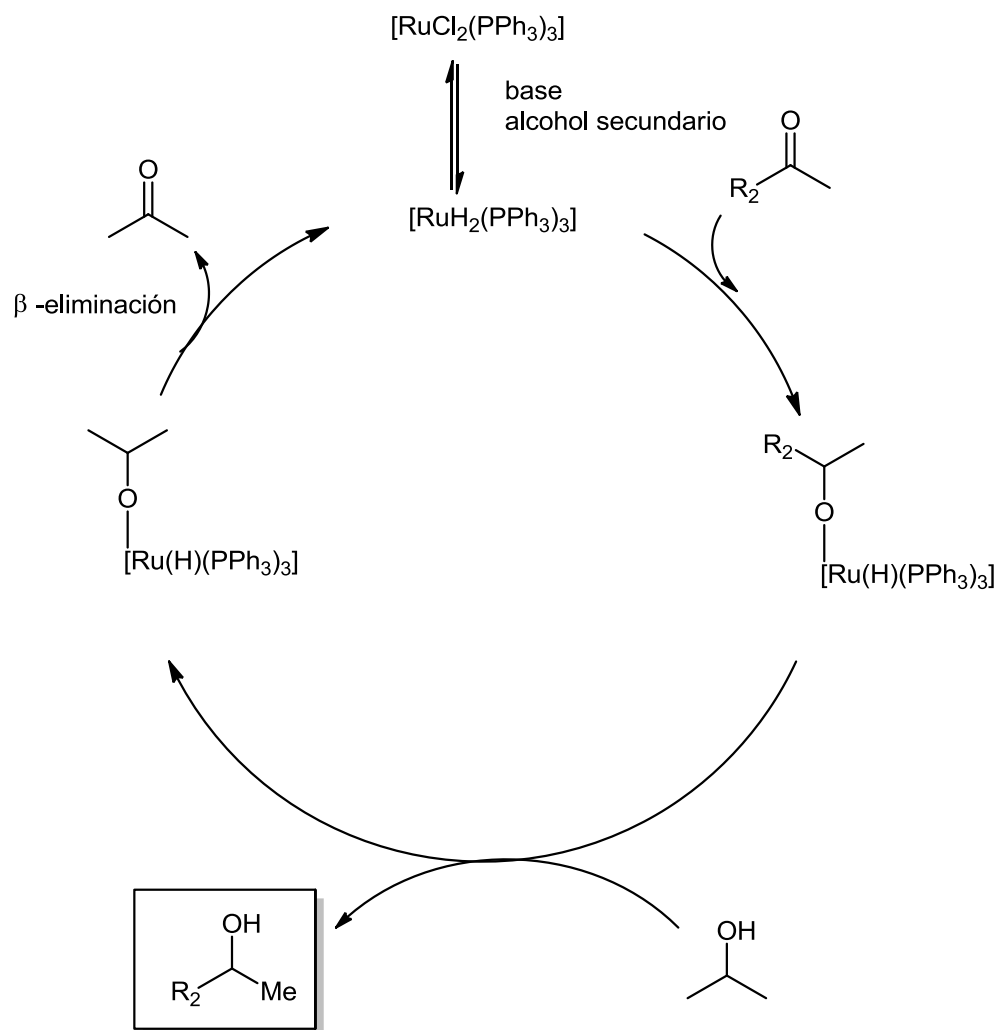


Esquema 16. El rol de la base en la hidrogenación catalítica por transferencia.

Una vez que se cuenta con la especie catalíticamente activa, el $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3]$, la cetona entra al ciclo mediante una inserción al $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3]$, se accesa a una especie con un hidruro, posteriormente sucede la eliminación del alcohol proveniente de la cetona, lo cual deja una especie con un sitio vacante, $[\text{RuH}(\text{PPh}_3)_3]$, que es ocupado posteriormente

⁶⁸ Bäckvall, J.-E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 652, 105.

por el alcohol donador de hidruros y mediante una β -eliminación de hidruro se regenera la especie catalíticamente activa y se completa el ciclo, el cual vuelve a repetirse.



Esquema 17. Mecanismo de hidrogenación de las cetonas con $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$.

Capítulo 3 Hipótesis.

Si se puede llevar a cabo la hidrogenación catalítica por transferencia en presencia de un precursor de rutenio y un ligante bidentado comercial [(*R*)-BINAP] empleando la radiación de microondas entonces se puede llevar a cabo la hidrogenación catalítica por transferencia en presencia de un precursor de rutenio y un ligante bidentado de base pirrólica y un ligante de base ferrocénica empleando la radiación de microondas.

Capítulo 4 Objetivos.

Objetivo general

Establecer las condiciones para llevar a cabo la hidrogenación catalítica por transferencia promovida por microondas empleando como precatalizador un precursor de rutenio y diferentes ligantes bidentados.

Objetivos particulares

Sintetizar y caracterizar los ligantes para ser utilizados en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia.

Realizar la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia empleando dos diferentes formas de calentamiento, el clásico (térmico convencional) y la radiación de microondas, empleando como precatalizador un precursor de rutenio y diferentes ligantes bidentados.

Determinar las condiciones de reacción ideales de la hidrogenación catalítica por transferencia mediante un estudio catalítico que consiste en variar las condiciones de reacción como la base, la carga de la base, la fuente de hidruro, la temperatura, el tiempo y la carga del catalizador.

Capítulo 5 Resultados y discusión de resultados.

Para realizar una reacción de hidrogenación catalítica por transferencia, es crucial la elección de las condiciones de reacción, es decir, el sustrato, la fuente de hidruros, la base, el catalizador, el tiempo y la temperatura. En particular para esta tesis se ha elegido uno de los sistemas clásicos para llevar a cabo este tipo de transformaciones, que consiste en la hidrogenación de la acetofenona. Este sustrato fue elegido por su sencillez estructural y fácil accesibilidad, además existen comercialmente disponibles una gran cantidad de acetofenonas con grupos electrodonadores y electroattractores que nos ayudarán en la evaluación del sistema catalítico.

También es elegido el *i*-propanol como medio de reacción, pues un disolvente ideal para esta reacción es aquel que se elimine fácilmente de la mezcla final de reacción y que funcione como una buena fuente de protones como lo demostró Takagi ⁶⁹ además es necesario mencionar que este alcohol ha sido usado con frecuencia en las reacciones de hidrogenación por transferencia.⁷⁰

La elección de la base es muy importante, esta tiene como función la formación de la especie catalíticamente activa en la reacción, por lo que es un requisito para este tipo de hidrogenación, pues generalmente sin ella la reacción no se lleva a cabo.⁷¹ De esta forma y basados en la gran variedad de informes encontrados en la literatura y su bajo costo, es elegido el hidróxido de potasio.

El precursor catalítico de rutenio que se maneja es el $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ pues existe una literatura muy extensa acerca de su uso en las reacciones de hidrogenación.⁷² Además, se estudia el efecto de diferentes ligantes para lo cual se evalúa un ligante que tiene como esqueleto estructural un anillo pirrólico y se compara con ligantes que tienen una base

⁶⁹ Takagi, H.; Isoda, T.; Kusakabe, K.; Morooka, S. *Energy & Fuels* **1999**, *13*, 1191.

⁷⁰ Hayes, A. M.; Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7318.

⁷¹ Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.

⁷² Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599.

ferrocénica,⁷³ los cuales se utilizan en la hidrogenación de olefinas usando hidrógeno molecular,⁷⁴ aunque ninguno de estos ligantes se ha usado en hidrogenación por transferencia de hidrógeno (Figura 5). Así mismo, se contrasta con un ligante comercial muy socorrido en las reacciones de hidrogenación, [(*R*)-BINAP].⁷⁵

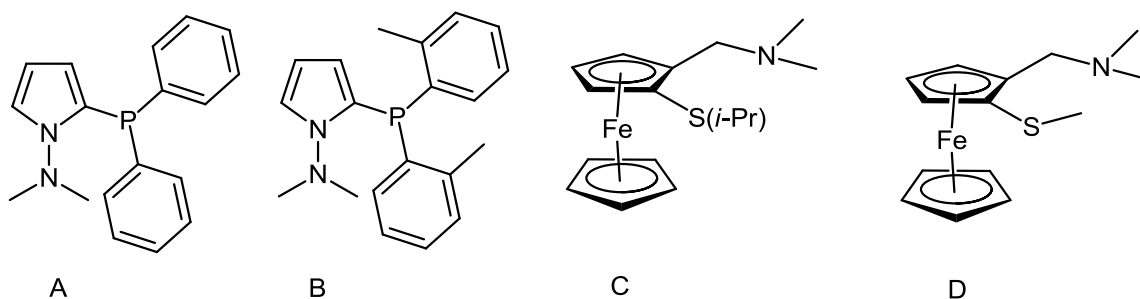
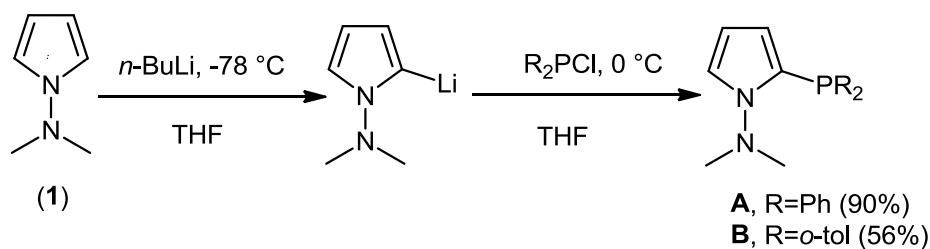


Figura 5. Ligantes

Un vez elegidos los ligantes (Figura 4). Se inició la preparación de los ligantes con base pirrólica (**A** y **B**) cuya síntesis se realizó según el método reportado por el grupo de López-Cortés (Esquema 18),⁷⁶ mediante la litiación selectiva del 1-(*N,N*-dimetilamino)pirrol (**1**) la reacción se efectuó adicionando *n*-BuLi a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF anhidro, al litiado formado, se agrega la clorofosfina correspondiente obteniéndose los ligantes **A** ($\text{R} = \text{Ph}$) o **B** ($\text{R} = o\text{-Tol}$) en buenos rendimientos.



Esquema 18. Síntesis de los ligantes **A** y **B**.

Los ligantes fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H , de RMN de ^{13}C y por RMN de ^{31}P . Debido a la similitud de los espectros se presentan la caracterización de uno solo de los ligantes (**A**).

⁷³ a) Zhang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278; b) Khumsubdee, S.; Burgess, K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 237.

⁷⁴ Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.

⁷⁵ Magano, J.; Dunetz, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156.

⁷⁶ Suárez-Meneses, J. V.; Bonilla-Reyes, E.; Blé-González, E. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Cordero-Vargas, A.; López-Cortés, J. G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1422.

En el espectro del ligante **A** de RMN de ^1H en CDCl_3 (Figura 6) observamos a campo alto en 2.65 ppm una señal que integra para 6 átomos de hidrógeno correspondientes a los H_a del fragmento dimetilamino. A campo más bajo se encuentran las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del anillo pirrólico. En 5.59 ppm se encuentra una señal *doble de dobles* que corresponde al H_c ($J_{\text{H-H}} = 1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 1.5 \text{ Hz}$), en 6.18 ppm se ve una señal múltiple que corresponde al H_d ($J_{\text{H-H}} = 3.3 \text{ Hz}$) y en 7.15 ppm aparece una señal que corresponde al átomo de hidrógeno restante del sistema pirrólico, H_b . Por último, la señal múltiple que aparece en 7.30 ppm integra para los 10 átomos de hidrógeno de los grupos fenilo de la fosfina (H_g , H_h y H_i).

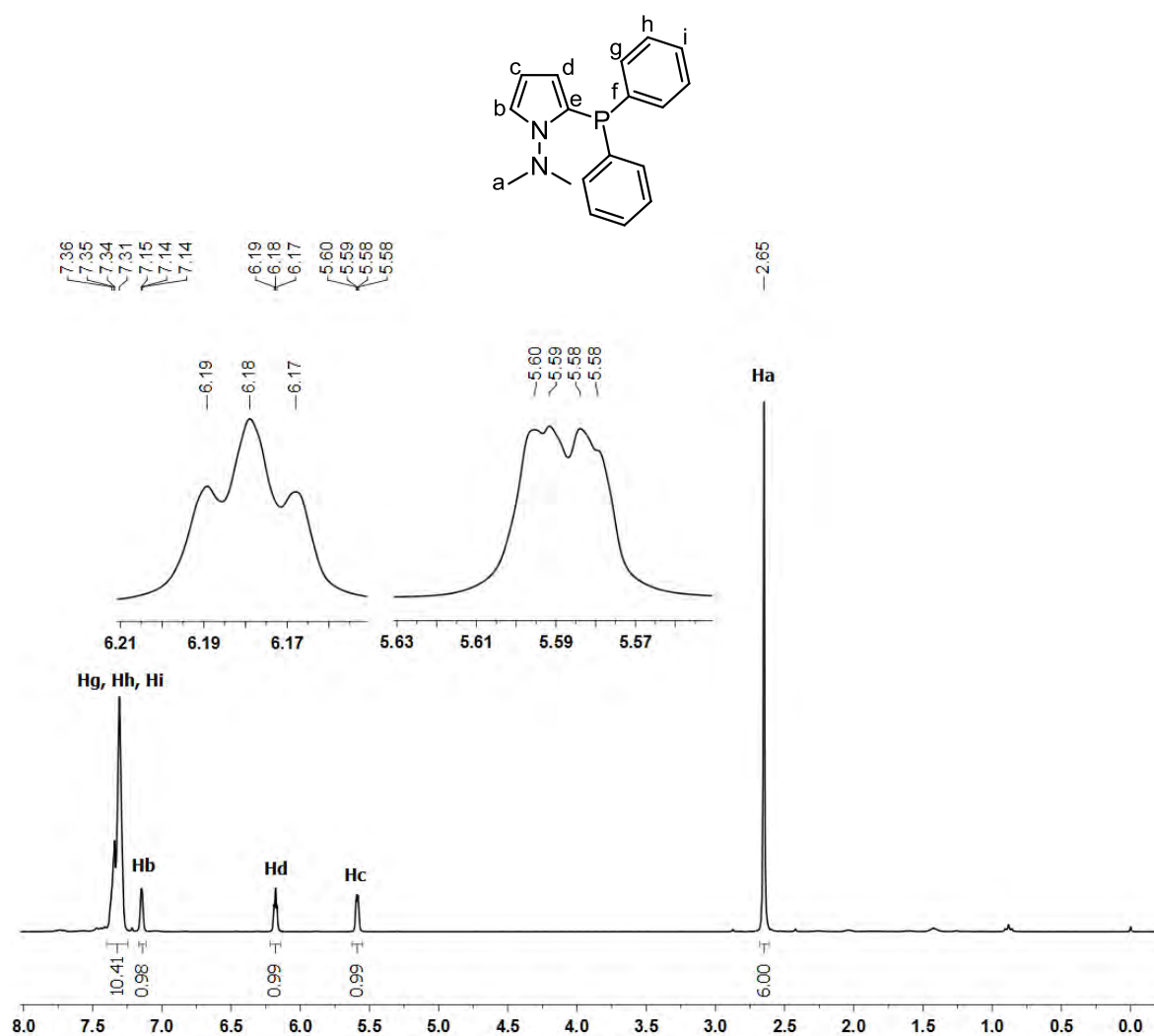


Figura 6. Espectro del ligante **A** de RMN de ^1H en CDCl_3 .

En el espectro del ligante **A** de RMN de ^{13}C (figura 7) se observa la señal en 47.8 ppm que corresponde a los metilos del grupo dimetilamino C_a , a campo más bajo hay tres señales que corresponden a los átomos de carbono del sistema pirrólico (C_c , C_d y C_b) en 108.3 ppm, 113.2 ppm y 116.5 ppm respectivamente. Las señales que aparecen en 128.2 ppm y 128.3 ppm corresponden a los átomos de carbono de los grupos fenilo C_h y C_i . El par de señales que aparece entre 133.5 ppm y 133.8 ppm corresponde a los átomos C_f y C_g . La señal doble que se ubica en 137.6 ppm es debida al carbono *ipso* al átomo de fósforo.

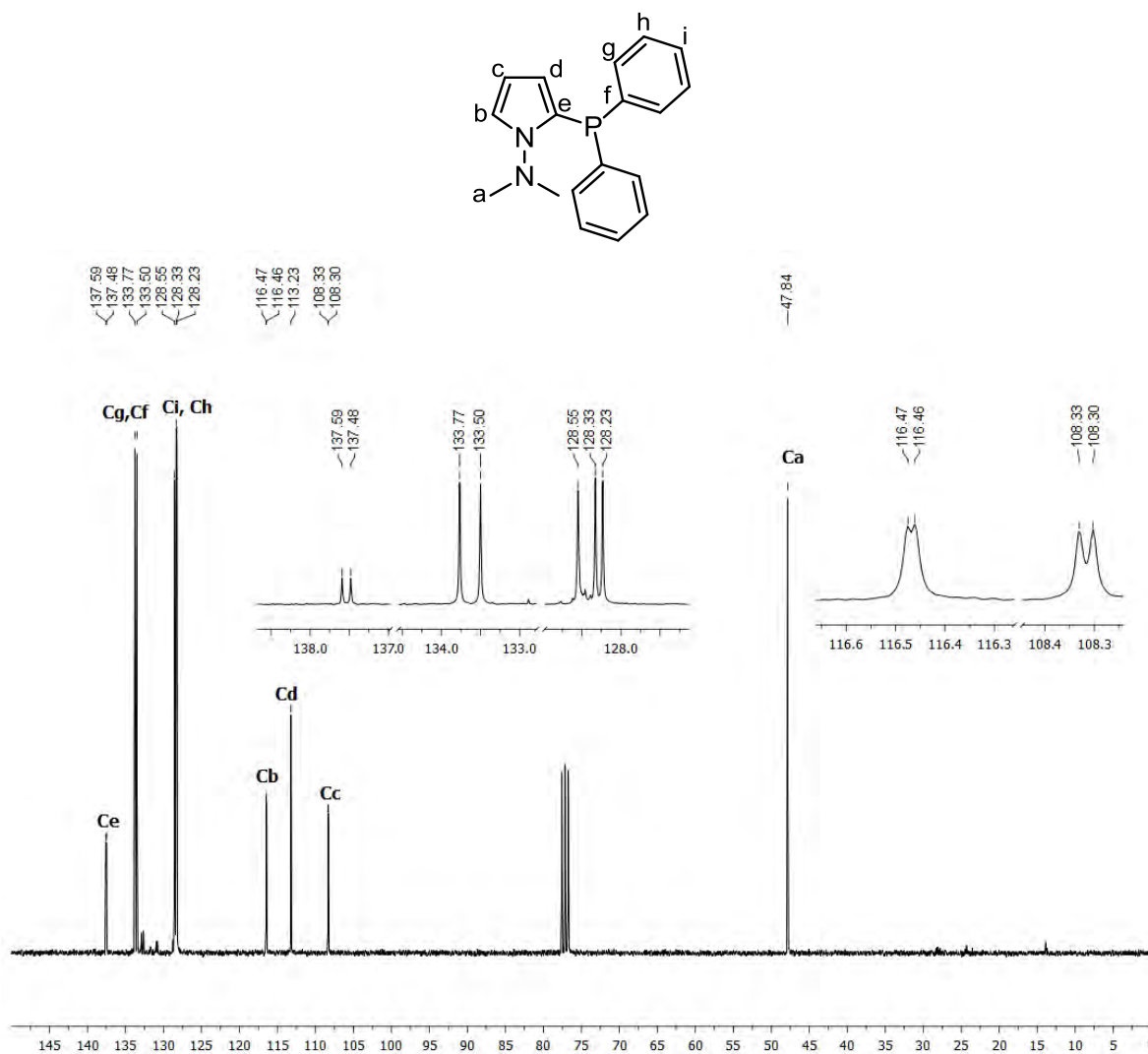


Figura 7. Espectro del ligante **A** de RMN de ^{13}C en CDCl_3 .

En el espectro del ligante **A** de RMN de ^{31}P (figura 8) podemos observar claramente una sola señal en -29.9 ppm correspondiente a la fosfina en el ligante **A**. El desplazamiento de esta fosfina en CDCl_3 aparece a frecuencias más bajas en comparación con el

desplazamiento de la trifenilfosfina⁷⁷ (6 ppm) como resultado de la electrodonación del anillo de pirrol.

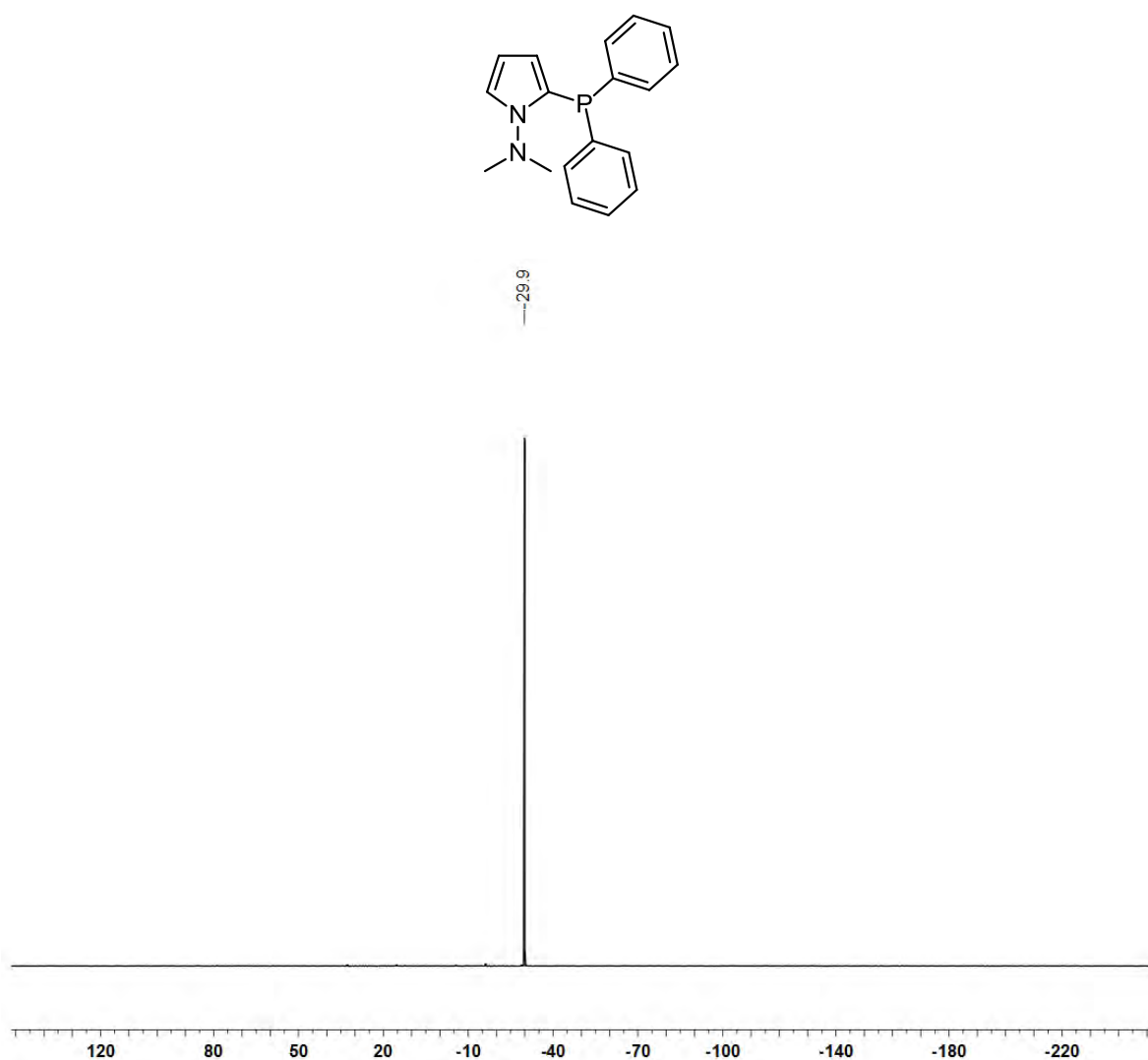
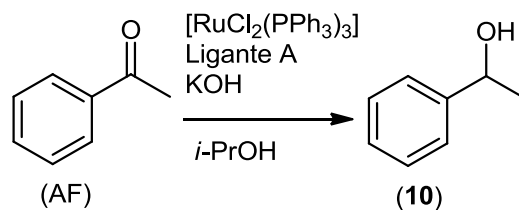


Figura 8. Espectro del ligante **A** de RMN de ³¹P en CDCl₃.

Una vez caracterizado el ligante **A**, se decidió realizar la reacción catalítica de hidrogenación por transferencia con las condiciones mencionadas previamente que son: acetofenona (AF) como sustrato, *i*-propanol como fuente de hidruro, 25 % mol de KOH como base, 1 % mol de [RuCl₂(PPh₃)₃] y 1 % mol del ligante **A**.

⁷⁷ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. Structure Determination of Organic Compounds, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2009**, 261.



Esquema 19. Reacción catalítica de hidrogenación por transferencia.

Donde AF= acetofenona y **(10)**=1-feniletanol.

Inicialmente, se llevó a cabo una preactivación de la especie catalítica mezclando el $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, el ligante **A**, el KOH y el *i*-propanol, esta mezcla se deja reaccionar durante 3 horas a reflujo. Es importante mencionar que si no se realiza la preactivación de la especie catalítica la reacción de hidrogenación no procede. Pasado ese tiempo se adiciona la acetofenona y se coloca nuevamente a reflujo, la reacción se completó en 15 horas de reacción. Una vez pasado este tiempo la mezcla de reacción se filtró a través de una columna de celita y se evaporó el disolvente remanente de la reacción. Se purificó por cromatografía en columna y se obtiene el producto **10** en 97 % de rendimiento. El 1-feniletanol (**10**) fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y de RMN de ^{13}C (Anexo).

Una forma para optimizar la reacción, podría ser mediante la administración de energía por microondas (MO),⁷⁸ pues su aplicación puede aumentar la eficiencia de las reacciones en comparación con el método clásico (reflujo)⁷⁹. El procedimiento para realizar la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia con ayuda de las MO consiste en fijar el MO a una temperatura de 100 °C, en un tubo de reacción para MO se adicionan 0.5 % mol $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del Ligante **A** y 3 mL de *i*-propanol, se tapa el tubo y se deja reaccionar por 5 minutos en el MO, después de esta preactivación, se agrega la acetofenona y se deja reaccionar en el MO hasta que pasen 60 minutos. Es importante mencionar que la temperatura de reacción se incrementó 20 °C por arriba del punto de ebullición del isopropanol, esto pudo realizarse gracias a que el sistema de microondas es un sistema cerrado, este incremento de la temperatura provocó un incremento de 5 bares en la presión lo que llevó a una disminución del tiempo de reacción.

⁷⁸ Kim, Y. J.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7205.

⁷⁹ Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.

Al completar una hora de reacción, se filtra rápidamente por una columna con celita y se evapora el disolvente. Posteriormente, se obtuvo el espectro de la mezcla de la acetofenona (AF) y del 1-feniletanol (**10**) de RMN de ^1H y la conversión de la reacción se calcula mediante las integrales para los grupos metilo de ambos compuestos (Figura 9).⁸⁰ El resultado es una conversión del 90 % en un tiempo de 60 minutos de reacción.

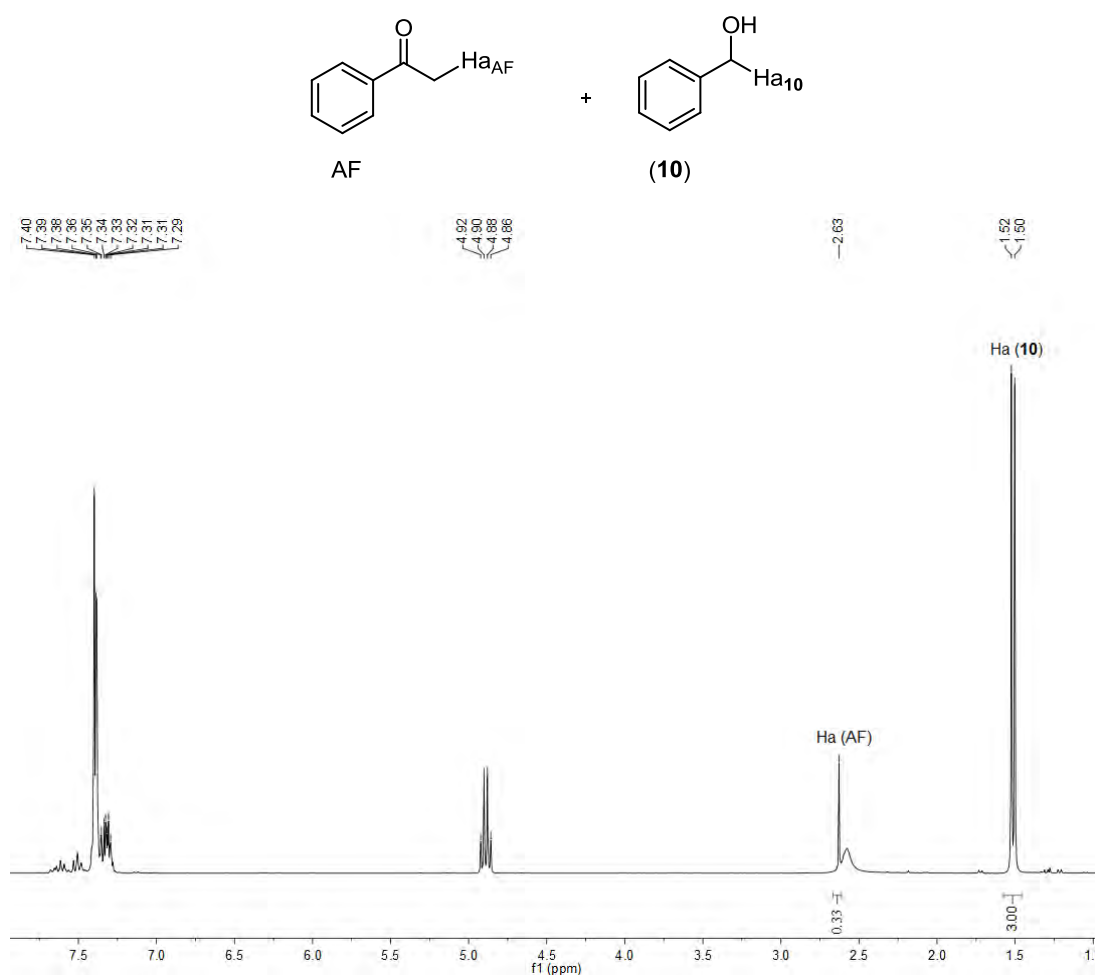
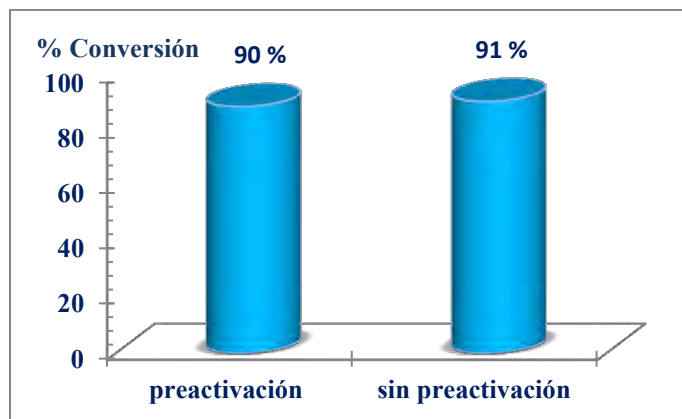


Figura 9. Espectro de la mezcla de reacción (AF + **10**) de RMN de ^1H en CDCl_3 .

Una vez que se comprobó que la reacción de hidrogenación por transferencia puede realizarse usando las MO, se realizó la reacción sin la preactivación. Los resultados con y sin preactivación del catalizador se muestran en la gráfica 1, como se puede observar las conversiones obtenidas son similares, lo cual es una ventaja pues la reacción se puede llevar a cabo sin la preactivación del $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ empleando microondas como método de calentamiento.

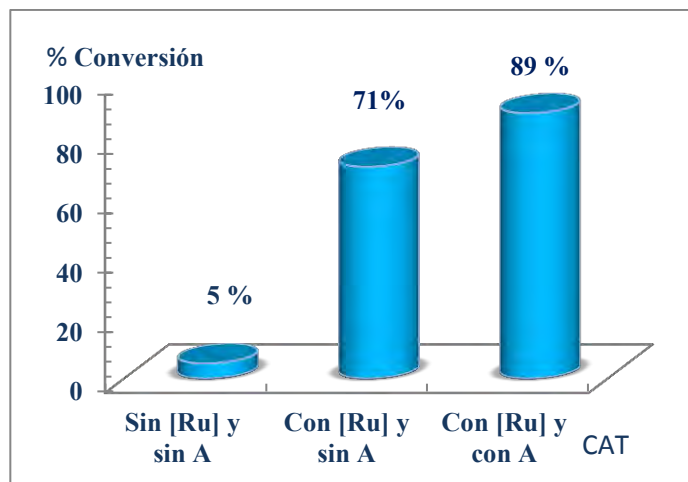
⁸⁰ Se calculó la conversión según la fórmula: $\% \text{C} = 100 * (\int \text{1-fenileanol}) / (\int_{\text{AF}} + \int \text{1-fenileanol})$



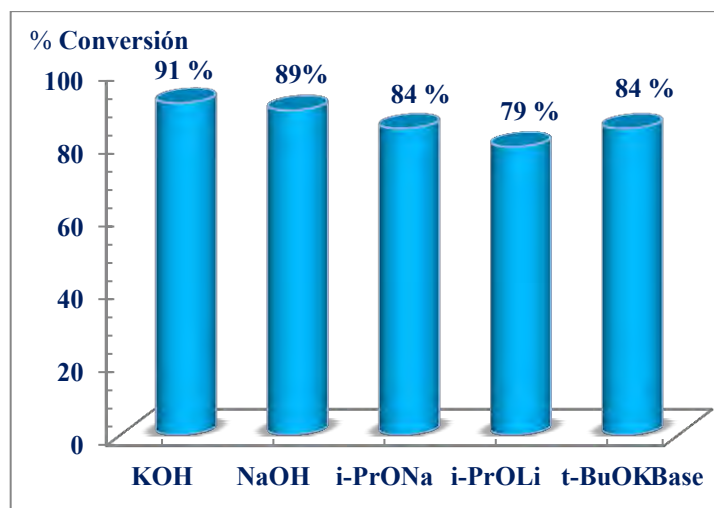
Gráfica 1. Efecto de una modificación (activación) en la metodología. Condiciones de reacción: acetofenona, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante **A**, 25 % mol de KOH, *i*-PrOH, 60 mins en MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Una vez probado el efecto de la activación de la especie catalítica, se realizaron una serie de pruebas en presencia y en ausencia del precatalizador ($[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3] = [\text{Ru}]$) y del ligante **A** con el fin de asegurarnos que la hidrogenación se debe al efecto sinérgico de ambos reactivos (Gráfica 2). La mejor conversión obtenida fue en presencia del $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y el ligante **A**. Si bien la reacción es catalizada con solo la presencia de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ su eficiencia es mejorada al actuar en conjunto con el ligante **A** (pirrólico). Una posible explicación de la conversión obtenida en la reacción que se realizó sin precatalizador de rutenio y sin el ligante **A** es que el material utilizado pudo haber estado contaminado.

Continuando, se decidió estudiar el efecto de diferentes variables como la carga y naturaleza de la base, la fuente de hidruros, la temperatura, el tiempo, y la carga del catalizador. Así pues, decidimos comenzar el estudio de la reacción de hidrogenación por transferencia variando la base. Esta reacción se realizó utilizando diferentes especies básicas como: hidróxido de potasio y de sodio (KOH y NaOH), isopropóxido de sodio y de litio (*i*-PrONa y *i*-PrOLi), y tertbutóxido de potasio (*t*-BuOK). Por la comparación plasmada en la gráfica 3 sabemos que el hidróxido de potasio (KOH) es la base con la que se obtuvo un mejor rendimiento de reacción. Se decidió usar el KOH pues al compararlo con el NaOH provee ciertas ventajas basadas en sus propiedades como su solubilidad, seguridad y manipulación.



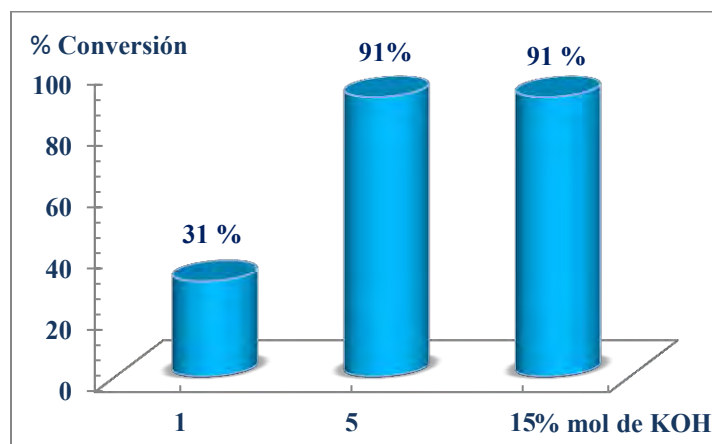
Gráfica 2. Hidrogenación con distintos aditivos. Condiciones de reacción: acetofenona, 25 % KOH, *i*-PrOH, 60 mins en MO. Donde [Ru] = 0.5 % mol $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante A. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .



Gráfica 3. Efecto de la base en la hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción en MO: acetofenona, base, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante A, *i*-PrOH y 60 mins. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

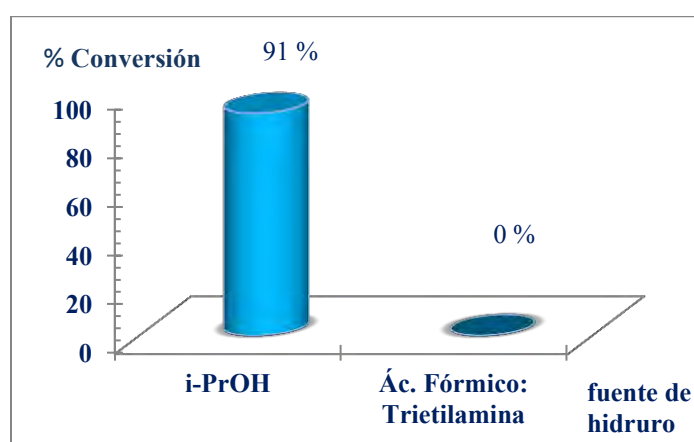
Habiendo observado que la base ideal para la reacción es KOH se decidió realizar un estudio para determinar la cantidad de base necesaria y los resultados se encuentran en la gráfica 4. En esta gráfica podemos ver que el uso de una cantidad mayor que 5 % de KOH se traduce en un 91 % de conversión en cambio esta se ve drásticamente disminuida con el

uso de 1 % de KOH el análisis de esta gráfica nos permite asegurar que la cantidad de KOH requerida para mantener la eficiencia de la reacción de hidrogenación catalítica de la acetofenona por transferencia es 5 %.



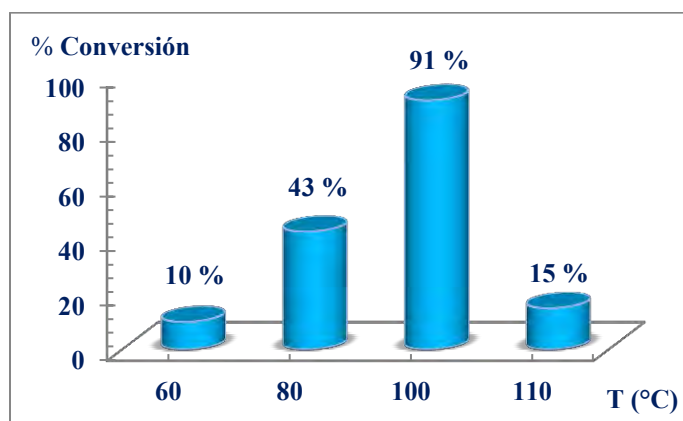
Gráfica 4. Carga del KOH en la hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción: acetofenona, KOH, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante **A**, *i*-PrOH, 60 mins en MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Posteriormente, se realizaron un par de pruebas para encontrar la fuente de hidruro ideal en la reacción catalítica de hidrogenación por transferencia (*i*-propanol y ácido fórmico: trietilamina). Como se puede observar en la gráfica 5, es evidente la superioridad del *i*-propanol como fuente de hidruro en la reacción pues con la mezcla ácido fórmico: trietilamina la reacción no se llevó a cabo.

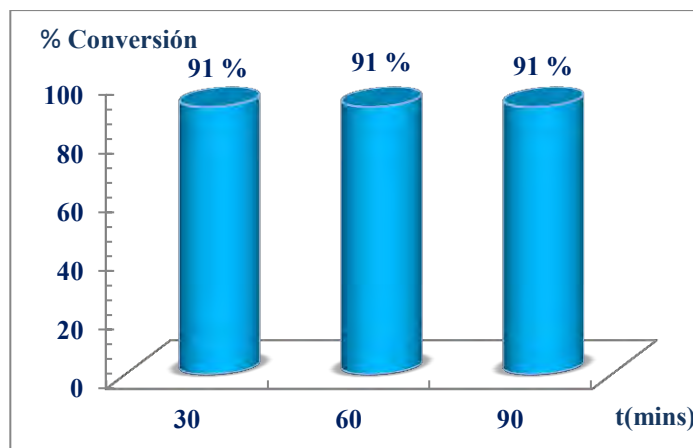


Gráfica 5. Efecto de la fuente de hidruro en la hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción: acetofenona, 5 % mol de KOH, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante **A**, disolvente, 60 mins en MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Siguiendo con el estudio catalítico de la hidrogenación de la acetofenona se decidió realizar un análisis del efecto de la temperatura en esta reacción. Los resultados se encuentran en la gráfica 6. Se ve reflejado en la gráfica que la reacción de hidrogenación es extremadamente sensible a la temperatura obteniéndose el mejor resultado a 100° C. Es interesante observar que a valores de temperatura superiores el rendimiento decae dramáticamente pues a 110 °C la conversión cae hasta un 15 %, lo cual probablemente se deba a la estabilidad de la especie catalíticamente activa a esa temperatura.



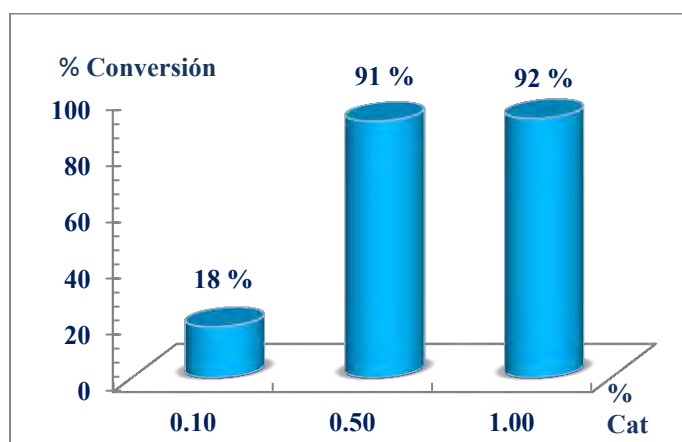
Gráfica 6. Efecto de la temperatura en la hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción: acetofenona, 5 % mol de KOH, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante **A**, 3 mL de *i*-PrOH, 60 mins en MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .



Gráfica 7. Efecto del tiempo de la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción: acetofenona, 5 % mol de KOH, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante **A**, 3 mL de *i*-PrOH y MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Con el propósito de observar, el efecto del tiempo en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia en MO, se realizaron pruebas calculando la conversión a diferentes tiempos. En la gráfica 7, se observa que desde un tiempo de 30 minutos se obtiene una conversión del 91 %.

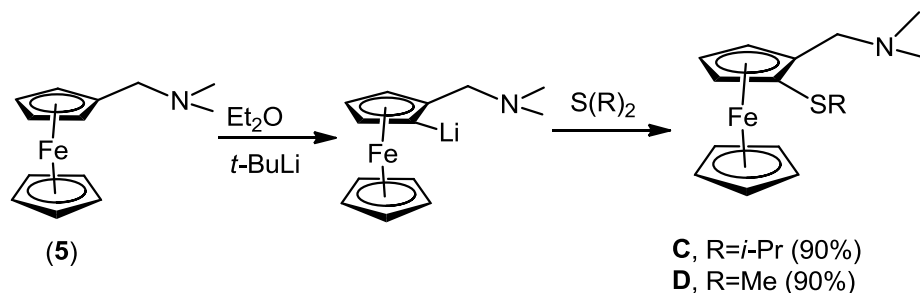
Después de determinar el tiempo adecuado en que se termina la reacción, se decidió evaluar la carga del catalizador de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y del ligante A. Ambos se adicionan en cantidades equivalentes, las cargas que se usaron fueron 1 %, 0.5 % y el 0.1 % respectivamente. La gráfica 8 muestra que la carga óptima de catalizador es de 0.5 % pues con 1 % de catalizador la conversión no aumenta y al reducir la cantidad de catalizador 5 veces la reacción no procede eficientemente.



Gráfica 8. Efecto de la carga del catalizador en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción: acetofenona, 5 % mol de KOH, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, ligante A, 3 mL de *i*-PrOH, 60 mins en MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Una vez que se han encontrado las condiciones ideales de la reacción de hidrogenación por transferencia de hidrogeno empleando MO (5% de KOH, 3 mL de *i*-PrOH, 100 °C, 60 minutos, 5% KOH, 0.5% $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y 0.5% ligante A) se decidió averiguar el alcance de la reacción con distintos ligantes, (A, B, C, D y $[(R)\text{-BINAP}]$).

Para la síntesis de los ligantes **C** y **D** se empleó el método informado por el grupo de López-Cortés,⁸¹ para lo cual, se parte del compuesto **5**, que mediante una reacción de litiación y posterior adición del correspondiente disulfuro nos lleva a la obtención de los ligantes como se muestra en el esquema 20. Puesto que la caracterización de ambos ligantes (**C** y **D**) es semejante a continuación se muestra solo la espectroscopia para uno de ellos.



Esquema 20. Síntesis de los ligantes **C** y **D**.

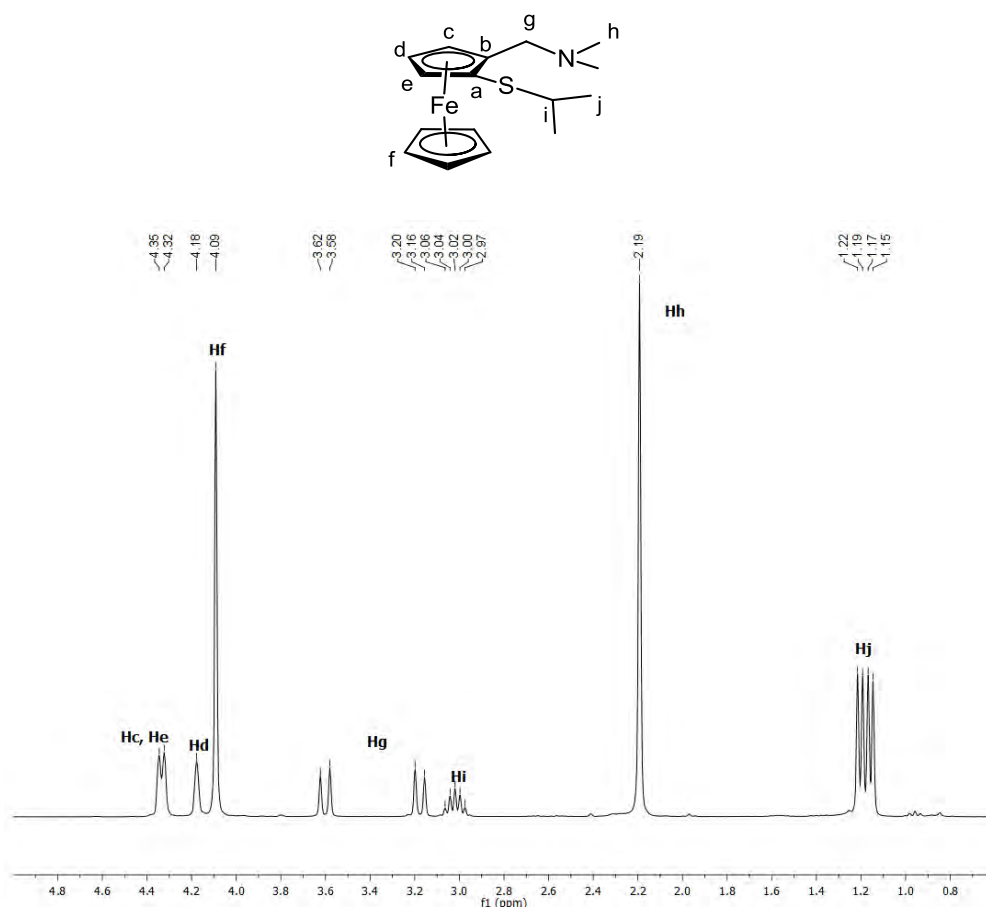


Figura 10. Espectro del ligante **C** de RMN de ¹H en CDCl₃.

⁸¹ Corona-Sánchez, R.; Toscano, R. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 11992.

En el espectro de RMN ^1H del ligante C (Figura 10) observamos alrededor de 1.18 ppm que la señal doble esperada para los átomos de hidrógeno de los metilos del fragmento isopropilo H_j . A propósito, la señal que indica la presencia de los hidrógenos de este grupo se encuentra a campo bajo en 2.19 ppm, H_h . La señal que observamos en 3.02 ppm integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno del grupo isopropilo H_i . En 3.40 ppm se encuentra una señal que integra para dos átomos de hidrógeno y debida al H_g . Después en 4.09 ppm aparece una señal simple que integra para 5 átomos de hidrógeno correspondientes al ciclopentadieno del ferroceno, H_f . Las señales restantes del ferroceno se localizan en 4.18 ppm y 4.33 ppm, la primera corresponde a H_d y la señal en 4.33 ppm corresponde a H_c y H_e .

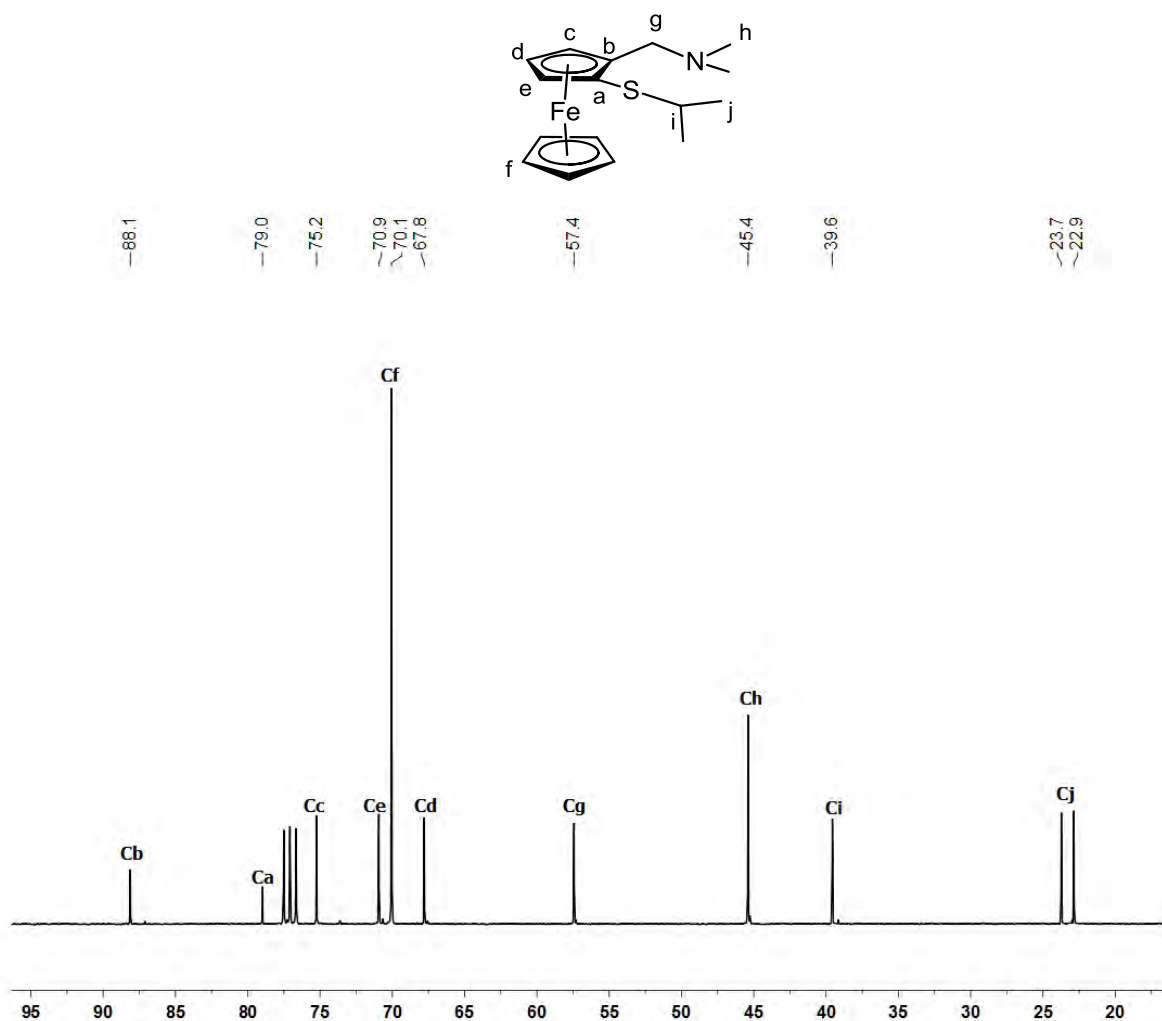


Figura 11. Espectro del ligante C de RMN de ^{13}C en CDCl_3 .

En el espectro de RMN de ^{13}C del ligante **C** (figura 11) a campo alto observamos en 23.3 ppm la señal que corresponde a los metilos del grupo isopropilo C_j , en 39.6 ppm observamos la señal correspondiente al C_i a campo más bajo en 45.4 ppm observamos la señal que corresponde al C_h que es parte del fragmento dimetilamino, además en 57.4 ppm se encuentra la señal de un carbono alifático que está unido al ferroceno por un lado y por otro a un heteroátomo, C_g . A desplazamientos superiores encontramos las señales correspondientes a los átomos de carbono del ferroceno, en 70.1 ppm están los C_f , en 75.2 ppm, 67.88 ppm y en 70.9 ppm están las señales correspondientes a C_e , C_d y C_c . Por último encontramos las señales correspondientes a los átomos de carbono del ferroceno sustituido en 79.0 ppm el C_a y en 88.1 ppm el C_b .

Al contar con los ligantes **A**, **B**, **C**, **D** y (*R*)-BINAP, se procedió a realizar una comparación usando estos ligantes (Figura 12) para formar la especie catalítica. La gráfica 9 permite ver que el mejor valor de conversión se obtiene con el ligante **A**. Es importante mencionar que al comparar los ligantes que contienen un núcleo pirrólico, (**A** y **B**) observamos que la conversión es mayor con el ligante **A**, probablemente debido al incremento del volumen de la fosfina, como se puede constatar con los valores del ángulo cónico de las arilfosfinas análogas.⁸² Por otro lado, respecto a los ligantes ferrocénicos (**C** y **D**) la conversión es ligeramente menor a la obtenida con el ligante **A** y además no se observa una influencia importante por el aumento del impedimento estérico proporcionado por el sustituyente del átomo de azufre (*i*-Pr, Me). Es interesante hacer notar que la conversión obtenida con el ligante **A** es mucho mayor que la obtenida con el ligante comercial [(*R*)-BINAP] lo cual representa una ventaja catalítica, sin embargo posteriormente será necesario hacer un análisis de la estereoselectividad del alcohol producido con este ligante.

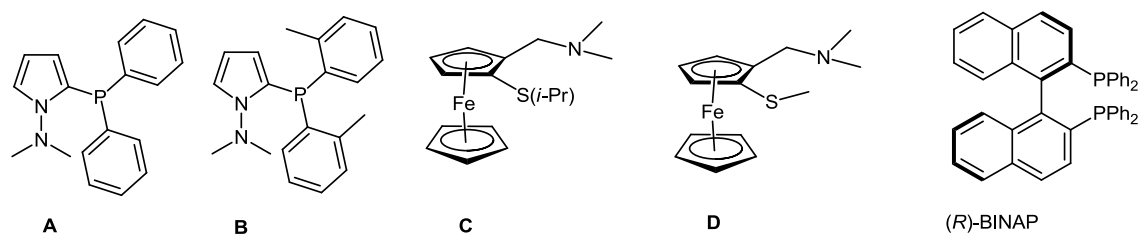
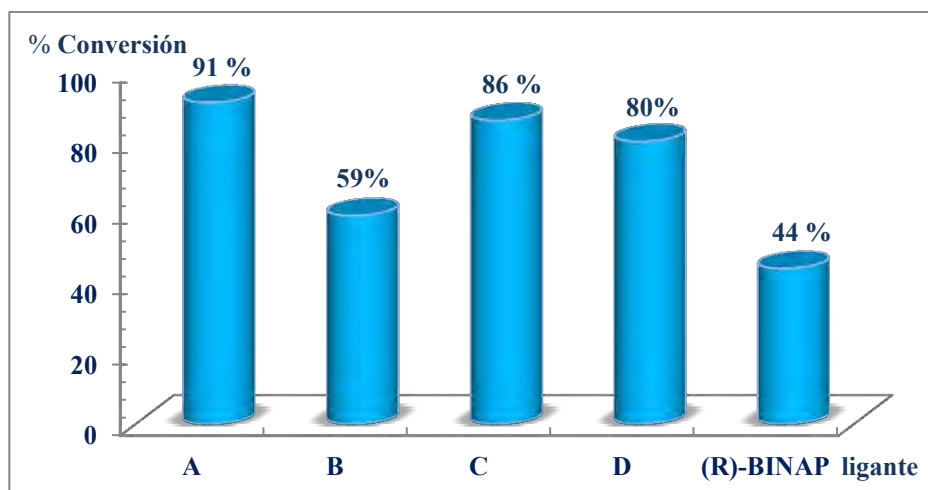


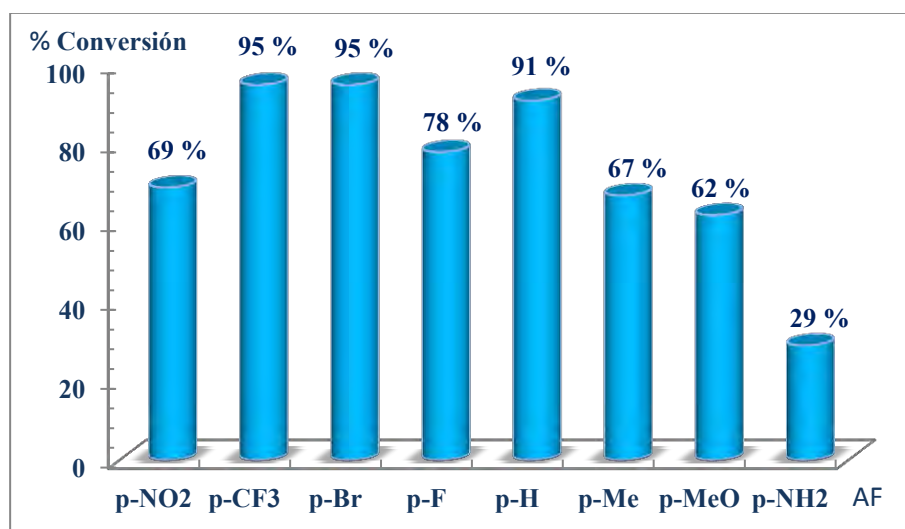
Figura 12. Ligantes utilizados.

⁸² Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.



Gráfica 9. Efecto del ligante en la reacción catalítica de hidrogenación por transferencia. Condiciones en MO: acetofenona precatalizador 0.5% mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5% mol del ligante (A, B, C, D o (R)-BINAP), 5 % mol de KOH, *i*-PrOH, 100 ° C y MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

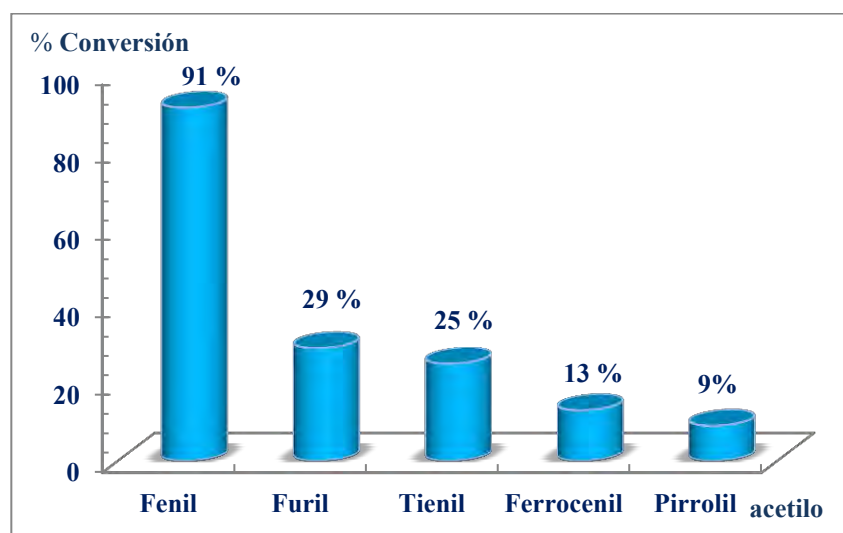
Una vez que se observó que el ligante A generó los mejores resultados, se evaluó el efecto del sustituyente en el sustrato, primero se indagó el efecto electrónico, para lo cual, se utilizaron acetofenonas con distintos grupos funcionales tanto electrodonadores como electroattractores sustituidos en posición *para* respecto a la cetona.



Gráfica 10. Efecto electrónico en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia. Condiciones de reacción: acetofenona (AF), 5 % mol de KOH, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$, 0.5 % mol del ligante A, *i*-PrOH y 60 mins en MO. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Los resultados en la gráfica 10 revelan que en la reacción catalítica de hidrogenación por transferencia se produce una mayor conversión en presencia de grupos electroattractores en el sustrato probablemente porque estos grupos atraen densidad electrónica dejando más deficiente al carbonilo de la cetona, de esta forma la reducción se puede llevar a cabo en forma más efectiva.

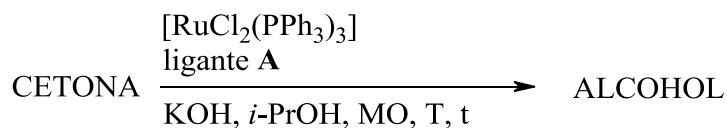
Por otro lado, se evaluó la naturaleza del fragmento aromático, para lo cual se emplearon diferentes metilcetonas con heterociclos como sustituyente, así como acetilferroceno. Los resultados se muestran en la gráfica 11. Como era de esperarse los heterociclos donadores de electrones provocan que la reacción no sea tan eficiente, obteniendo el mejor resultado cuando el sustituyente es fenilo.

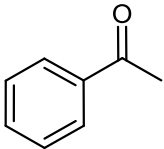
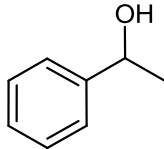
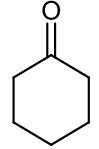
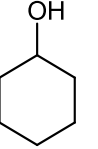
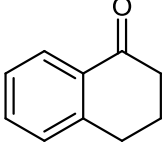
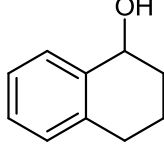
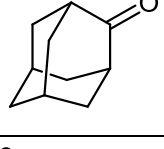
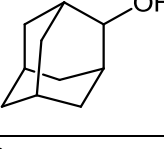
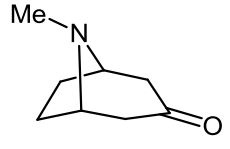
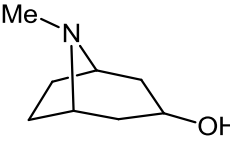


Gráfica 11. Efecto de la naturaleza del fragmento aromático en la reacción de hidrogenación por transferencia en microondas. Condiciones de reacción en MO: acetilo, 5 % mol de KOH, *i*-PrOH, 100 °C, 60 mins, 0.5 % mol de $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y 0.5 % mol del ligante A. Conversión calculada con el espectro de RMN de ^1H .

Se decidió continuar con la generalización de la reacción catalítica de hidrogenación por transferencia para lo que se realizaron experimentos con diferentes cetona cíclicas. Los resultados se encuentran en la tabla 2 y muestran que la reacción se lleva a cabo de forma eficiente en cetonas cíclicas y en la acetofenona. En las cetonas cíclicas probadas, al aumentar el impedimento estérico la reacción se ve desfavorecida.

Tabla 2. Hidrogenación de diferentes cetonas



CETONA	ALCOHOL	Conversión (%)
	(10) 	91
	(23) 	100
	(24) 	73
	(25) 	100
	(26) 	90

Condiciones de la reacción hidrogenación, 100% mol de cetona, 5 % mol de KOH, *i*-PrOH, 100 °C, 60 mins, 0.5 % mol de [RuCl₂(PPh₃)₃] y 0.5 % mol del ligante A. Conversión calculada con el espectro de RMN de ¹H.

En resumen, en este trabajo se realizó la hidrogenación por transferencia mediante el método clásico y usando la radiación de MO, se realizó un estudio catalítico que incluyó la variación de la especie básica, el disolvente, la temperatura, el tiempo, la carga del catalizador y también se comparó la hidrogenación por transferencia promovida por microondas utilizando 5 diferentes ligantes, 2 de base pirrólica, 2 de base ferrocénica y uno

comercial, el [(*R*)-BINAP], probando que el ligante **A** con esqueleto estructural pirrólico y un fragmento difenilfosfina es superior en la reacción. Por otro lado, se demuestra que la hidrogenación es posible en cetonas con grupos electroattractores y electrodonadores, y como parte de la generalización de la reacción también se varió la naturaleza del fragmento y se aplicó la hidrogenación por transferencia en cetonas cíclicas, observándose que la hidrogenación se lleva a cabo en buenos rendimientos independientemente de si es una cetona cíclica o la acetofenona.

Capítulo 6 Conclusión.

Se sintetizaron los ligantes bidentados (**A**, **B**, **C** y **D**) y se utilizaron en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia. También se realizó una comparación con el [(*R*)-BINAP]. Dando mejores resultados el Ligante **A** (con base pirrólica) en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia.

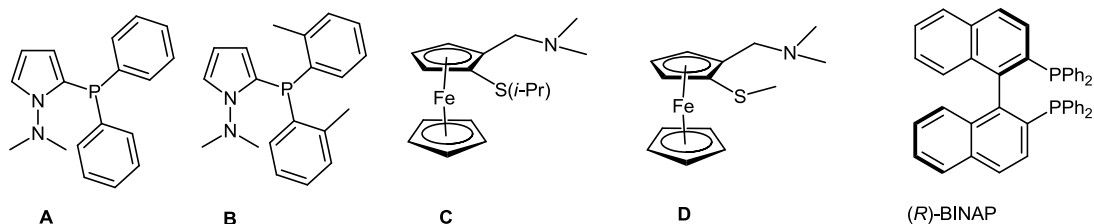


Figura 12. Ligantes utilizados.

Se realizó exitosamente la hidrogenación catalítica por transferencia, de la acetofenona obteniéndose el 1-feniletanol, usando como medio de activación el método térmico convencional (clásico) y la radiación de microondas. Es importante resaltar que en la reacción con microondas no es necesaria una preactivación del precursor catalítico. En base en los valores de TOF de los ligantes utilizados (ligante **A** = 1.88×10^2 , ligantes ferrocénicos < 10 y ligante comercial < 1) se concluye que es superior el método de irradiación de microondas sobre el térmico convencional (clásico).

Para la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia se determinaron las condiciones de reacción ideales mediante un estudio catalítico de la reacción en MO. Al respecto de los efectos estudiados se concluye que: Tanto la base como la fuente de hidruro es determinante en la reacción de hidrogenación catalítica por transferencia, pues aportan las condiciones necesarias para que se consiga la especie catalíticamente activa, $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_2(\mathbf{A})]$. Por otro lado observamos que la reacción de hidrogenación es extremadamente sensible a la temperatura. Las condiciones óptimas encontradas son: 1 equivalente de acetofenona, 5 % mol de KOH, 3 mL de *i*-PrOH, una temperatura de 100° C, un tiempo de 60 minutos, 0.5 % mol del precursor catalítico $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ y 0.5% mol del ligante **A**.

Se demostró que la conversión en una reacción de hidrogenación catalítica por transferencia depende fuertemente de la densidad electrónica que existe en el carbonilo de la cetona (C=O) del sustrato a hidrogenar, de esta forma si la cetona posee GEA la reacción de reducción se lleva a cabo más eficientemente.

La hidrogenación catalítica por transferencia con el sistema estudiado en esta tesis, se lleva a cabo de forma más eficiente en las cetonas con menor demanda estérica.

Capítulo 7 Sección experimental.

7.1 Materiales

Los disolventes y los demás reactivos utilizados en este trabajo son marca Aldrich y se utilizaron sin un tratamiento posterior al adquirirlos.

Para la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofólios Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor como fase estacionaria. La fase móvil que se utilizó fue una mezcla de hexano y acetato de etilo en diferentes proporciones, de acuerdo a la polaridad esperada de los compuestos. Como revelador se empleó una solución de vainillina y vapores de yodo.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria, alúmina neutra o gel de sílice (malla 70–230) y como fase móvil un gradiente de hexano y acetato de etilo.

Para medir cada punto de fusión se emplea un aparato MEL-TEMP II y los valores reportados en este trabajo no se encuentran corregidos.

Para la caracterización de todos los compuestos obtenidos se utilizó un equipo de Bruker Avance 300 MHz para la RMN de ^1H y ^{13}C , empleando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón y los espectros se obtuvieron usando TMS como referencia interna.

La espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando las técnicas de impacto electrónico (IE) a un potencial de ionización de 70 eV, esta técnica permite identificar el ion molecular (M^+) que es un ion radical y la técnica de bombardeo rápido de electrones (FAB) en la que se obtiene el ion ($\text{M}+1$). En ambas técnicas, EI y FAB, según la especie obtenida se calcula el peso molecular de la muestra, la fragmentación da lugar a un gran número de iones que se llaman iones descendientes.

El equipo que se utiliza para obtener los espectros de infrarrojo es un Perkin - Elmer 283B con pastilla de bromuro de potasio.

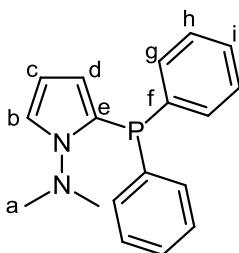
7.2 Métodos

7.2.1 Síntesis y caracterización espectroscópica de los ligantes A, B, C y D

Síntesis de los ligantes A (1-(*N,N*-dimetilamino)-2-difenilfosfanilpirrol) y B (1-(*N,N*-dimetilamino)-2-di-*o*-tolil-fosfanilpirrol)

La síntesis se realizó según se indica en la referencia 77. En un matraz bola se adiciona 1 equivalente del 1-(*N,N*-dimetilamino)pirrol (**1**) en THF anhidro, a esta disolución se le agrega lentamente 1 equivalente de *n*-BuLi (2.5 M), este paso se realiza a -78 °C, en agitación constante y bajo atmósfera de nitrógeno para formar el 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-litiopirrol (**2**). Se adiciona una solución de un equivalente de la halofosfina, R₂PCl (R= Ph, *o*-Tol), correspondiente en 30 mL de THF a 0°C y se deja reaccionar durante dos horas a temperatura ambiente, esta reacción es seguida por cromatografía de capa fina. Pasado el tiempo de reacción, se evapora el disolvente, formándose un precipitado. La purificación de los ligantes A y B se realiza por la técnica de cromatografía en columna usando como fase estacionaria gel de sílice y como fase eluyente una mezcla de hexano acetato (90:10).

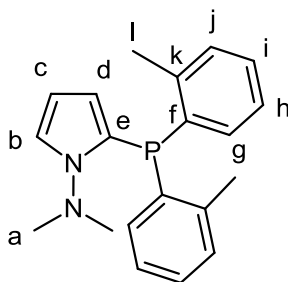
Caracterización espectroscópica del 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-difenilfosfanilpirrol (ligante A)



A. C₁₈H₁₉N₂P. Sólido color blanco, p.f. 106-108 °C. IR ν_{\max} (KBr o película) / cm⁻¹. 3090, 3059 (=C-H), 2960 (-C-H), 2000 -1600 (C=C). EMIE: *m/z* (% ar) 294 (22) M⁺, 251 (100) [C₁₆H₁₄NP]⁺, 250 (62) [C₁₆H₁₃NP]⁺, 174 (37) [C₁₀H₉NP]⁺, 143 (31) [C₁₀H₉N]⁺, 77 (5) [C₆H₅]⁺. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.65 (*s*, 6H, H_a); 5.59 (*dd*, 1H, H_c, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 1.5$ Hz); 6.18 (*t*, 1H, H_d, $J_{\text{H-H}} = 3.3$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 3.3$ Hz); 7.15 (*s*, 1H, H_b); 7.30 (*s*, 10H, H_g, H_h, H_i). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 47.8 (C_a); 108.3 (C_c); 113.2 (C_d); 116.5 (C_b); 128.2 (*dd*, C_h, $J_{\text{C-C}} = 6.9$ Hz); 128.3 (C_i); 133.5 (*d*, C_f, $J_{\text{C-P}} = 18.9$ Hz); 133.8 (*d*, C_g, $J_{\text{C-C}} = 20$ Hz); 137.6 (*d*, C_e, $J_{\text{C-P}} = 8.6$ Hz). RMN ³¹P (50 MHz, CDCl₃, ppm): -29.9

(2-(difenilfosfanil)-pirrol). **Análisis Elemental (C₁₈H₁₉N₂P)**: Experimental: %C 73.70, %H 6.69, %N 9.56. Calculado: %C 73.45, %H 6.50, %N 9.51.

Caracterización espectroscópica del 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-di-*o*-tolil-fosfanilpirrol (ligante **B**)



B. C₂₀H₂₃N₂P. Sólido color blanco, p.f. 86-88 °C. **IR** ν_{\max} (KBr o película)/ cm⁻¹). 3048 (=C-H), 2957 (-C-H), 2000-1600 (C=C); **EMIE: m/z (% ar)** 322 (34) M⁺, 279 (100) [C₁₈H₁₈NP]⁺, 264 (31) [C₁₇H₁₅NP]⁺, 197 (42) [C₁₃H₁₀P]⁺. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm)**: δ 2.40 (*d*, 6H, H_l, $J_{\text{H-P}} = 1.56$ Hz); 2.74 (*s*, 6H, H_a); 5.48 (*dd*, 1H, H_c, $J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz); 6.18 (*ddd*, 1H, H_d, $J_{\text{H-H}} = 0.6$ Hz); 6.80 (*dd*, 2H, H_j, $J_{\text{H-H}} = 1.5$ Hz); 7.07 (*t*, 2H, H_h); 7.19 (*dd*, 4H, H_g, H_b); 7.22 (*d*, 1H, H_i, $J = 1.5$ Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm)**: 21.1 (*d*, C_l, $J_{\text{C-P}} = 21.5$ Hz); 48 (C_a); 108.4 (C_e); 114.3 (C_d); 116.6 (C_b); 125.8 (C_h); 128.3 (C_i); 129.9 (*d*, C_g, $J_{\text{C-P}} = 4.7$ Hz); 132.9 (C_e); 135.8 (*d*, C_k, $J = 8.7$ Hz); 142 (*d*, C_f, $J_{\text{C-P}} = 26.3$ Hz). **RMN ³¹P (50 MHz, CDCl₃, ppm)**: -45.69 (2-(di-*o*-tolilfosfanil)pirrol). **Análisis Elemental (C₂₀H₂₃N₂P)**: Experimental: %C 76.85, %H 7.10, %N 8.80. Calculado: %C 74.51, %H 7.19, %N 8.69.

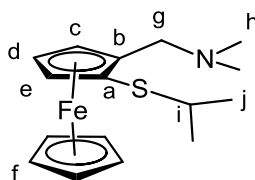
Síntesis de los ligantes **C** (1-(*N,N*-dimetilamino)-2-isopropiltiolmetilferroceno) y **D** (1-(*N,N*-dimetilamino)-2-metiltiolmetilferroceno)

La síntesis de los ligantes, **C** y **D**, no se modifica respecto a la referencia 81.

Se coloca 1 equivalente (2.5 mmol) de una solución de (**5**) 1-(*N,N*-dimetilamino)metilferroceno en dietil éter anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno, la solución se enfría a -78 °C, después se agregan lentamente 1.2 equivalentes (3mmol) de *t*-butil litio en una solución de pentano 1.7 M y se forma (**6**) 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-litiometilferroceno. La mezcla se calienta gradualmente a

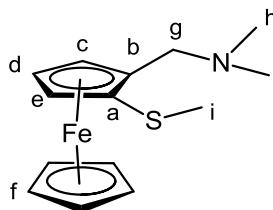
temperatura ambiente, posteriormente la temperatura de la reacción se disminuye a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se le anade 1 equivalente (2 mmol) del correspondiente disulfuro de alquilo. La solución permanece en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, primero ocurre un tratamiento de los productos 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-isopriltiolmetilferroceno (Ligante **C**) y el 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-metiltiolmetilferroceno (Ligante **D**) con una solución saturada de NaHCO_3 , se purifica por la técnica de cromatografía en columna en la cual se selecciona como fase estacionaria gel de sílice y como fase eluyente una mezcla de hexano acetato.

Caracterización espectroscópica del 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-isopriltiolmetilferroceno (ligante **C**)



C. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FeNS}$. Líquido. **IR** ν_{max} (KBr o película)/ cm^{-1} . 2748 (C-N), 1369 (C-H), 627 (C-S). **EMIE:** m/z (% ar) 317 (100) $[\text{M}+1]^+$, 316 (15) M^+ , 272 (37) $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeS}]^+$, 198 (5) $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Fe}]^+$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.18 (*dd*, 6H, H_j , $J_{\text{H-H}} = 6.6\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 6.6\text{ Hz}$); 2.19 (*s*, 6H, H_h); 3.02 (*q*, 1H, H_i); 3.40 (*dd*, 2H, H_g , $J_{\text{H-H}} = 6.45\text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 6.45\text{ Hz}$); 4.09 (*s*, 5H, H_f); 4.18 (*s*, 1H, H_d); 4.33 (*d*, 2H, H_c , H_e , $J_{\text{H-H}} = 6.6\text{ Hz}$). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3 , ppm): 22.9 y 23.3 (C_j); 39.6 (C_i); 45.4 (C_h); 57.4 (C_g); 67.8 (C_d); 70.1 (C_f); 70.9 (C_e); 75.2 (C_c); 79.0 (C_a); 88.1 (C_b).

Caracterización espectroscópica del 1-(*N,N*-dimetilamino)-2-metiltiolmetilferroceno (ligante **D**)



D. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FeNS}$. Sólido anaranjado, p.f. $289\text{ }^{\circ}\text{C}$. **IR** ν_{max} (KBr o película)/ cm^{-1} . 3078 (C-H), 2854 (C-SCH₃), 2771 (NMe₂), 1421 (C-N). **EMFAB:** m/z (% ar) 289 (27) $[\text{M}+1]^+$; 245 (10) $[\text{M}+1-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$, 105 (40) $[\text{M}+1-\text{C}_4\text{H}_{11}\text{NS}]^+$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3 , ppm):

δ 2.21 (s, 6H, H_h); 2.27 (s, 3H, H_i); 3.41 (dd, 2H, H_g, $J_{\text{H-H}} = 6.3 \text{ Hz}$ $J_{\text{H-H}} = 6.3 \text{ Hz}$); 4.10 (s, 5H, H_f); 4.15 (s, 1H, H_d); 4.31 (s, 2H, H_c, H_e). **RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl₃, ppm):** 20.3 (C_i); 45.2 (C_h); 57.2 (C_g); 67.6 (C_d); 69.9 (C_f); 70.6 (C_e); 71.7 (C_c); 83.8 (C_a); 86.2 (C_b).

7.2.2 Hidrogenación catalítica por transferencia

7.2.2.1 Hidrogenación catalítica por transferencia mediante el método clásico

Se coloca a reflujo 0.5% mol del precursor catalítico [RuCl₂(PPh₃)₃], 0.5% mol de ligante **A**, 25% mol de KOH y 3 mL de *i*-propanol durante 2 horas. Al transcurrir este tiempo se agrega 1 equivalente de acetofenona y se continúa a reflujo 15 horas más. Una vez transcurrido el tiempo se lleva a cabo el trabajo de la reacción que consiste en una filtración por una columna con una capa delgada de alúmina y celita.

7.2.2.2 Hidrogenación catalítica por transferencia mediante microondas (MO)

*Hidrogenación catalítica por transferencia mediante MO previa activación del catalizador.

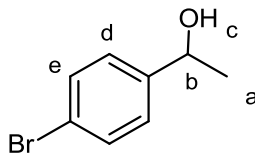
Para la preactivación se coloca en un tubo de reacción para microondas 0.5% mol del precursor catalítico [RuCl₂(PPh₃)₃], 0.5% mol de ligante **A**, 5% mol de KOH además se agregan 3 mL de isopropanol. Se pone a reaccionar en el microondas a una temperatura de 100 ° C por un lapso de 5 minutos.

Después de transcurrido este tiempo se añade 1 equivalente de acetofenona y se deja reaccionar en el microondas por 55 minutos más, después se trabaja la reacción filtrándola por una columna con una capa delgada de alúmina y celita.

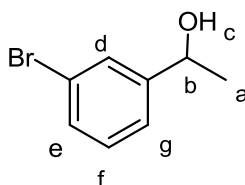
*Hidrogenación catalítica por transferencia mediante MO sin preactivación del catalizador.

Se coloca en un tubo de reacción para microondas 0.5 % mol del precursor catalítico [RuCl₂(PPh₃)₃], 0.5 % mol del ligante, 5 % mol de KOH, además se agregan 3 mL de *i*-propanol, después se añade 1 equivalente de la acetofenona correspondiente y se pone a reaccionar en el microondas durante 60 minutos a una temperatura de 100°C. Después se trabaja la reacción filtrándola por una columna con una capa delgada de alúmina y celita.

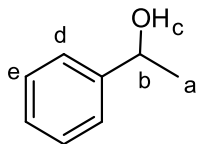
7.2.3 Caracterización espectroscópica de los productos obtenidos



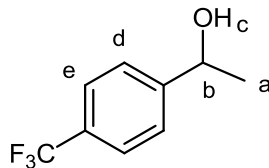
8. C_8H_9BrO : 1-(4-bromofenil)etanol, 95 %, líquido anaranjado. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.40 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 3.20 (*s*, 1H, H_c); 4.78 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 6.3$ Hz, $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 7.20 (*d*, 2H, H_d , $J_{H-H} = 7.8$ Hz); 7.42 (*d*, 2H, H_e , $J_{H-H} = 8.1$ Hz).



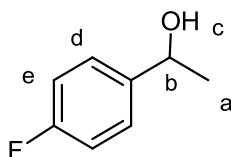
9. C_8H_9BrO : 1-(3-bromofenil)etanol, 94 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.36 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 3.75 (*s*, 1H, H_c); 4.71 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.0$ Hz, $J_{H-H} = 3.0$ Hz); 7.16 (*t*, 1H, H_f); 7.17 (*d*, 1H, H_g); 7.20 (*d*, 1H, H_e); 7.25 (*s*, 1H, H_d).



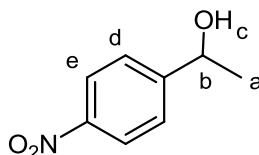
10. $C_8H_{10}O$: 1-feniletanol, 91 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.43 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 2.52 (*s*, 1H, H_c); 4.80 (*c*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.15$ Hz, $J_{H-H} = 3.15$ Hz); 7.27 (*m*, 5H, H_d , H_e).



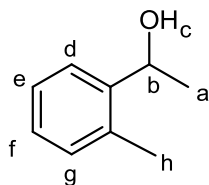
11. $C_9H_9F_3O$: 1-(4-trifluorometilfenil)etanol, 95 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.47 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.6$ Hz); 3.60 (*s*, 1H, H_c); 4.90 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.0$ Hz, $J_{H-H} = 3.0$ Hz); 7.45 (*d*, 2H, H_d , $J_{H-H} = 3.0$ Hz); 7.56 (*d*, 2H, H_e , $J_{H-H} = 3.0$ Hz).



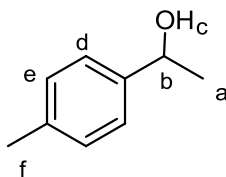
12. C_8H_9FO : 1-(4-fluorofenil)etanol, 78 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 1.44 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 3.60 (*s*, 1H, H_c); 4.83 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.15$ Hz, $J_{H-H} = 3.15$ Hz); 7.13 (*d*, 2H, H_e , $J_{H-H} = 8.4$ Hz); 7.30 (*d*, 2H, H_d , $J_{H-H} = 5.4$ Hz).



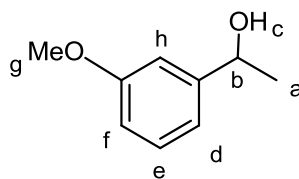
13. $C_8H_9NO_3$: 1-(4-nitrofenil)etanol, 69 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 0.96 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.6$ Hz); 2.90 (*s*, 1H, H_c); 4.13 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.45$ Hz, $J_{H-H} = 3.6$ Hz); 8.11 (*dd*, 2H, H_d , H_e , $J_{H-H} = 4.35$ Hz, $J_{H-H} = 4.35$ Hz).



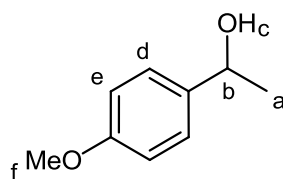
14. $C_9H_{12}O$: 1-(2-metilfenil)etanol, 51 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 1.39 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.3$ Hz, $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 2.29 (*s*, 3H, H_h); 3.63 (*s*, 1H, H_c); 5.03 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.0$ Hz, $J_{H-H} = 3.0$ Hz); 7.11 (*t*, 1H, H_e); 7.15 (*d*, 1H, H_d); 7.18 (*t*, 1H, H_f); 7.47 (*d*, 1H, H_g).



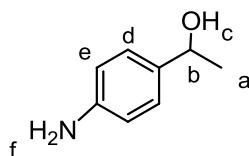
15. $C_9H_{12}O$: 1-(4-metilfenil)etanol, 67 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 1.44 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 1.5$ Hz); 2.31 (*s*, 3H, H_f); 3.70 (*s*, 1H, H_c); 4.81 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 2.7$ Hz, $J_{H-H} = 2.7$ Hz); 7.11 (*d*, 2H, H_e , $J_{H-H} = 3.3$ Hz); 7.23 (*d*, 2H, H_d , $J_{H-H} = 1.8$ Hz).



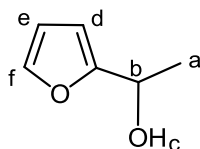
16. $C_9H_{12}O_2$: 1-(3-metoxifenil)etanol, 74 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.43 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 1.5$ Hz); 3.43 (*s*, 1H, H_c); 3.74 (*d*, 1H, H_g , $J_{H-H} = 3.6$ Hz); 4.76 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 1.5$ Hz, $J_{H-H} = 1.5$ Hz); 7.05 (*dd*, 2H, H_d , H_f); 7.08 (*m*, 1H, H_h) 7.29 (*t*, 1H, H_e).



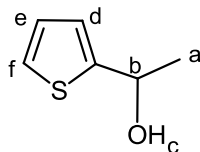
17. $C_9H_{12}O_2$: 1-(4-metoxifenil)etanol, 62 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.46 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.6$ Hz); 3.76 (*s*, 1H, H_c); 3.83 (*s*, 3H, H_f); 4.84 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.15$ Hz, $J_{H-H} = 3.15$ Hz); 6.92 (*d*, 2H, H_e); 7.28 (*d*, 2H, H_d).



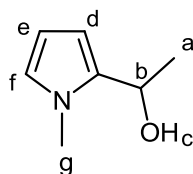
18. $C_8H_{11}NO$: 1-(4-aminofenil)etanol, 30 %, sólido. Punto de fusión= 92-94°C. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.46 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.9$ Hz); 3.66 (*s*, 1H, H_c); 4.50 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 2.1$ Hz, $J_{H-H} = 3.3$ Hz); 6.66 (*d*, 2H, H_e , $J_{H-H} = 8.4$ Hz); 6.47 (*s*, 2H, H_f); 7.76 (*d*, 2H, H_d , $J_{H-H} = 8.4$ Hz).



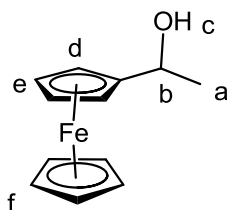
19. $C_6H_8O_2$: 1-(furan-2-il)etanol, 29 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.54 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.6$ Hz); 4.1 (*s*, 1H, H_c); 4.89 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 3.73$ Hz, $J_{H-H} = 3.75$ Hz); 6.55 (*d*, 1H, H_d); 7.18 (*t*, 1H, H_e); 7.47 (*d*, 1H, H_f).



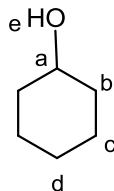
20. C_6H_8SO : 1-(tiofen-2-il)etanol, 21 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.57 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 4.2$ Hz); 3.72 (*s*, 1H, H_c); 5.12 (*dd*, 1H, H_b , $J_{H-H} = 2.7$ Hz, $J_{H-H} = 2.9$ Hz); 7.17 (*d*, 1H, H_d); 7.31 (*d*, 1H, H_e); 7.61 (*d*, 1H, H_f , $J_{H-H} = 3.9$ Hz).



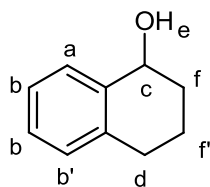
21. $C_7H_{11}NO$: 2-(2-hidroxietyl)-*N*-metil-1*H*-pirrol, 9 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.58 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.6$ Hz); 3.67 (*s*, 1H, H_c); 3.90 (*s*, 3H, H_g); 4.85 (*dd*, 1H, H_b); 6.10 (*d*, 1H, H_d); 6.77 (*t*, 1H, H_e); 6.92 (*d*, 1H, H_f , $J_{H-H} = 2.4$ Hz).



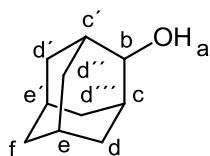
22. $C_{12}H_{15}FeO$: 1-ferroceniletanol, 13 %, sólido anaranjado. Punto de fusión = 62 – 74 ° C. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.22 (*d*, 3H, H_a , $J_{H-H} = 6.3$ Hz); 2.40 (*s*, 1H, H_c); 4.19 (*dd*, 1H, H_b); 4.77 (*d*, 2H, H_d); 5.30 (*t*, 2H, H_e); 4.50 (*t*, 5H, H_f).



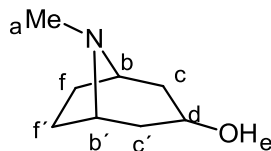
23. $C_6H_{12}O$: ciclohexanol, 100 %, líquido obscuro. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.20 (*d*, 4H, H_c , $J_{H-H} = 6.0$ Hz); 1.60 (*m*, 5H, H_b , H_d); 3.16 (*m*, 1H, H_a); 3.85 (*s*, 1H, H_e).



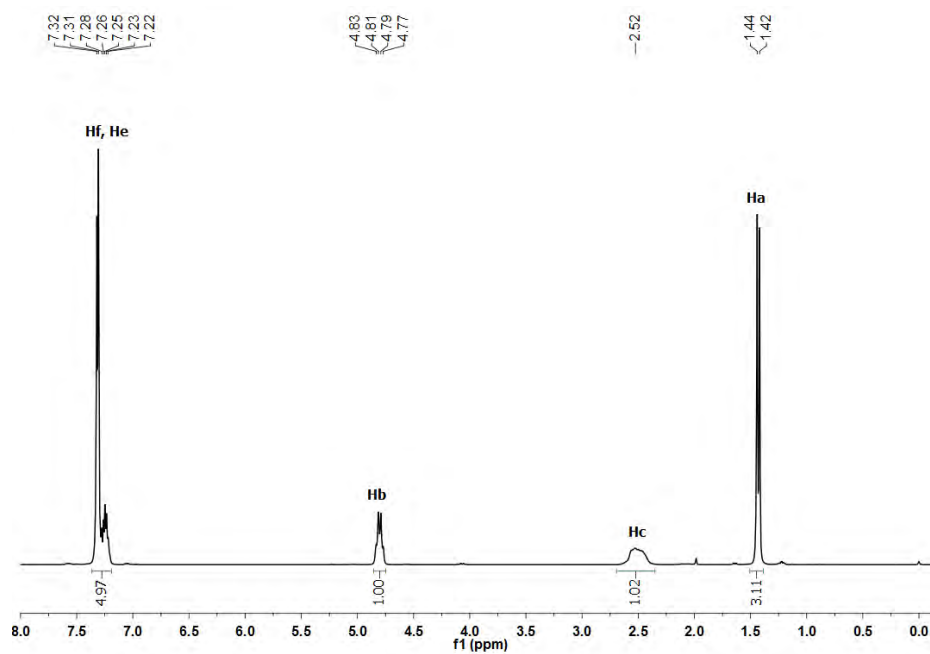
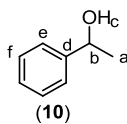
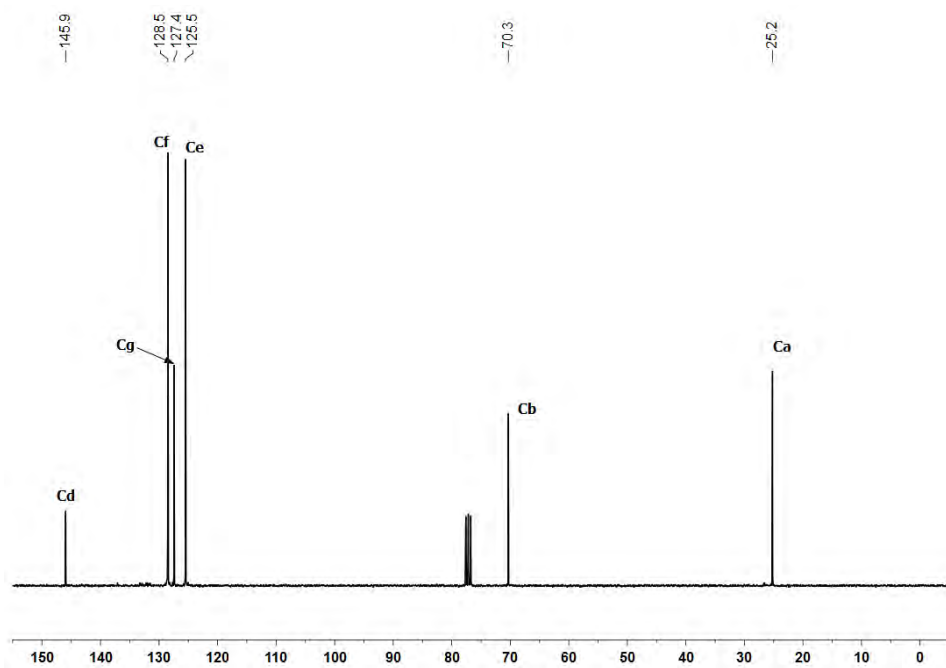
24. $C_{10}H_{12}O$: 1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-1-ol, 73%, líquido. **RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 2.06 (*d*, 2H, H_f); 2.08 (*d*, 2H, H_f); 2.10 (*d*, 1H, H_e , $J=6.3$ Hz); 2.72 (*c*, 2H, H_d); 4.75 (*t*, 1H, H_c); 7.23 (*d*, 1H, $H_{b'}$, $J=7.8$ Hz); 7.26 (*t*, 2H, H_b); 7.30 (*d*, 1H, H_a , $J=6$ Hz).



25. $C_{10}H_{16}O$: Adamantan-2-ol, 100 %, sólido amarillo. Punto de fusión = 214-220 °C. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.76 (*c*, 8H, H_d , $H_{d'}$, $H_{d''}$ y $H_{d'''}$); 1.79 (*c*, 2H, H_f); 1.87 (*m*, 2H, H_e y $H_{e'}$); 1.95 (*c*, 2H, H_c y $H_{c'}$); 3.49 (*t*, 1H, H_b); 3.87 (*d*, 1H, H_a).



26. $C_8H_{15}NO$: Tropinol, 90 %, sólido, punto de fusión = 96 – 98 ° C. **RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm)**: δ 1.41 (*t*, 4H, H_f y $H_{f'}$, $J_{H-H}=1.50$ Hz, $J_{H-H}=1.50$ Hz); 1.51 (*t*, 4H, H_c); 2.23 (*s*, 3H, H_a); 2.18 (*m*, 2H, H_b y $H_{b'}$); 3.18 (*t*, 1H, H_d); 4.01 (*s*, 1H, H_e).

Anexo. Espectros del 1-feniletanol de RMN de ^1H y de RMN de ^{13}C Figura 13. Espectro del 1-feniletanol (10) de RMN de ^1H en CDCl_3 .Figura 14. Espectro del 1-feniletanol (10) de RMN de ^{13}C en CDCl_3 .