

00582

16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

POSGRADO EN CIENCIAS QUIMICAS

AMIDOCARBONILACION DE SUSTRATOS INSATURADOS  
HACIA LA SISNTESIS DE N-ACETIL- $\alpha$ -AMINOACIDOS;  
ESTUDIO DEL SISTEMAS PRECURSOR DE DICOBALTO  
OCTACARBONILO MODIFICADO CON LIGANTES  
ESTIBINICOS.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS**  
P R E S E N T A ;  
**M. en C. ROSA MARIA GOMEZ ESPINOSA**

DIRECTOR: DR. ARMANDO CABRERA ORTIZ

MEXICO, D. F.

2002



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.



OF.CPCQ.26/02

**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**

**Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado**

**Presente**

Me es grato informarle que la alumna **ROSA MARÍA GÓMEZ ESPINOSA**, con número de cuenta 96812671 y expediente 5961192, presentará su examen para optar por el grado de Doctor en Ciencias Químicas, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "Amidocarbonilación de sustratos insaturados hacia la síntesis de N-acetil-  $\alpha$ -aminoácidos: Estudio del sistema precursor dicobalto octacarbonilo modificado con ligantes estibínicos", ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Ricardo Gómez Romero	UAM
Primer vocal	Dr. Raymundo Cruz Almanza	Instituto de Química, UNAM
Segundo vocal	Dr. Hugo Torrens Miquel	Facultad de Química, UNAM
Tercer vocal	Dr. José Francisco Delgado Reyes	ENCB, IPN
Secretario	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. Jesús Valdés Martínez	Instituto de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES-Cuautitlán

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D.F. a 11 de enero de 2002.



**DR. RAYMUNDO CEA OLIVARES**  
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Interesado  
Expediente  
Sección Escolar de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química

# DEDICATORIAS

Porque yo soy tu Dios  
quien te sostiene de tu  
mano derecha y te dice  
no temas, yo te ayudo  
en todo lo que emprendas

Isaias 41:13

A tí Fer, por tu apoyo incondicional  
y por el gran amor que nos une.

Papí y Mamí, estoy agradecida por el gran  
ejemplo de lucha y esfuerzo, que me han dado.

A mis hermanos Enrique e Isabel, Luis, Martha y Alfredo,  
Sandra y Antonio, por su gran apoyo y cariño  
que siempre tendré presente.

A la familia Cortés Guzmán, por su gran apoyo y hospitalidad.

Con cariño especial para mis pequeños traviesos;  
Lirio Isabel, Luis Fernando, J. Antonio, L. Enrique,  
Marthita Lizeth y a la bella Alexandrita.

# AGRADECIMIENTOS

\*Al Dr. Armando Cabrera Ortíz, por la dirección de esta tesis, por su paciencia, su amistad, su apoyo incondicional y sus consejos, que siempre me ayudaron.

\*Al Dr Pankaj Sharma, por su asesoría y aportaciones realizadas a este trabajo, así como por la amistad que me brinda, él y su familia.

\*A los miembros del Jurado por sus valiosos y acertados comentarios.

\*A todos y cada uno de los integrantes del laboratorio de Inorganica 2 del Instituto de Química, donde se realizó esta tesis, Dr. Ronan, Laurita, Adela, Vale, Lucy, Dante, Gina, César, Octavio, Alejandra, Ernestina, Dr. Arias, etc., por su amistad.

\*A mis amigos; Raúl, Oscar, Mony, J. Luis, Marisol, Karina, Lucero, Vicky, Chely, Liz y Montse.

\*A la Universidad Nacional Autónoma de México, donde realice mis estudios de Maestría y Doctorado.

\*Al Instituto de Química por el apoyo y financiamiento brindado en la realización de esta tesis.

\*A todo el personal del Instituto de Química, en especial a Elenita, Carmen, Raquel. Al M. en C. Javier Pérez Flores, por la gran ayuda que me brindo y por su amistad, también agradezco al Ingeniero Luis Velasco, a la M. en C. Carmen Marquéz, Hector Rios, Isabel Chávez y a Rocio Patiño, por su apoyo técnico.

\*Al CONACyT por la beca de doctorado otorgada para la realización de este trabajo.

# INDICE

Abreviaturas .....	1
Resumen .....	3
Abstract .....	5
Introducción .....	7
Objetivos .....	13
<b>Capítulo 1. Antecedentes</b> .....	<b>14</b>
1 Catálisis Homogénea .....	14
1.1 Octacarbonilo de dicobalto .....	16
1.2 Hidruro de tetracarbonil cobalto .....	17
1.3 Interacción del complejo metal-ligante .....	18
1.4 Hidroformilación de olefinas .....	20
1.4.1 Usando ligantes fosfínicos .....	22
1.4.2 Usando ligantes estibínicos .....	23
1.4.2.1 Ligantes estibínicos .....	23
1.5 Amidocarbonilación .....	24
1.5.1 Reportes mecanísticos .....	28
1.6 Ligantes estibínicos asimétricos .....	31
1.7 Ligantes hidrosolubles .....	33
<b>Capítulo 2. Resultados y discusión</b> .....	<b>36</b>
2.1 Síntesis de ligantes estibínicos .....	36
2.2 Amidocarbonilación (condiciones óptimas de la reacción) .....	38
2.2.1 Efecto de la presión .....	39
2.2.2 Efecto de la concentración de Acetamida .....	40
2.2.3 Efecto de la concentración de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .....	41

2.2.4 Efecto de la concentración de gas de síntesis .....	44
2.3 Amidocarbonilación (ruta a y b) .....	45
2.4 Amidocarbonilación con diferentes sustratos insaturados .....	46
2.4.1 Ciclohexeno, ruta a .....	47
2.4.2 Ciclohexeno, ruta b .....	47
2.4.3 1-Penteno .....	49
2.4.4 1-Hexeno .....	52
2.4.5 2-Metil-1-buteno .....	54
2.4.6 Cicloocteno .....	56
2.4.7 Alcoholes alílicos .....	57
2.5 Interacción del precursor catalítico con el ligante estibínico .....	59
2.6 Amidocarbonilación utilizando los diferentes ligantes estibínicos .....	62
2.6.1 Ciclohexeno, ruta a .....	62
2.6.2 Ciclohexeno, ruta b .....	63
2.7 Selectividad de los ligantes estibínicos en amidocarbonilación .....	66
2.7.1 1-Penteno, ruta b .....	66
2.8 Amidocarbonilación utilizando ligantes estibínicos asimétricos .....	68
2.8.1 Síntesis de ligantes estibínicos asimétricos .....	68
2.8.2 Aplicación en amidocarbonilación .....	71
2.9 Ligantes Hidrosolubles .....	73
2.9.1 Síntesis de ligante estibínico hidrosoluble .....	73
2.9.2 Aplicación en amidocarbonilación .....	76
Conclusiones .....	80
<b>Capítulo 3. Parte Experimental</b> .....	<b>82</b>
3.1 Material y equipo .....	82
3.2 Preparación de ligantes estibínicos con fórmula (SbR <sub>3</sub> ) .....	85
3.2.1 Tri( <i>o</i> -tolil)estibína .....	85
3.2.2 Tri( <i>p</i> -tolil)estibína .....	86

3.2.3 Tri( <i>p</i> -fluorofenil)estibina .....	86
3.2.4 Tri(2,4,6-mesitil)estibina .....	87
3.3. Preparación de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos .....	88
3.3.1 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina .....	88
3.3.1.1 Amidocarbonilación directa, ruta a .....	88
3.3.1.2 Amidocarbonilación abierta, ruta b .....	89
3.3.2 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina .....	90
3.3.3 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -hexilglicina .....	92
3.3.4 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina .....	93
3.3.5 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina .....	94
3.3.6 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -etilglicina .....	95
3.4 Interacción precursor catalítico-ligante estibínico .....	96
3.5 Preparación de ligantes estibínicos asimétricos .....	97
3.5.1 Bis(1-feniletinil)fenilestibina .....	97
3.5.2 Fenil(1-fenietinil)mesitilestibina .....	98
3.5.3 Fenil(2-tienil)mesitilestibina .....	99
3.6 Preparación de ligante estibínico hidrosoluble .....	100
3.6.1 Sulfonación de trifenilestibina .....	100
3.6.2 Aplicación del ligante hidrosoluble, diferentes sustratos insaturados .....	101
Apéndice A N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos	
Apéndice A-1 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina .....	103
Apéndice A-2 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina .....	105
Apéndice A-2.4 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -pentilimina .....	107
Apéndice A-3 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -hexilglicina .....	108
Apéndice A-4 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina .....	111
Apéndice A-5 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina .....	114
Apéndice A-6 Espectros del compuesto N-acetil- $\alpha$ -etilglicina .....	116



Apéndice B Espectro de IR metal-ligante.	
Apéndice B-1 Espectro de IR de octacarbonilo de dicobalto .....	119
Apéndice B-2 Espectro de IR de $\text{Co}_2(\text{CO})_4$ -tri(o-tolil)estibina .....	120
Apéndice C Ligantes estibínicos asimétricos	
Apéndice C-1 Espectros del compuesto bis(1-feniletinil)fenilestibina .....	121
Apéndice C-2 Espectros del compuesto fenil(1-feniletinil)mesitilestibina .....	124
Apéndice C-3 Espectros del compuesto fenil(2-tienil)mesitilestibina .....	126
Apéndice D Ligante estibínico hidrosoluble.	
Apéndice D-1 Espectros de tris(3,5-bencen disulfonato de sodio)estibina .....	128
Apéndice D-2 Espectro de tris(3,5-bencen disulfonato de sodio)estibina .....	130
Publicación del trabajo de esta tesis.	
Referencias .....	131

---

## ABREVIATURAS

IR. Infrarrojo.

v. frecuencia.

$\text{cm}^{-1}$ . Inverso de centímetros.

f. fuerte.

m. medio.

h. hombro.

RMN-<sup>1</sup>H. Resonancia magnética nuclear de protón.

RMN-<sup>13</sup>C. Resonancia magnética nuclear de carbono trece.

ppm. partes por millón.

$\delta$ . desplazamiento químico

s. señal simple

d. señal doble

t. señal triple

c. señal cuádruple

m. señal múltiple

dd. señal doble de doble

td. señal triple dobleteada

EM. Espectrometría de masas

---

m/z. relación masa-carga

IE. Impacto electrónico

FAB. Bombardeo rápido de átomos

CFV-EM. Cromatografía en fase vapor acoplado a espectrometría de masas.

CFV. Cromatografía de Gases.

pf. Punto de fusión.

THF. Tetrahidrofurano

Éter. Et<sub>2</sub>O

*p*-TTS. Tri(*p*-tolil)estibina.

*o*-TTS. Tri(*o*-tolil)estibina.

*p*-TFPS. Tri(*p*-fluorofenil)estibina.

n. compuesto lineal.

i. compuesto ramificado.

---

## RESUMEN

Se estudio la influencia de los diferentes parámetros de reacción, para la amidocarbonilación de olefinas (sustrato, 3.46mmol). Las condiciones optimas de esta, tales como: concentración de catalizador  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ , de acetamida, de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2, 3:1$ ), la temperatura y el tiempo fueron determinadas, utilizando tri(*o*-tolil)estibina (*o*-TTS). Se encontró, que la reacción puede ser llevada a cabo utilizando condiciones suaves de operación (28 atm).

Se estudio el comportamiento del sistema octacarbonilo de dicobalto modificado con *o*-TTS, utilizando diferentes sustratos insaturados, ciclohexeno, 1-penteno, 1-hexeno, 2-metil-1-buteno y cicloocteno, para obtener los correspondientes N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Todos los compuestos se identificaron, utilizando técnicas espectroscópicas, EM, IR, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Se prepararon cuatro ligantes estibínicos ( $\text{SbR}_3$ ), [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina y tri(*p*-fluorofenil)estibina], para ser utilizados en la reacción de amidocarbonilación.

Se estudiaron dos diferentes rutas de síntesis (a, amidocarbonilación directa, un solo paso y b, amidocarbonilación abierta, dos pasos), utilizando ciclohexeno como sustrato usando los diferentes ligantes estibínicos [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina y tri(*p*-fluorofenil)estibina], comparando su comportamiento con ligantes fosfínicos. Se interpretó, en base a los espectros de IR la coordinación del ligante estibínico con el catalizador de cobalto. La N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina fue obtenida en rendimientos casi cuantitativos al utilizar tri(*o*-tolil)estibina (97%) y (99.7%) con tri(*p*-fluorofenil)estibina por la ruta b.

Se estudió, la reactividad y selectividad de los ligantes estibínicos [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina y tri(*p*-fluorofenil)estibina] en la reacción de amidocarbonilación de 1-penteno, por la ruta b. Se observó selectividad en el proceso, favoreciendo la formación de los N-acetil- $\alpha$ -

---

aminoácidos lineales, en una relación de 2:1 con respecto a los correspondientes compuestos ramificados.

Se sintetizaron, dos nuevos ligantes estibínicos asimétricos, [fenil(1-feniletinil)mesitilestibína, fenil(2-tienil)mesitilestibína] y se caracterizaron por EM, IR y RMN  $^1\text{H}$ . Estos se utilizaron en la reacción amidocarbonilación, con ciclohexeno como sustrato, se observó que la N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina obtenida, presentó una  $[\alpha] \neq 0$ .

Se sintetizó un ligante estibínico hidrosoluble [tris(3,5-bencen disulfonato de sodio)estibína], este se utilizó en amidocarbonilación con los siguientes sustratos insaturados; ciclohexeno, 1-penteno, 1-hexeno, vinilciclohexeno, obteniendo rendimientos moderados ( $\approx 30\%$ ). Sin embargo, en la primera etapa del proceso (hidroformilación), se obtuvieron los aldehídos correspondientes con la presencia de trazas de benzaldehído, (en todos los casos). Producido por la degradación del ligante estibínico utilizado.

Vale la pena mencionar, que este es el primer reporte (hasta ahora) de amidocarbonilación, catalizada con el sistema octacarbonilo de dicobalto modificado con ligantes estibínicos.

---

## ABSTRACT

The influence of different parameters for the reaction of amidocarbonylation of olefins (substrate) were studied. Optimum conditions for this reaction: concentration of catalyst  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ , concentration of acetamide, synthesis gas ratio ( $\text{CO}/\text{H}_2, 3:1$ ), temperature and time of period were also determined, using tri(*o*-tolil)stibine (*o*-TTS). The reaction, can be carried out, under very mild conditions (press., 28 atm).

The behavior dicobalt octacarbonyl modified with *o*-TTS system, with different insaturated substrates, namely cyclohexeno, 1-pentene, 1-hexene, 2-methyl-1-butene and cycloocteno, to obtain corresponding N-acetyl- $\alpha$ -aminoacids, were studied. All the compounds were identified, by means IR, EM, RMN  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  spectroscopy.

Four stibine ligands were prepared [tri(*o*-tolil)stibine, tri(*p*-tolil)stibine, tri(2,4,6-mesityl)stibine and tri(*p*-fluorophenyl)stibine], and used in the amidocarboylation reaction.

Two different pathways (a, direct amidocarbonylation, single step and b open amidocarbonilación, two steps) were studied on cyclohexene as a substrate, using different stibine ligands and phosphine ligands were used for comparison purposes. On the basis of IR spectra, coordination of stibine ligands with cobalt catalysts were interpreted. Almost quantitative yields were obtained of N-acetyl- $\alpha$ -cyclohexylglycine with tri(*o*-tolil)stibine (97.7%) and (99.7%) with tri(*p*-fluorophenyl)stibine by pathway b.

The reactivity and selectivity of the stibine ligands [tri(*o*-tolil)stibine, tri(*p*-tolil)stibine, tri(2,4,6-mesityl)stibine and tri(*p*-fluorophenyl)stibine] were studied in amidocarbonylation reaction using 1-pentene, by pathway b. Higher selectivity were observed, favoring the formation of the linear N-acetyl- $\alpha$ -aminoacids.

Two new asymmetric ligands, [phenyl(1-phenylethynyl)mesitylstibine and phenyl(2-thienyl)mesitylstibine] were synthesized and characterized by means EM, IR and RMN  $^1\text{H}$  spectroscopy. These were later, used in amidocarbonylation

---

reaction, with cyclohexene as a substrate, giving N-acetyl- $\alpha$ -cyclohexylglycine with  $[\alpha] \neq 0$ .

A new hydrosoluble stibine ligand [tris(sodium 3,5-benzene disulfonate)stibine], was synthesized. This water soluble stibine ligand was used in the amidocarbonylation (pathway b) reaction, with different insaturated substrates; (cyclohexene, 1-pentene, 1-hexene, vinylcyclohexene), obtaining N-acetyl-aminoacids in moderated yields. Though, in the first step of this process (hydroformylation), the corresponding aldehydes were obtained in a good yields, a small quantity of benzaldehyde was also obtained, in all the reactions. The formation of benzaldehyde can be attributed to the decomposition of stibine ligand in the system.

These are the first report on dicobalt octacarbonyl sistem catalyzed amidocarbonylation reaction modified with stibine ligands.

# INTRODUCCIÓN

La catálisis homogénea ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, no sólo por sus crecientes aplicaciones en la preparación selectiva de productos químicos, sino, debido a la novedad de la química que involucra y a su potencial sintético<sup>1,7</sup>. El avance masivo de la química organometálica ha provisto de diversos métodos para preparar una amplia variedad de complejos de metales de transición, permitiendo investigar sus propiedades catalíticas como una función del metal y del ligante.

Existen varias razones del porque los metales de transición juegan un papel catalítico importante, una de ellas es la disponibilidad de sus orbitales d vacíos, los cuales hacen posible llevar a cabo un enlace coordinativo de moléculas al átomo metálico central. Algunos de los ligantes más importantes utilizados en catálisis son moléculas neutras tales como: olefinas, monóxido de carbono, fosfinas y estibinas.

Por otro lado, el monóxido de carbono es una molécula clave para la química de los compuestos capaces de llevar a cabo reacciones de carbonilación, para lo cual, es necesario que dicha especie sea activada químicamente para su ulterior inserción en un sustrato. La incorporación de CO en moléculas orgánicas ha sido extensamente estudiada en los últimos años y ha dado origen a diversos procesos industriales, entre los cuales pueden citarse el Oxo<sup>2</sup> (producción de aldehídos, hidroformilación de olefinas) y Monsanto<sup>3</sup> (producción de ácido acético), así como la homologación de alcoholes<sup>4</sup> ésteres y la hidroxycarbonilación de olefinas, entre otros.



El octacarbonilo de dicobalto es una materia prima conveniente para llevar a cabo reacciones catalíticas, forma complejos importantes al reaccionar con ciertos ligantes. Una gran variedad de ligantes [ $LR_3$  (L= P, As, Sb, Bi, R= Alquilo, ariilo)] forman enlaces con el cobalto en el sistema  $HCo(CO)_4$ , dichos compuestos pueden reemplazar a una o dos moléculas de CO, resultando un complejo nuevo, modificando así su reactividad. Las reacciones de octacarbonilo de dicobalto con ligantes del grupo 5 han sido de gran interés, debido a que, estos donan su par electrónico al metal comportándose como una base de Lewis. Cuando dichas entidades forman parte de la esfera de coordinación del cobalto, se pueden involucrar efectos tanto estéricos como electrónicos hacia el metal, los cuales pueden ser clasificados de la siguiente manera:

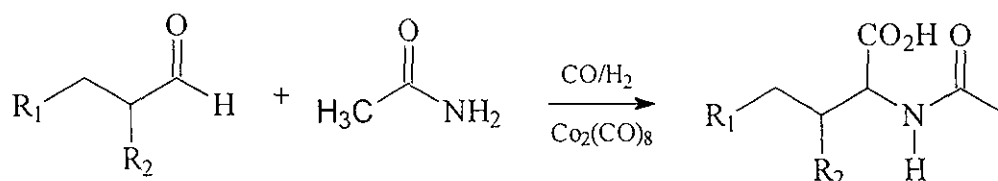
- a) donación  $\sigma$
- b) donación  $\pi$
- c) volumen del ligante.

Lo anterior es importante de considerar, debido a que las especies activas resultantes serán del tipo  $[HCo(CO)_3L]$ , donde L= ligante, podrá ejercer cualquiera de los efectos citados, influyendo en el proceso catalítico de manera determinante en la rapidez y/o selectividad de los productos.

En 1999 Sharma<sup>5</sup> *et al.*, reportaron la reacción de hidroformilación (producción de aldehídos a partir de olefinas) catalizada con el sistema  $Co_2(CO)_8$  modificado con estibinas, [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina], se encontró que la adición de estibinas en el proceso, incrementaba los rendimientos y la selectividad de la reacción hacia la formación de los aldehídos lineales.

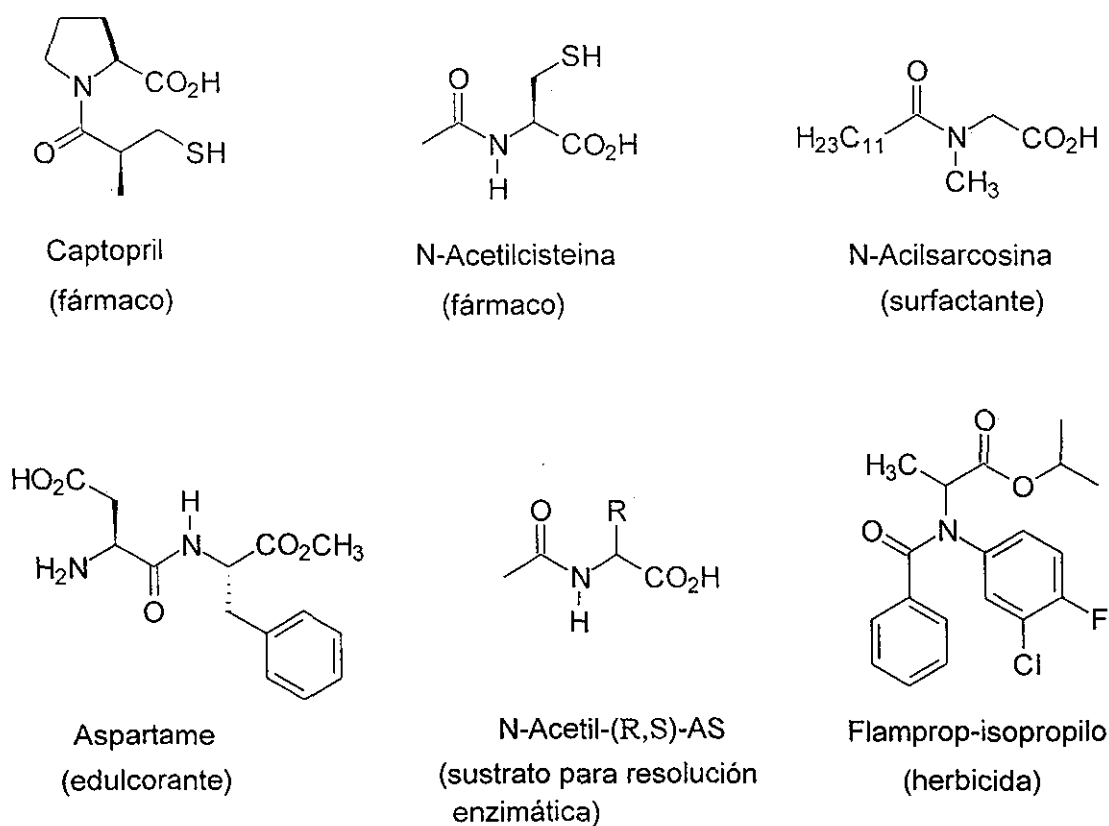
Una de las aplicaciones más importantes del proceso de hidroformilación utilizando  $Co_2(CO)_8$ , ha sido el estudio de la reacción de amidocarbonilación<sup>6</sup>, la cual utiliza aldehídos como materia prima reaccionando con una amida bajo

las mismas condiciones de hidroformilación, para generar derivados de N-acil- $\alpha$ -aminoácidos (Esquema 1).



**Esquema 1** Amidocarbonilación, utilizando aldehídos como materias primas.

Los N-acil- $\alpha$ -aminoácidos tienen interesantes aplicaciones; ya que son utilizados en la fabricación de edulcorantes, surfactantes, tensoactivos, aditivos para alimentos, agentes lubricantes, agentes quelatantes<sup>7</sup>, etc.(Figura 1)



**Figura 1** Aplicación de los N-acil- $\alpha$ -aminoácidos en la industria química.

De acuerdo a lo antes mencionado, resulta evidente que los procesos de carbonilación catalítica ocupan un sitio relevante de constante investigación, tanto a nivel industrial como académico. Por lo tanto, es importante desarrollar nuevas entidades catalíticas, involucrando el diseño o la aplicación de diferentes tipos de ligantes, de tal forma que se promuevan transformaciones eficientes, mayor selectividad, (quimio, regio, enantio), así como, el llevar a cabo dichas reacciones en condiciones menos vigorosas de operación<sup>8</sup>.

Motivados por los resultados obtenidos en el proceso de hidroformilación, al modificar el sistema octacarbonilo de dicobalto con ligantes estibínicos<sup>5</sup>, en este trabajo, se consideró importante estudiar este sistema en la reacción de amidocarbonilación, debido al potencial sintético que presenta, partiendo de materias primas de bajo costo (olefinas), proporcionando una gran variedad de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Además, considerando que hasta el momento no existen reportes en la literatura de la reacción de amidocarbonilación utilizando ligantes estibínicos quirales, se pretende sintetizar dos ligantes estibínicos asimétricos, con el fin de analizar su comportamiento en la reacción de amidocarbonilación y observar si inducen asimetría en los N-acil-aminoácidos producidos. Por otro lado, con el fin de utilizar gas de agua (CO/H<sub>2</sub>O), en lugar de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>), reduciendo costos de operación al producir H<sub>2</sub> al usar agua, se sintetizó un ligante estibínico hidrosoluble, para ser utilizado en la misma reacción. Vale la pena remarcar, que en la literatura no existe ningún reporte de amidocarbonilación con este tipo de sistema catalítico [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>-estibina]. De esta manera, se contribuye al conocimiento de la química del antimonio y se espera desarrollar nuevas entidades catalíticas para ser utilizadas en esta reacción.

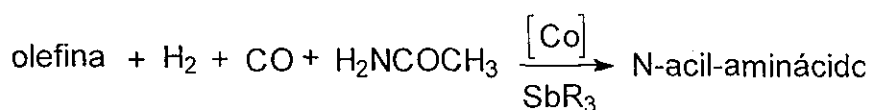
Esta tesis esta organizada en tres capítulos, previo a ellos se presentan los objetivos del trabajo. En el primer capítulo se proporcionan antecedentes

obtenidos de una revisión bibliográfica a cerca de los temas más relevantes del presente trabajo.

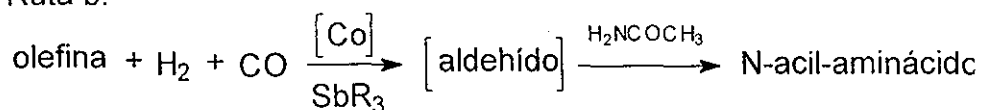
En el capítulo dos, se describen los resultados y la discusión de éstos. Inicialmente se buscaron las condiciones óptimas para llevar a cabo la amidocarbonilación, utilizando *o*-TTS como ligante estibínico y ciclohexeno como sustrato insaturado, se utilizó acetamida (como nucleófilo) y gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>), con la técnica Schelnk y reactores PARR, produciendo N-acetil- $\alpha$ -aminácidos.

Se establecieron dos rutas de operación, para llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación, llamando a la ruta a, amidocarbonilación directa y a la ruta b, amidocarbonilación abierta.

Ruta a:



Ruta b:



Posteriormente se utilizaron diferentes olefinas (ciclohexeno, 1-penteno, 1-hexeno, 2-metil-1-buteno, cicloocteno), para estudiar el comportamiento del complejo dicobalto octacarbonilo-ligante estibínico. Los ligantes estibínicos sintetizados con fórmula SbR<sub>3</sub> fueron: tri(*o*-tolil)estibína, tri(*p*-tolil)estibína, tri(2,4,6-mesitil)estibína, tri(*p*-fluorofenil)estibína. Y los ligantes estibínicos con fórmula SbRR'R'' fueron: fenil(1-feniletinil)mesitilestibína, fenil(2-tienil)mesitilestibína, estos últimos sintetizados por primera vez. Finalmente se presenta la síntesis de un ligante estibínico hidrosoluble y su aplicación catalítica.

En el capítulo tres, se describen los detalles experimentales de la síntesis de los ligantes estibínicos ( $\text{SbR}_3$ ), de los ligantes estibínicos asimétricos ( $\text{SbRR}'\text{R}''$ ), del ligante hidrosoluble y de los N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos. Finalmente se encuentra el apéndice, donde se muestran los espectros de todos lo N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos sintetizados, así como los ligantes estibínicos asimétricos y del ligante estibínico hidrosoluble. Finalmente se anexa el artículo que hasta ahora ha sido publicado de este trabajo.

---

## **OBJETIVO GENERAL.**

El estudio de la reactividad y potencial catalítico de sistemas a base de cobalto con diferentes ligantes de estibínicos en la reacción de amidocarbonilación de compuestos insaturados, hacia la síntesis de N-acil- $\alpha$ -aminoácidos.

## **Objetivos Particulares**

- \* Estudiar la influencia de los diferentes parámetros de síntesis involucrados en la reacción de amidocarbonilación, con el fin de sistematizar el proceso.
- \* Determinar la actividad catalítica de cobalto con ligantes estibínicos en la reacción de amidocarbonilación de olefinas.
- \* Establecer, en lo posible, los intermediarios que aporten información sobre el mecanismo de la reacción.
- \* Contribuir a la química del antimonio.

# CAPITULO 1

## ANTECEDENTES

En el presente capítulo se describen los antecedentes a cerca de la reacción de amidocarbonilación, iniciando con catálisis homogénea, octacarbonilo de dicobalto (catalizador), hidruro de tetracarbonil cobalto (intermediario reactivo), interacción del complejo metal-ligante, hidroformilación (formación de aldehídos a partir de olefinas) y uso de ligantes diferentes a monóxido de carbono (fosfinas y estibinas). Además, se describen los reportes previos de la reacción de amidocarbonilación, así como su análisis mecanístico. Finalmente, se presenta los reportes hasta ahora publicados de los ligantes estibínicos asimétricos, así como ligantes hidrosolubles.

### 1 Catálisis Homogénea.

Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad con la que una reacción alcanza el equilibrio, sin consumirse en dicha reacción<sup>9</sup>. El catalizador se combina con los reactivos para generar compuestos intermedios, facilitando su transformación en productos a través de etapas que componen un ciclo catalíticos.

Una propiedad importante de un catalizador, es su actividad, que puede ser definida como el número de repeticiones, expresa el número de moles de productos obtenidos por mol de catalizador, proporciona una medida de la

estabilidad del catalizador, se expresa normalmente como frecuencia de repetición, que se define como la cantidad de moles de producto formado por unidad de tiempo dividida por la cantidad de moles de catalizador<sup>1</sup>.

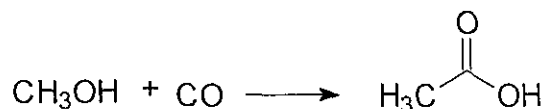
Los catalizadores pueden ser homogéneos si se encuentran en la misma fase que los reactivos. En catálisis homogénea la selectividad, la alta actividad y las condiciones suaves de reacción son las ventajas más destacadas. El trabajar en medio homogéneo permite una fácil dispersión del calor en reacciones altamente exotérmicas. En el aspecto mecanístico la catálisis homogénea, permite el estudio de los intermediarios de la reacción, determinando el mecanismo. El mayor problema que presenta la catálisis homogénea, en su aplicación industrial, es la separación del catalizador de los productos que se forman en la misma fase. A pesar del crecimiento de los procesos catalíticos en fase homogénea en la industria, la cantidad de productos así obtenidos es inferior a la obtenida mediante procesos heterogéneos. Los catalizadores heterogéneos están presentes en una fase diferente a la de los reactivos, generalmente el catalizador se encuentra en fase sólida y los reactivos en fase líquida o gas<sup>10</sup>.

La gran mayoría de las transformaciones catalíticas homogéneas utilizan como catalizadores metales de transición, los metales comúnmente utilizados en catálisis son: Ru, Co, Rh, Ni, Pd y Pt. El potencial en catálisis reside en el hecho de que tales especies poseen capas electrónicas parcialmente llenas, sugiriendo la presencia de un sitio vacante como la propiedad más importante de un catalizador<sup>11</sup>.

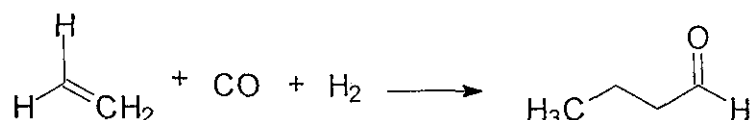
Algunos de los procesos industriales más importantes catalizados por complejos de metales de transición en fase homogénea, incorporan monóxido de carbono como uno de los reactivos. Entre los cuales se pueden citar los siguientes (Esquema 1.1):



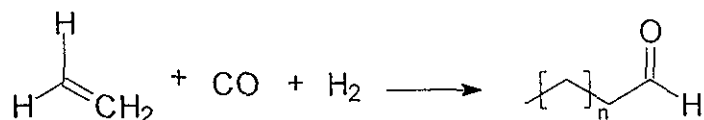
Carbonilación de metanol (Monsanto).



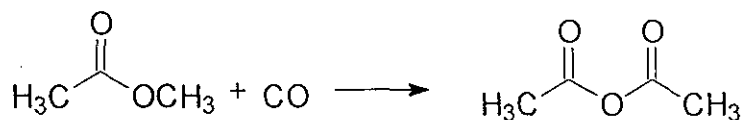
Hidroformilación de propeno (Proceso oxo).



Hidroformilación de olefinas de cadena larga (Shell).



Carbonilación de acetato de metilo.



**Esquema 1.1** Algunos importantes procesos industriales<sup>1-4</sup> en carbonilación catalítica.

En estos procesos se produce la incorporación de la molécula de CO a un sustrato, incrementándose el número de átomos de carbono. Haciéndolo interesante desde el punto de vista económico.

### 1.1 Dicobalto octabonilo

El dicobalto octacarbonilo es materia prima conveniente para llevar a cabo reacciones catalíticas, forma complejos importantes al reaccionar con ciertos ligantes, es comercialmente disponible y presenta reacciones importantes como<sup>12-24</sup>.

a) Oxidación: El  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  es fácilmente oxidable por aire, halógenos y ácidos oxidantes los cuales dan los correspondientes compuestos de Cobalto (II).

b) Reducción: El  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  es fácilmente reducido con amalgama de sodio en dietil éter, forma el anion  $[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$ . En presencia de hidrógeno genera la especie  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ .

c) Desproporción: Las reacciones de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con bases tales como fosfinas, arsínas y estibinas terciarias bajo condiciones suaves y en disolventes polares dan complejos del tipo  $[\text{Co}(\text{CO})_3\text{L}_2]$   $[\text{Co}(\text{CO})_4]$ .

d) Sustitución: La reacción de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con fosfinas en disolventes no polares o altas temperaturas produce complejos del tipo  $[\text{Co}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]_2$ .

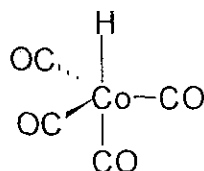
## **1.2 Hidruro de tetracarbonil cobalto**

Un proceso catalítico está constituido por un conjunto de reacciones que consumen a los reactivos, forman productos y regeneran las especies catalíticamente activas. En el proceso catalítico de octacarbonilo de dicobalto se considera al hidruro de tetracarbonil cobalto  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  como la especie activa en dicho proceso.



De hecho, uno de los primeros hidruros de carbonilos metálicos descubierto, fue el hidruro de tetracarbonil cobalto, el cual se forma fácilmente por una gran variedad de reacciones<sup>25</sup>, por ejemplo: la síntesis directa a partir del cobalto, CO,  $\text{H}_2$  a 250 atm, o a partir de octacarbonilo de dicobalto con baja presión de hidrógeno (ecuación 1.1). El hidruro de tetracarbonil cobalto, es un sólido de color blanco a amarillo pálido con un punto de fusión de  $-26.2^\circ\text{C}$ . La

geometría molecular establecida por difracción de rayos X, es la de una bipiramide trigonal con el hidrógeno ocupando una posición axial. Torrent y colaboradores<sup>26</sup> realizaron un estudio teórico de la reacción de hidroformilación, mostrando detalladamente cada uno de los intermediarios involucrados, encontrando que efectivamente la geometría de  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ , es bipiramide trigonal (Figura 1.1) siendo esta la más estable para este compuesto.



**Figura 1.1** Geometría bipiramide trigonal del hidruro de tetracarbonil cobalto.

El hidruro de tetracarbonil cobalto  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  se comporta como un ácido fuerte, se encuentra en equilibrio con CO y  $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$  en fase gaseosa, siendo esta última la especie con un sitio vacante, la cual puede interactuar con otras moléculas, tales como las olefinas, fosfinas, estibinas, etc.

### **1.3 Interacción metal-ligante.**

Para dar lugar a una especie catalíticamente activa, cualquier complejo soluble, debe ser capaz de generar sitios vacantes (vacantes coordinativas), que hagan posible la coordinación y posterior activación de los reactivos. Una vacante en la esfera de coordinación de un metal implica por un lado la existencia de un orbital vacío, para la formación de un enlace con la molécula de reactivo, y por otro lado la disponibilidad de espacio suficiente para alojar a esta molécula. Un complejo que presenta una o varias vacantes coordinativas se dice que es coordinativamente insaturado<sup>11</sup>.

Los precursores catalíticos  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ , requieren de la disociación de al menos uno de los ligantes presentes en él, para generar especies

coordinativamente insaturadas, por lo tanto, debe contener algún ligante fácilmente dissociable o lábil.

Para poder especular sobre la fortaleza o labilidad de un ligante, es importante considerar la naturaleza, el estado de oxidación del metal, el efecto *trans*<sup>27</sup> del resto de los ligantes coordinados, (fenómeno cinético, relacionado con la velocidad de intercambio del grupo *trans* a él), así como los factores estéricos, (ángulos cónicos del ligante<sup>28</sup>).

Es importante que la coordinación de los reactivos (ligantes) sobre la especie catalíticamente activa, requiera de que sean bases de Lewis<sup>29-30</sup>, de modo que puedan establecer un enlace con la densidad electrónica del reactivo y el orbital vacío del complejo metálico.

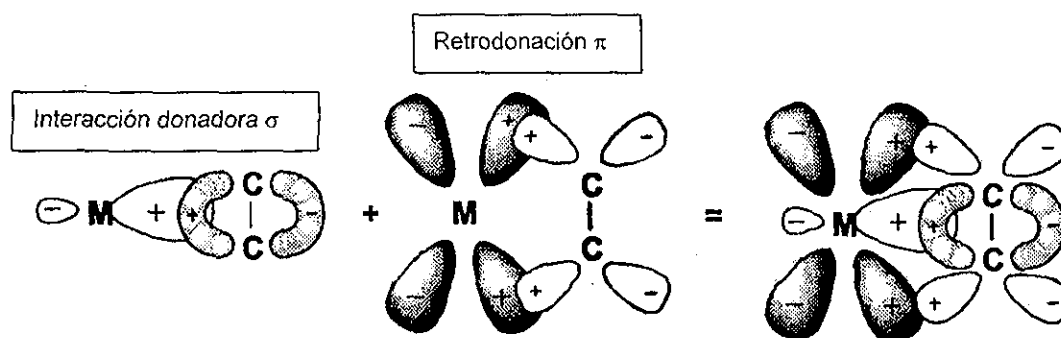
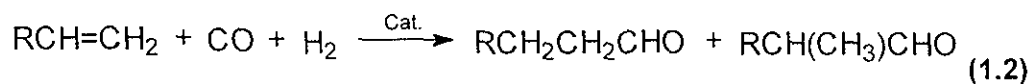


Figura 1.2 Enlace sinérgico, metal-olefina

Sin embargo en algunos casos, cuando el ligante es una base débil, la coordinación y activación de estos substratos, depende de la formación de enlaces sinérgicos, donde la débil basicidad del substrato se ve compensada por la formación de una componente de enlace  $\pi$ , mediante la cual el ligante acepta densidad electrónica del metal (Figura 1.2).

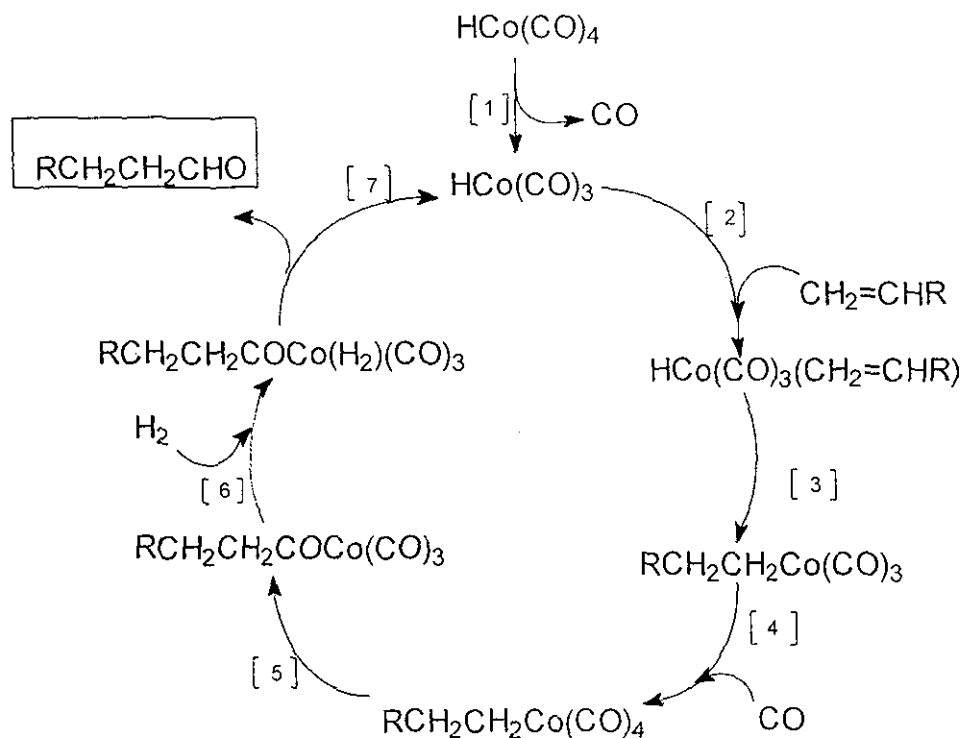
## 1.4 Hidroformilación

La reacción de hidroformilación o proceso oxo, convierte alquenos y gas de síntesis (mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno) con catalizador, en aldehídos( preferentemente), alcoholes y alcanos como productos minoritarios. Esta reacción fue reportada por O. Roelen<sup>2</sup> en 1938, quien preparó propionaldehído a partir de etileno y gas de síntesis. Esta reacción, se ha constituido como un proceso industrial importante con una producción de mas de seis millones de toneladas por año<sup>31</sup>. La hidroformilación permite la funcionalización del enlace doble C=C, y es una eficiente ruta sintética para la preparación de compuestos importantes en la química fina (ecuación 1.2).



En la ecuación 1.2, observamos que se obtiene una mezcla de aldehídos lineal y ramificado, siendo los aldehídos lineales, los compuestos deseados, para poder ser convertidos principalmente en detergentes.

Debido a la importancia de este proceso, es interesante estudiar el mecanismo por el cual procede. En 1961 Heck y Breslow<sup>32</sup> propusieron el siguiente mecanismo de hidroformilación de olefinas. (Esquema 1.2)

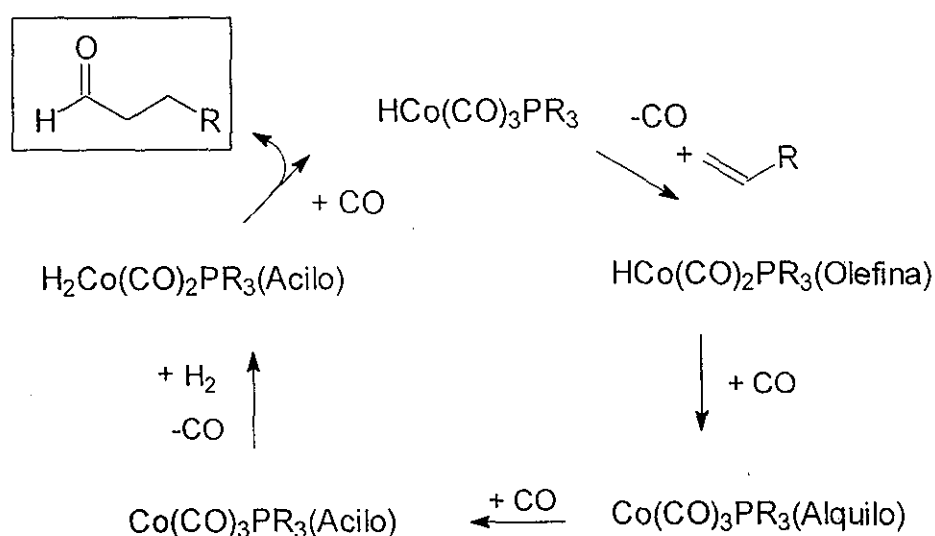


**Esquema 1.2** Mecanismo de hidroformilación, propuesto Heck y Breslow<sup>32</sup>.

El paso clave en el mecanismo propuesto por Heck y Breslow, es la generación de la especie catalíticamente activa  $\text{HCo(CO)}_3$  [1], por la disociación de  $\text{CO}$  a partir de  $\text{HCo(CO)}_4$ . El paso [2], corresponde a la coordinación de la olefina a la especie coordinativamente insaturada  $\text{HCo(CO)}_3$  (16 electrones). El paso [3] involucra la inserción de la olefina al enlace  $\text{Co-H}$ , generando el alquilcomplejo. El [4] involucra la inserción del carbonilo en el enlace  $\text{R-Co}$ , generando el acilcomplejo [5]. En este paso [6], se lleva a cabo la adición oxidativa al acilcomplejo. Finalmente en el paso [7], la eliminación reductiva del genero los aldehídos formados y regenerando la especie activa. A este conjunto de reacciones se denomina ciclo catalítico.

### 1.4.1 Uso de ligantes fosfínicos.

La primera modificación realizada en el hidruro de tetracarbonil cobalto hacia la hidroformilación de olefinas se llevo a cabo al adicionar ligantes fosfínicos. Ésta fue realizada por Slauch y Mullineaux<sup>33</sup>, observando que la adición de trialquifosfinas cambiaba la rapidez de la reacción, así como la selectividad de la misma. Este proceso es usado y comercializado actualmente por Shell Company de manera exclusiva.(Esquema 1.2.1).

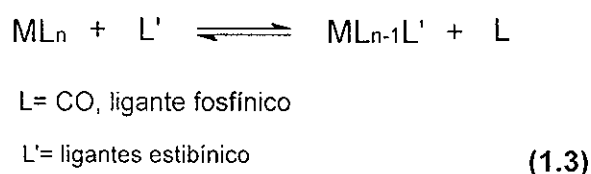


**Esquema 1.2.1** Proceso de hidroformilación modificando el sistema con ligantes fosfínicos.

Se ha reportado que el uso de sistemas diferentes a  $\text{CO}$  influye en la selectividad de la reacción, favoreciendo la formación de aldehídos lineales. Este efecto llamó la atención de varios grupos de investigación generando un campo que involucra el diseño y la síntesis de diferentes ligantes para modificar al sistema original. Una gran variedad de ligantes fosfínicos, esta siendo utilizados, tales como:  $\text{Et}_3\text{P}$ ,  $\text{Bu}_3\text{P}$ ,  $\text{PhEt}_2\text{P}$ ,  $\text{PhBu}_2\text{P}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , etc.<sup>34-35</sup>. Hasta la fecha, se sigue estudiando este proceso, debido al gran potencial sintético que presenta tanto a nivel industrial, como académico.

### 1.4.2 Uso de ligantes estibínico

Sharma y colaboradores<sup>5</sup>, reportaron un estudio de la reacción de hidroformilación, utilizando octacarbonilo de dicobalto modificado con ligante estibínico [tri(2,4,6-mesitil)estibina, tri(o-tolil)estibina, tri(p-tolil)estibina]. Los resultados obtenidos en este proceso, mostraron un incremento en el rendimiento y en la selectividad hacia el aldehído lineal. Los autores concluyen que el carácter  $\pi$  de la estibina es la responsable del incremento, además del efecto *trans*<sup>36</sup> que presenta, el cual favorece el intercambio de ligantes, de acuerdo a la ecuación 1.3.

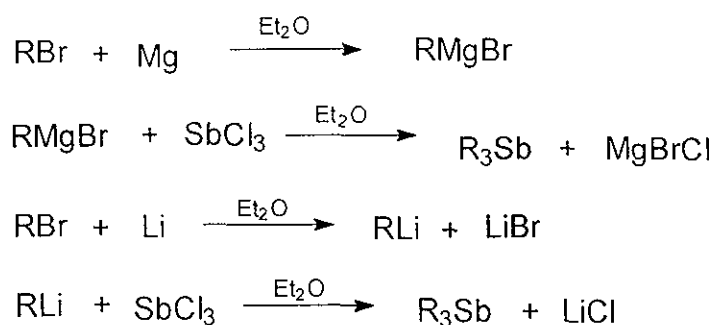


Los ligantes estibínicos utilizados fueron sintetizados, de acuerdo a métodos reportados en la literatura<sup>37-39</sup>.

#### 1.4.2.1 Síntesis de ligantes estibínicos (SbR<sub>3</sub>).

Se ha observado previamente que la presencia de ligantes estibínicos modifican la reactividad del catalizador en reacciones de carbonilación<sup>5</sup>. La química de compuestos organoantimonio fue estudiada en 1850 por Lowing y Schweizer<sup>40</sup> los cuales reportaron por primera vez la síntesis de trietilantimonio Et<sub>3</sub>Sb. El método comúnmente utilizado para la síntesis de una gran variedad de estibinas terciarias<sup>41-42</sup> (R<sub>3</sub>Sb), ha sido a partir de reactivos de Grignard (RMgBr) o compuestos organolitados (RLi) haciéndolos reaccionar con trihalogenuros de antimonio (SbCl<sub>3</sub>, SbBr<sub>3</sub>, SbI<sub>3</sub>) y disolventes no polares (Esquema 1.3).





**Esquema 1.3** Métodos comúnmente utilizados en la preparación de compuestos del tipo  $\text{SbR}_3$ .

Los compuestos triorganoantimonio actúan como bases de Lewis o donadores suaves<sup>43</sup> cuando reaccionan con complejos de metales de transición.

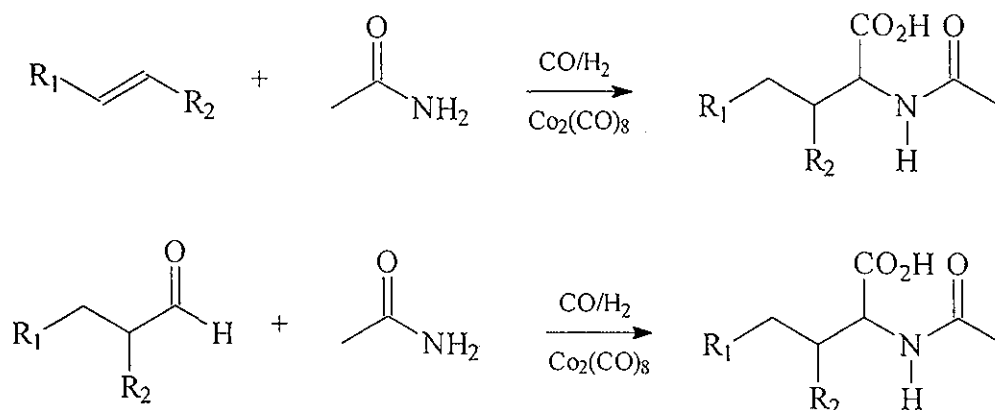
### **1.5 Amidocarbonilación**

Una gran variedad de enzimas funcionan como catalizadores, produciendo compuestos bioquímicos a partir de moléculas simples, tales como: dióxido de carbono, agua y nitrógeno. Por lo tanto, es un reto para los químicos, encontrar un sistema catalítico multifuncional, que sea capaz de llevar a cabo una síntesis multipasos en uno solo, de una manera altamente organizada.

Uno de los usos más interesantes del monóxido de carbono es la carbonilación catalítica de olefinas y aldehídos en presencia de amidas generando los N-acil- $\alpha$ -aminoácidos<sup>44-45</sup>.

En 1971 H. Wakamatsu<sup>6</sup> *et al*, reportó la reacción de amidocarbonilación de alquenos y aldehídos (Esquema 1.4), ofreciendo un método sintético muy

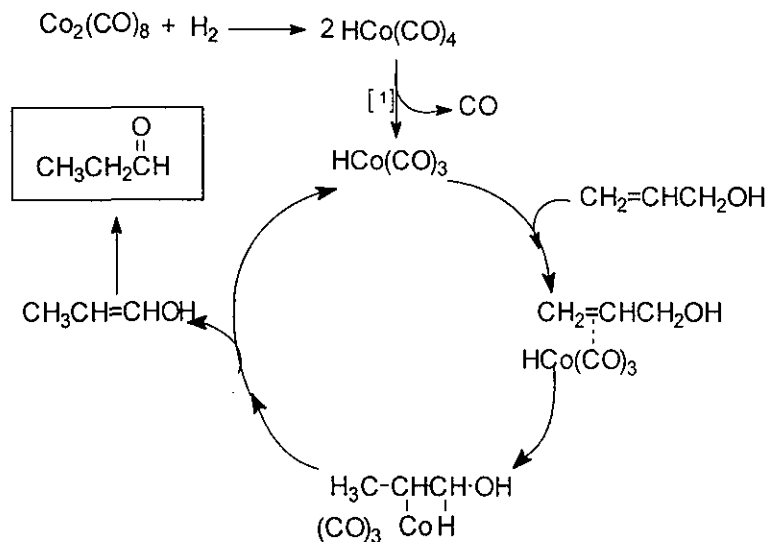
conveniente para construir dos funcionalidades, durante un mismo proceso, partiendo de monoolefinas, gas de síntesis y acetamida, en presencia de sistemas catalíticos en fase homogénea a base de cobalto obteniendo N-acil- $\alpha$ -aminoácidos. En el mencionado proceso se lleva a cabo la hidroformilación (generación *in situ* del aldehído), así como la amidocarbonilación, bajo las mismas condiciones de operación.



**Esquema 1.4** Amidocarbonilación, utilizando olefinas o aldehídos como materias primas.

Dado lo anterior, la amidocarbonilación se propone como un método versátil para obtener dos funcionalidades (carboxilato y amido) en un solo paso de reacción, generando de esta manera una gran variedad de N-acil- $\alpha$ -aminoácidos.

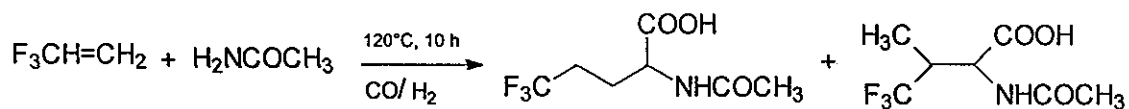
Además de aldehídos y olefinas, Ojima<sup>46</sup> propone la isomerización de alcoholes alílicos con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , en el medio de la reacción, produciendo aldehídos. Los propone como potenciales materias primas en amidocarbonilación (Esquema 14.1).



**Esquema 1.4.1** Isomerización de alcoholes alílicos en el proceso catalítico.

La amidocarbonilación es la única reacción multicomponente catalizada con metales de transición que construye el esqueleto aminoácido directamente a partir de materias primas sencillas de bajo costo, proporcionando compuestos de alto valor agregado.

Ojima *et. al.*<sup>47</sup>, reportó la catálisis homogénea de sistemas bimetalicos, Co-Rh, altamente regioselectiva (hidroformilación-amidocarbonilación) de fluoroolefinas (Esquema 1.4.2).

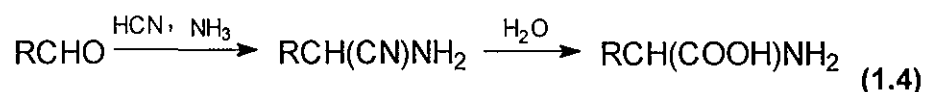


Catálizador	Rendimiento %	1	2
$\text{Co}_2(\text{CO})_8$	83	96	4
$\text{Co}_2(\text{CO})_8 - \text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$	87	6	94

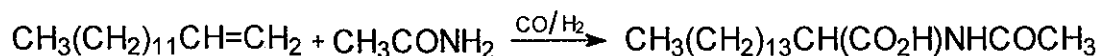
**Esquema 1.4.2** Selectividad presentada en amidocarbonilación, utilizando fluoroolefinas y sistema bimetalico Co-Rh.

La reacción anterior, se llevo a cabo a 120°C, con 131 atm de presión de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>= 1.6) con acetamida (2.0 equiv.) en dioxano.

Lin y knifton<sup>48</sup> proponen que la reacción de amidocarbonilación es una ruta alterna al modelo convencional de Strecker<sup>49</sup> (ecuación 1.4), para la síntesis de aminoácidos.



Estos autores, reportan la obtención de una gran variedad de N-acil-aminoácidos, utilizando sistemas bimetalicos modificados con ligantes fosfínicos, observando que el uso de fosfinas, tales como: 1,3-bis(difenilfosfino)propano permite llevar a cabo dicha reacción a bajas presiones de operación (Esquema 1.4.3).



Catalizador/cocatalizador	Presión psi	Temperatura °C	Rendimiento %
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> - Rh <sub>6</sub> (CO) <sub>16</sub>	2000	100	70
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> - HRh(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2000	100	89
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> - HRh(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	800	100	55
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	800	130	68
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> - Ph <sub>2</sub> P(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> PPh <sub>2</sub>	800	130	95

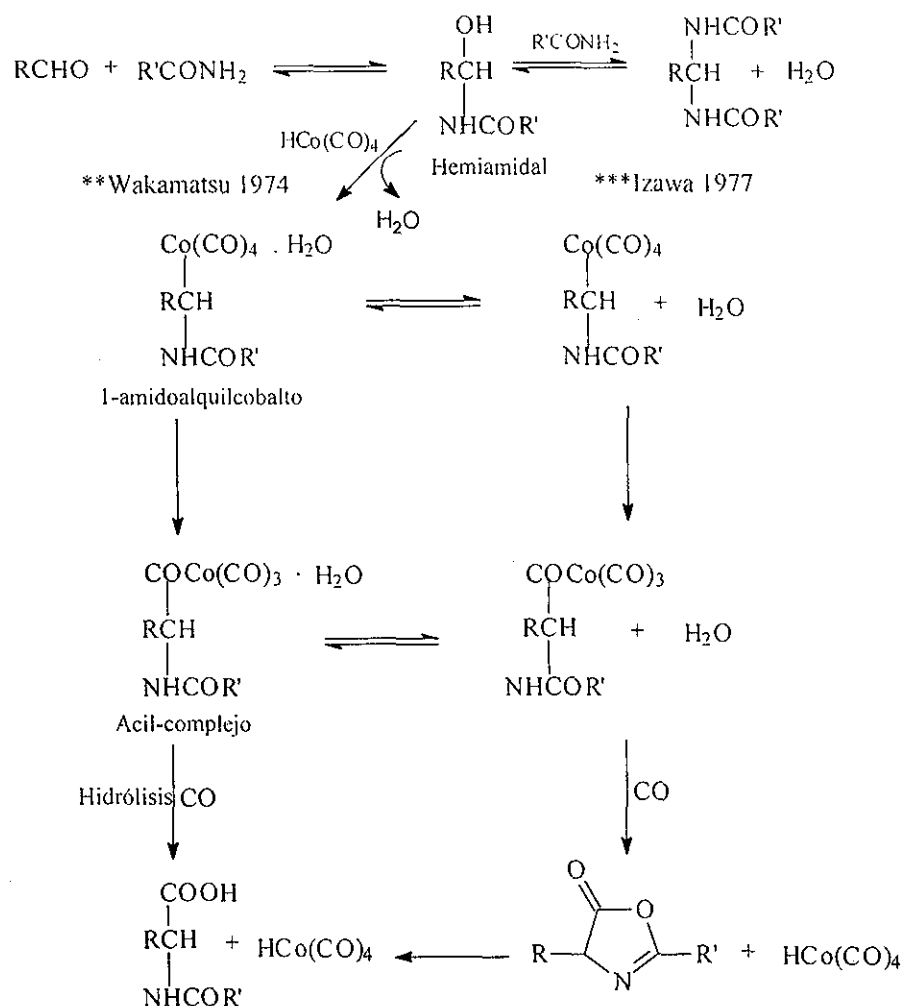
**Esquema 1.4.3** Amidocarbonilación utilizando diferentes sistemas catalíticos.

Nota:2000psi (140 atm),800psi (56atm).

Esta reacción generalmente es llevada a cabo a una temperatura de 70-160°C, con presiones de gas de síntesis de 50-200 atm en disolventes tales como dioxano, THF, 1,2-dimetoxietano (DME), acetato de etilo, acetona o benceno, con 1-5 % mol de octabarbonilo de dicobalto, las relaciones de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>) varían entre 1/1 y 4/1, la concentración de las materias primas en solución es usualmente 0.1-3 mol/L<sup>-1</sup> y la amida puede ser usada en exceso<sup>50</sup>.

### 1.5.1 Reportes mecanísticos.

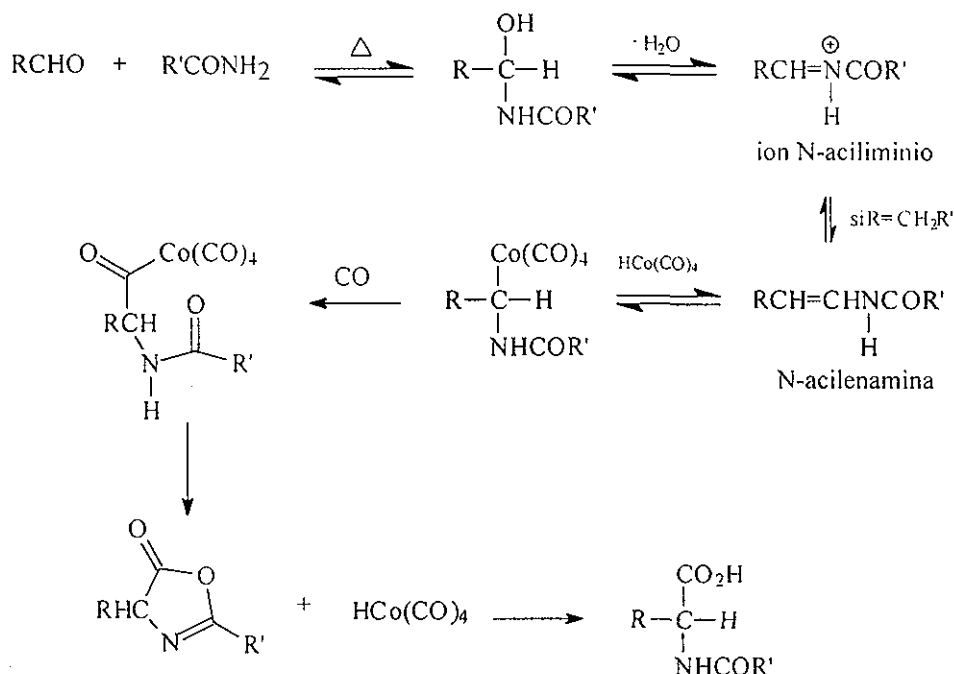
Parnaud y colaboradores<sup>51</sup> en 1979, quienes discutieron los mecanismos propuestos por Wakamatsu<sup>52</sup> *et al.* en 1974 y por Izawa *et al.*<sup>53</sup>, en 1977 (Esquema 1.4.4). Ellos proponen la adición nucleofílica de la acetamida para generar de esta manera el hemiamidal, en el cual según Wakamatsu, se coordina al hidruro de tetracarbonilo de cobalto para formar el carbonilo de 1-amidoalquilcobalto y agua. Con la posterior conversión de la especie alquilcobalto al correspondiente acil-complejo seguido por la hidrólisis para dar el aminoácido y regenerar así el hidruro de tetracarbonil cobalto. Sin embargo, Izawa<sup>53</sup> sugiere la formación de una oxazolona como intermediario con tiempo de vida media corto, proponiendo su apertura debido al agua que se encuentra presente como subproducto.



**Esquema 1.4.4** Propuestas mecanísticas de amidocarbonilación, discutidas por Parnaud.

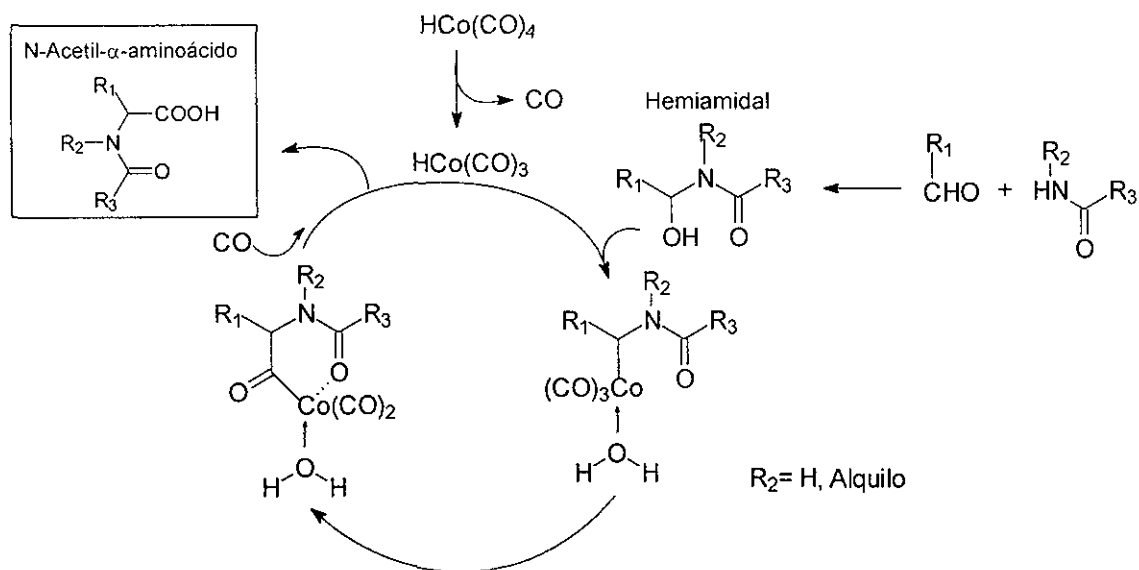
Por otro lado Magnus y Slater<sup>54</sup> en 1987 consideraron que en el estudio mecanístico reportado por Parnaud<sup>51</sup> no fue propuesta la formación del ion intermediario N-acil-iminio o N-acil-enamina (siempre y cuando el aldehído tenga hidrógenos  $\alpha$  presentes), al cual se adiciona el hidruro de tetracarbonilo de cobalto generando de esta manera el N-alquil-complejo, después se lleva a cabo la inserción de un ligante CO, teniendo de esta manera el N-acil-complejo,

formando posteriormente la oxazolona la cual genera el N-acetil-aminoácido deseado. (Esquema 1.4.5)



Esquema 1.4.5 Mecanismo propuesto por Magnus y Slater<sup>54</sup>

En 1990 Ojima<sup>55</sup> propuso un mecanismo para la reacción de amidocarbonilación, el cual fue corroborado por Knifton y Lin<sup>56</sup> en 1991, (Esquema 1.4.6). El primer paso consiste en la formación del hemiamidal, generado por el ataque nucleofílico de la amida al aldehído, seguido por la sustitución nucleofílica de un grupo hidroxilo por el hidruro de tetracarbonilo de cobalto con la posterior inserción de CO, para dar el intermediario  $\alpha$ -amidoacilcobalto. Este intermediario proporciona el N-acil- $\alpha$ -aminoácido por hidrólisis directa. En este mecanismo se propone la coordinación del carbonilo de la amida al centro metálico (cobalto), considerándola esencial para la reacción de amidocarbonilación



Esquema 1.4.6 Mecanismo propuesto recientemente por Ojima<sup>55</sup>.

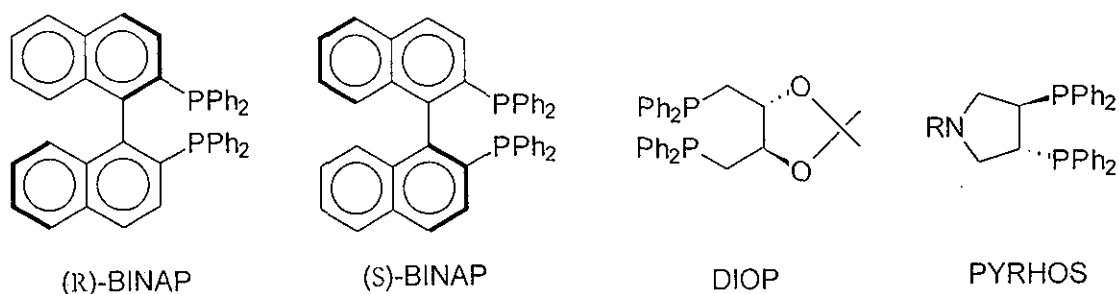
Después de 1990, el conocimiento sobre el mecanismo de esta reacción (utilizando sistemas a base de cobalto) no ha progresado; la investigación se ha llevado a cabo principalmente utilizando otros elementos de transición, entre los cuales puede citarse al paladio<sup>57</sup>.

## 1.6 Ligantes estibínicos asimétricos

Las enzimas son catalizadores presentes en los seres vivos, reaccionan con uno de los enantiómeros de una molécula y no lo hacen con la otra. La ventaja fundamental de los catalizadores enzimáticos es su excepcional selectividad. Sin embargo, las enzimas son a menudo muy específicas para un compuesto concreto, de tal forma que pequeños cambios en el sustrato alteran totalmente la selectividad de la reacción, a diferencia de lo que ocurre con los catalizadores químicos. Es interesante señalar, que la razón para producir un fármaco en forma enantioméricamente pura<sup>58</sup>, que es en principio más caro que producir el racémico.



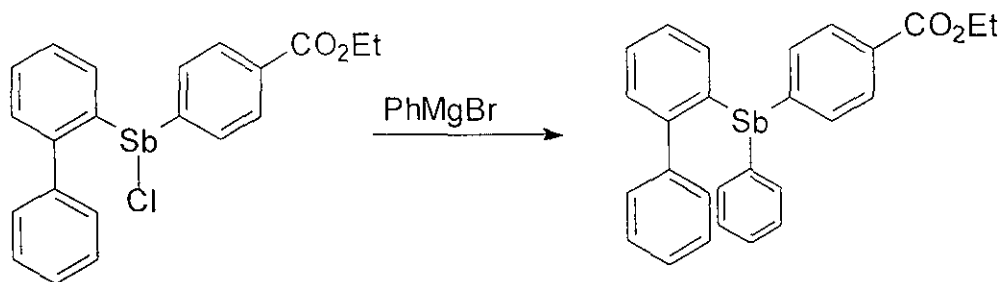
La catálisis asimétrica permite obtener un número elevado de moléculas asimétricas. Es, por tanto, un procedimiento químico importante, el cual implica a los ligantes y su estereoquímica, siendo los aspectos más importantes de un catalizador. Los conocidos procesos catalíticos asimétricos catalizados por complejos de metales de transición están basados en el empleo de ligantes quirales, que son los que confieren el carácter quiral al sustrato. Una gran variedad de ligantes fosfínicos quirales, tales como: (*R*)-BINAP, (*S*)-BINAP, DIOP, PYRHOS, entre otros, están siendo utilizados en diferentes procesos catalíticos<sup>59</sup>.



**Figura 1.3** Algunos ligantes fosfínicos, utilizados en catálisis asimétrica.

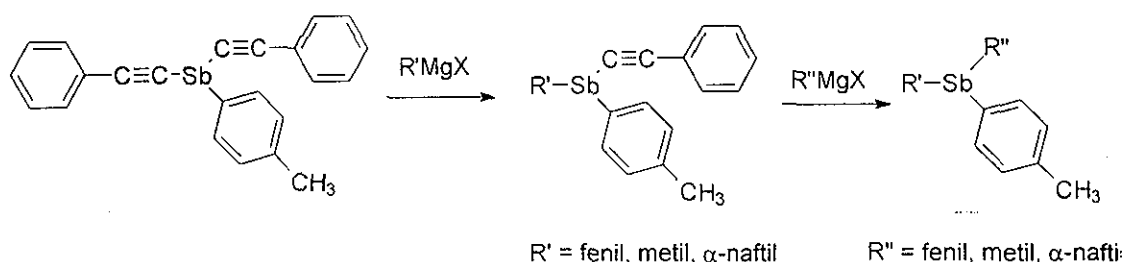
Aunque la síntesis asimétrica de aminoácidos ha sido estudiada de manera importante, durante los últimos años, estos procesos catalíticos, no han podido encontrar aun aplicación industrial.<sup>60</sup>

La reacción de Wakamatsu no ha sido objeto de un estudio sistemático tendiente a la obtención de excesos enantioméricos en los aminoácidos producto de la misma y aunque la utilización de ligantes estibínicos quirales podría inducir asimetría en el proceso, esto no ha sido investigado. En 1955 Campbell<sup>61</sup> reportó el primer ligante estibínico asimétrico, sintetizado a partir de halogenuros de diarilestibinas formando el *p*-carboxifenilfenil-*p*-tolilestibina.



**Esquema 1.5** Ligante estibínico asimétrico, sintetizado en 1955 por Campbell.

Recientemente Kakusawa<sup>62</sup> reportó la síntesis de estibinas asimétricas, produciendo nuevos compuestos de organoantimonio por desplazamiento nucleofílico de bis(1-feniletinil)-*o*-tolilestibina



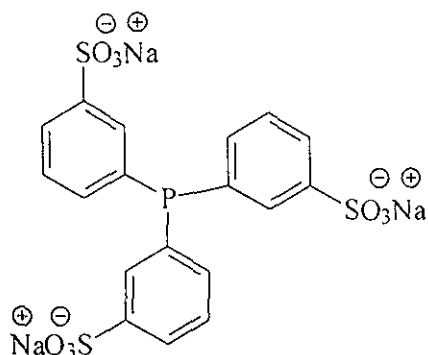
**Esquema 1.5.1** Síntesis de ligante estibínico asimétrico, reportado en 1990.

Debido a los pocos reportes relacionados a la síntesis de estibinas asimétricas y su utilización en procesos catalíticos, resulto interesante sintetizar nuevos ligantes estibínicos asimétricos, para ser utilizados en la reacción de amidocarbonilación por primera vez.

### 1.7 Ligantes Hidrosolubles

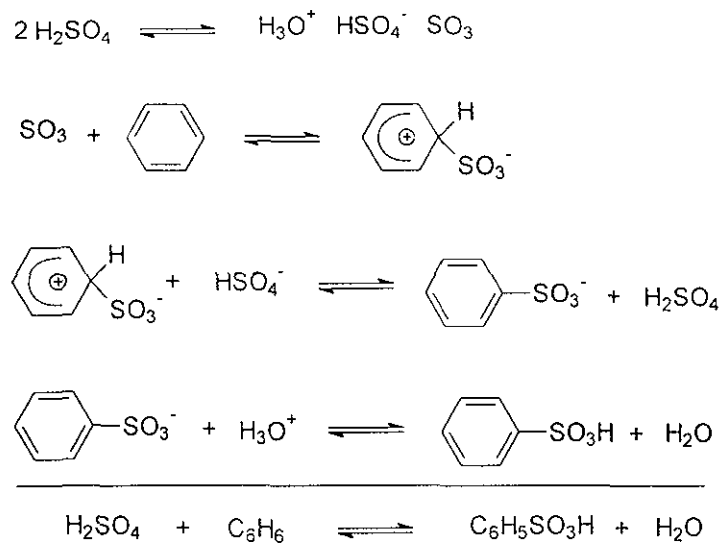
Las transformaciones orgánicas catalizadas por metales de transición en medio acuoso se han incrementado de manera importante, debido a la naturaleza del medio natural en el que se realizan y a los beneficios en los costos<sup>63</sup>. Los complejos de metales de transición, pueden actuar como sistemas modelo biológicos<sup>64</sup>. Recientemente se han desarrollado ligantes

solubles en agua para metales de transición. Los ligantes frecuentemente utilizados para este tipo de reacciones son triarilfosfinas funcionalizadas. Las triarilfosfinas son buenos donadores- $\sigma$  que estabilizan al complejo metálico. Una amplia variedad de grupos funcionales han sido utilizados para proporcionar solubilidad en agua. Las fosfinas sulfonadas<sup>65</sup>  $[P(3-C_6H_4SO_3Na)_3]$  (Figura 1.4) han mostrado ser eficientes ligantes en la reacción de hidroformilación, los grupos sulfónicos y sus sales correspondientes, proveen un alto grado de solubilidad en agua, y ofrecen importantes ventajas, debido a esto, es posible llevar a cabo reacciones utilizando gas de agua para producir hidrógeno ( $CO + H_2O \rightarrow CO_2 + H_2$ ), en lugar de gas de síntesis ( $CO + H_2$ ) disminuyendo así costos en los procesos industriales dada la accesibilidad a la mezcla  $CO/H_2O$ .



**Figura 1.4** Ligante fosfinico hidrosuble, utilizado en hidroformilación.

La sustitución electrofílica aromática incluye una amplia gama de reacciones tales como nitración, halogenación, sulfonación y reacciones de Friedel-Crafts, permitiendo funcionalizar al anillo aromático. El mecanismo conocido para la reacción de sulfonación es el siguiente, (Esquema 1.6):



**Esquema 1.6** Mecanismo de sulfonación de fenilo, utilizando ácido sulfúrico fumante  $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SO}_3$ .

## CAPITULO 2

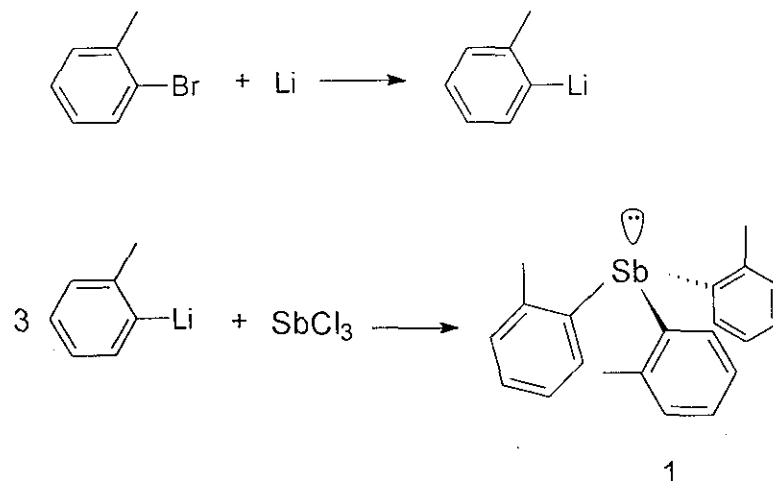
# RESULTADOS y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación con dicobalto octacarbonilo modificado con ligantes estibínicos, se sintetizaron cuatro estibinas del tipo  $SbR_3$ , [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina y tri(*p*-fluorofenil)estibina], por los métodos reportados en la literatura<sup>37-39,66</sup>. Las primeras tres fueron elegidas debido a que contienen grupos electrodonadores en el anillo aromático, los cuales favorecen el ataque del antimonio al centro metálico. La tri(*p*-fluorofenil)estibina contiene un átomo de flúor que por efectos resonantes es un grupo electrodonador, pero por efecto inductivo es electroattractor. Por lo tanto es interesante estudiar su comportamiento en este nuevo sistema catalítico.

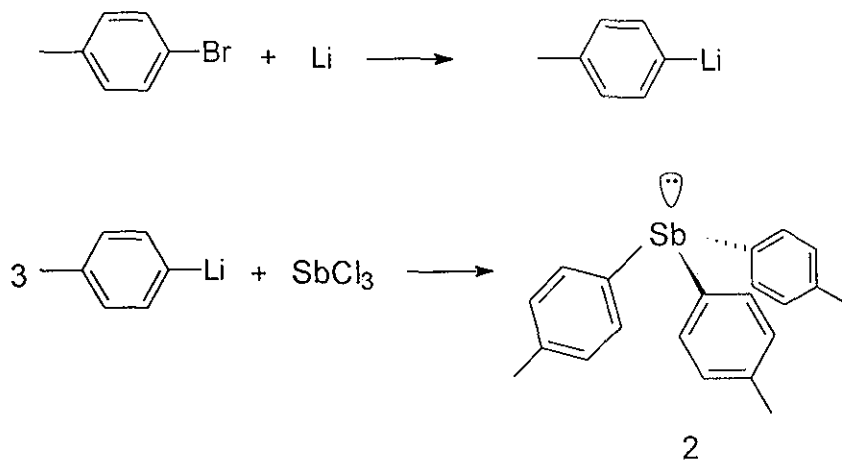
### 2.1 Síntesis de Ligantes Estibínicos

La técnica general para la síntesis de estibinas, se realizó de acuerdo a lo reportado en la literatura, utilizando los correspondientes reactivos de Grignard o compuestos órgano litados.

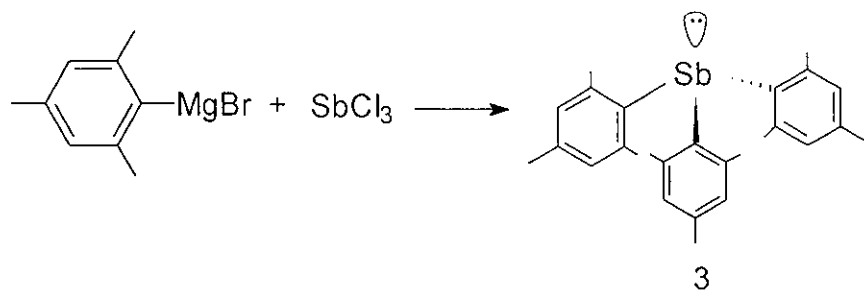
La tri(*o*-tolil)estibina<sup>37</sup> (*o*-TTS) se sintetizó bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando técnicas Schlenk. El compuesto *o*-tolillitido se preparó con *orto* bromo tolueno y litio en éter a 0°C, se hizo reaccionar con tricloruro de antimonio, para dar el compuesto esperado 1.



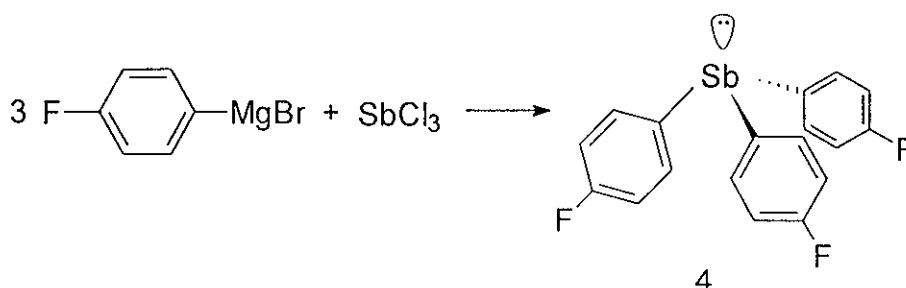
La tri(*p*-tolil)estibina<sup>38</sup> (*p*-TTS) fue sintetizada generando el compuesto organolitiado correspondiente, bajo las condiciones de operación anteriormente mencionadas. Se preparó el compuesto *p*-tolillitiado con *para* bromo tolueno y litio en éter a 0°C. Se hizo reaccionar con tricloruro de antimonio, obteniendo el producto esperado 2.



La síntesis de tri(2,4,6-mesitil)estibina<sup>39</sup> (TMS), se hizo reaccionar bromuro de 2,4,6-mesitilmagnesio en éter, adicionando tricloruro de antimonio en éter agitando a 0°C, obteniendo el compuesto 3.

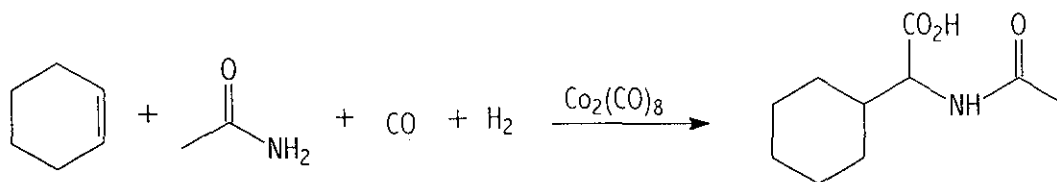


La síntesis de tri(*p*-fluorofenil)estibina<sup>66</sup> (*p*-TFPS), se hizo reaccionar en un tubo Schlenk, bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio en éter, adicionando tricloruro de antimonio en éter, agitando a 0°C, obteniendo el producto 4.



## 2.2 Amidocarbonilación, condiciones óptimas de reacción.

Inicialmente se buscaron las condiciones óptimas para la reacción de amidocarbonilación, en la cual se involucra una olefina, acetamida como nucleófilo, octacarbonilo de dicobalto y monóxido de carbono e hidrógeno, proponiendo la generación *in situ* del aldehído, para finalmente obtener el aminoácido deseado. El ciclohexeno fue elegido como sustrato modelo, con el objeto de evitar reacciones laterales, provocadas por la isomerización de la doble ligadura, durante el proceso de reacción. Los parámetros de síntesis a analizar en la reacción del esquema 2.1 son: Efecto de la presión, de la concentración de acetamida, de la concentración de octacarbonilo de dicobalto y de la relación de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>).



**Esquema 2.1.** Reacción modelo, para analizar los parámetros de síntesis antes mencionados.

En un principio, se trabajó en ausencia de ligante estibínico, con el fin de conocer la reacción y poderla comparar al utilizar los ligantes en estudio, se hizo reaccionar ciclohexeno y acetamida en una relación equimolécula, (3.465 mmol). Además de dicobalto octacarbonilo (0.1169 mmol) como precursor catalítico, THF como disolvente (10 mL), una temperatura de 120°C, con una relación de gas de síntesis de 3:1 (CO/H<sub>2</sub>), el tiempo de reacción fue de 10 horas.

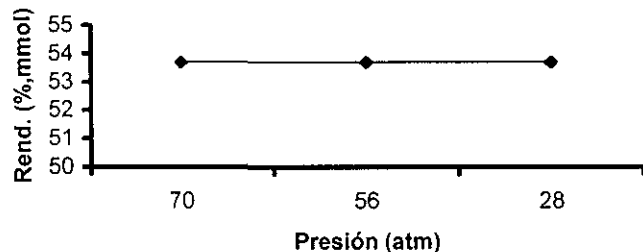
### 2.2.1 Efecto de la presión.

Con las condiciones antes mencionadas, se llevo a cabo la amidocarbonilación variando la presión de trabajo, se realizaron experimentos a 70, 56 y 28 atm. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 2.1, gráfica 2.1.

**Tabla 2.1.** Efecto de la presión en la amidocarbonilación de N-acetil α-ciclohexilglicina

Presión (atm)	Rendimiento (%)
70	53.70
56	53.70
28	53.70





**Gráfica 2.1.** Efecto de la presión en la amidocarbonilación de N-acetil  $\alpha$ -ciclohexilglicina

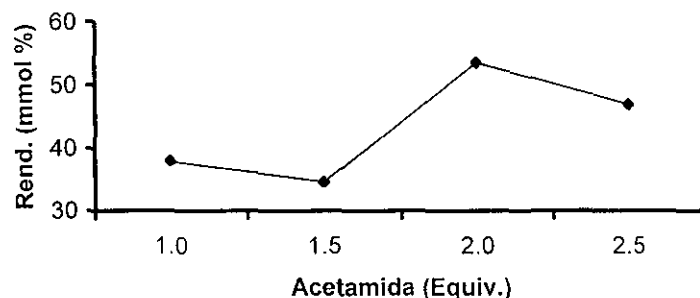
Se observó que al variar la presión de trabajo, la formación del producto (N-acetil  $\alpha$ -ciclohexilglicina) permanece constante, por lo que se decidió, llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación a la presión más baja (28 atm), casi la mitad de la presión mínima reportada hasta ahora en la literatura<sup>48</sup>.

### 2.2.2 Efecto de la concentración de acetamida.

Utilizando 28 atm de presión, se procedió a llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación de ciclohexeno (3.465 mmol), variando la concentración de acetamida con  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (0.1169 mmol), ligante estibínico *o*-TTS (0.1169 mmol), elegido, debido a que resultó ser un buen ligante, en el proceso de hidroformilación<sup>5</sup>, (además tiene un grupo metilo en cada anillo aromático, donador de densidad electrónica al antimonio, mejorando la basicidad de Lewis), temperatura 120°C, gas de síntesis  $\text{CO}/\text{H}_2$  (3:1), 10 mL de THF como disolvente, tiempo de reacción 10 h. Los resultados se encuentran en la tabla 2.2 y gráfica 2.2.

**Tabla 2.2.** Efecto de la concentración de acetamida a 10 horas de reacción con *o*-TTs.

Presión (atm)	Rendimiento (%)	Equiv. acetamida
28	38.00	1.0
28	34.69	1.5
28	53.56	2.0
28	47.00	2.5

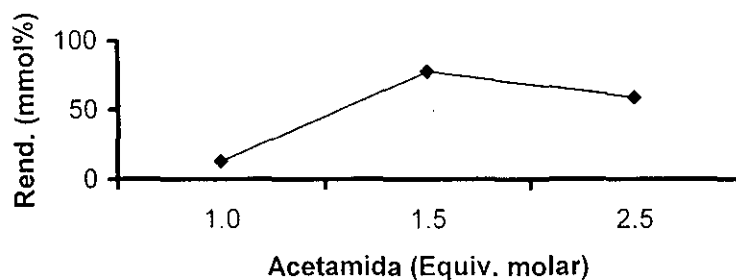


**Gráfica 2.2.** Efecto de la concentración de acetamida a 10 horas de reacción con ligantes estibínico *o*-TTS.

La reacción de amidocarbonilación en presencia de ligantes estibínicos mostró rendimientos moderados. Sin embargo, considerando que normalmente la presencia de ligantes distintos a CO retardan la reacción, se procedió a realizar un estudio del avance de la misma, por cromatografía de gases. Se encontró que el tiempo de inducción del complejo catalizador-ligante estibínico es de tres horas, comparado con el octacarbonilo de dicobalto, que es de una hora, (mostró aldehído en un periodo de tiempo más corto). Por lo que, se realizaron experimentos aumentando el tiempo de reacción a 20 horas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla y gráfica 2.3.

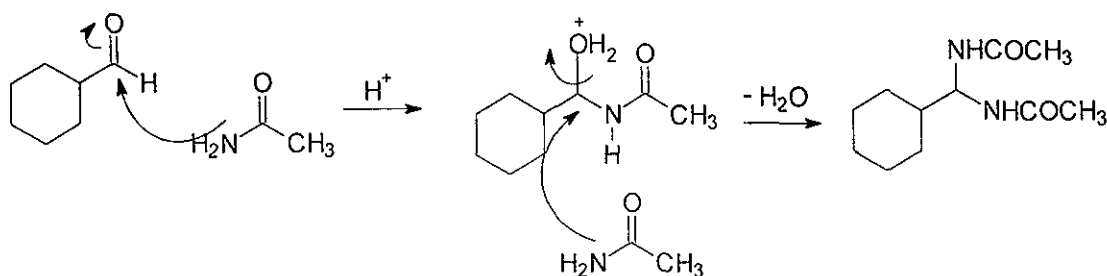
**Tabla 2.3.** Efecto de la concentración de acetamida a 20 horas de reacción con *o*-TTS.

Presión (atm)	Rendimiento (%)	Equiv. acetamida
28	13.06	1.0
28	77.5	1.5
28	58.93	2.5



**Gráfica 2.3.** Efecto de la concentración de acetamida a 20 horas de reacción con *o*-TTS.

La gráfica 2.3 muestra que cuando se utiliza 1.5 equivalentes molares de acetamida se obtienen los mejores rendimientos del producto con un rendimiento del 77.50% molar. Por otro lado, cuando se aumenta la concentración de acetamida (2.5 equiv.) se observó un decaimiento en el rendimiento del N-acetil-aminoácido, se detecta la presencia del compuesto bisamidal (15%), obtenido cuando el ciclohexancarboxialdehído es atacado nucleofílicamente dos veces por la acetamida (Esquema 2.1.1). En base a las observaciones anteriores, las condiciones de trabajo que se propusieron fueron las siguientes: ciclohexeno (3.46 mmol-1 equiv. molar), acetamida (5.20 mmol-1.5 equiv. molar), ligante estibínico (0.1169 mmol), 120°C de temperatura, 10 mL de THF como disolvente, y 20 horas de reacción.



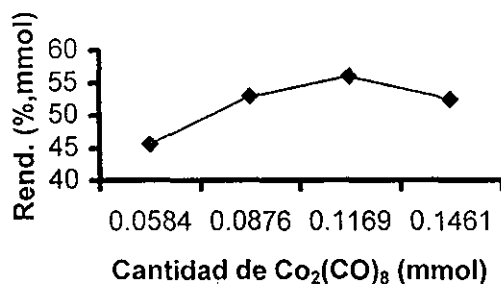
**Esquema 2.1.1.** Bisamidal, producido por el doble ataque de acetamida al ciclohexancarboxialdehído.

### 2.2.3 Efecto de la concentración de $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .

La concentración del catalizador es muy importante para controlar la conversión y formación de productos laterales. Por lo tanto, para analizar el efecto de dicho parámetro en la reacción, se procedió a variar la concentración del mismo, llevando a cabo la reacción sin ligante estibínico (tabla 2.4, gráfica 2.4) y con ligante estibínico (*o*-TTS). (tabla 2.5, gráfica 2.5) para poder evaluar el potencial catalítico del complejo metal-ligante estibínico.

**Tabla 2.4.** Efecto de la concentración de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  sin ligante, 20 h.

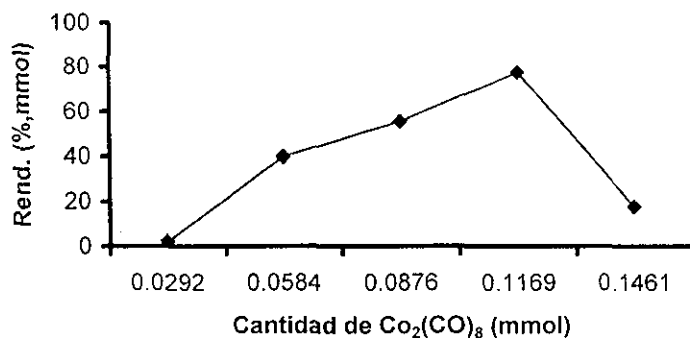
Presión (atm)	Rendimiento (%)	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (mmol)
28	45.57	0.0584
28	52.98	0.0876
28	56.02	0.1169
28	52.54	0.1461



**Gráfica 2.4.** Efecto de la concentración de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  sin ligante.

**Tabla 2.5.** Efecto de la concentración de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con ligante (*o*-TTS), 20 h.

Presión (atm)	Rendimiento (%)	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (mmol)
28	2.47	0.0292
28	39.91	0.0584
28	55.59	0.0876
28	77.50	0.1169
28	17.85	0.1461



**Gráfica 2.5.** Efecto de la concentración de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  con ligante (o-TTS).

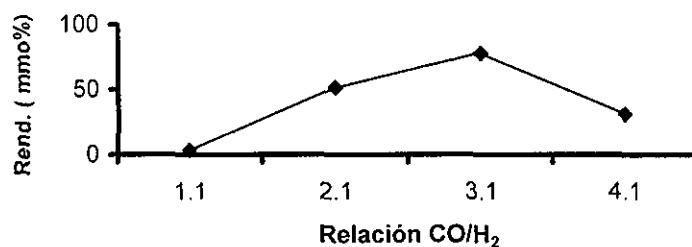
En ambos casos, observamos que con 0.1169 mmol de catalizador  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , se obtuvieron los mejores rendimientos del producto deseado.

#### **2.2.4 Efecto de la concentración de gas de síntesis.**

Considerando que altas presiones parciales de CO aseguran la estabilidad del catalizador (octacarbonilo de dicobalto) y que, por otro lado, altas concentraciones parciales de  $\text{H}_2$  incrementan la rapidez de la reacción, pero favorecen la reducción del producto. Se procedió a analizar la relación de gas de síntesis  $\text{CO}/\text{H}_2$  en la reacción del esquema 2.1. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 2.6, gráfica 2.6.

**Tabla 2.6.** Efecto de la concentración de gas de síntesis  $\text{CO}/\text{H}_2$  (o-TTS), 20 h.

Presión (atm)	Rendimiento (%)	Rel. $\text{CO}/\text{H}_2$
28	3.77	1.1
28	51.52	2.1
28	77.50	3.1
28	31.20	4.1



**Gráfica 2.6.** Efecto de la concentración de gas de síntesis CO/H<sub>2</sub> (o-TTS)

Se observó de la gráfica 2.6, que cuando se tiene un sistema enriquecido en monóxido de carbono (3:1, CO/H<sub>2</sub>), la amidocarbonilación se ve favorecida incrementando su rendimiento considerablemente. Es de hacer notar, que la presencia de hidrógeno es importante para generar la especie activa HCo(CO)<sub>4</sub>.

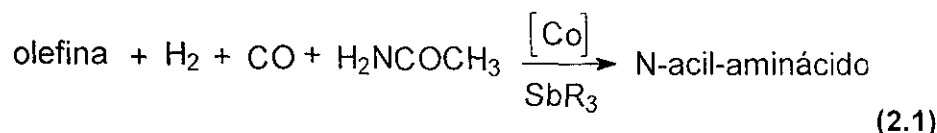
Lo anterior nos llevó a concluir que las condiciones óptimas para la reacción de amidocarbonilación podrían ser las siguientes: Olefina 1.0 equivalente molar, acetamida 1.5 equivalentes molares, Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> 0.1169 mmol, ligantes 0.1169 mmol, THF 10 mL, CO/H<sub>2</sub> 28 atm, 3:1, temperatura 120°C y 20 h de reacción.

### **2.3 Amidocarbonilación, ruta a y b.**

Se menciona en la introducción, que la reacción de amidocarbonilación, procede bajo las mismas condiciones de operación de la reacción de hidroformilación (formación de aldehídos), y que aldehídos pueden ser utilizados como materias primas en amidocarbonilación (Esquema 1). Debido a eso, se considero interesante observar como se comportaba el sistema cobalto-estibina en dicho proceso (hidroformilación). Para eso se propuso otra ruta de

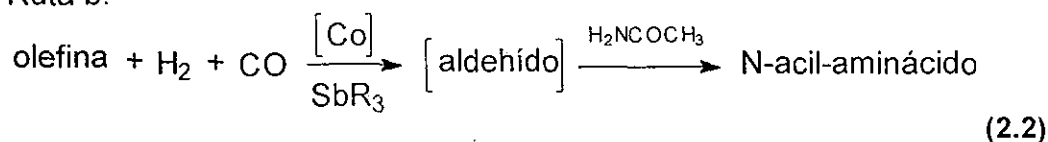
obtención de N-acetil-aminoácidos (ruta b). La ruta a (ecuación 2.1), consiste en realizar la reacción de amidocarbonilación-directa; es decir, se parte de la olefina, adicionando la acetamida, catalizador y ligante en un solo paso, para obtener el N-acil-aminoácido deseado, ruta utilizada hasta este momento.

Ruta a:



La ruta b (ecuación 2.2), que consiste en llevar a cabo la reacción en dos pasos (hidroformilación-amidocarbonilación), en el primero se realizó una reacción de hidroformilación (generación del aldehído sin aislarlo del medio de reacción) y en el segundo se llevó a cabo la amidación (adición de acetamida), generando el compuesto deseado.

Ruta b:



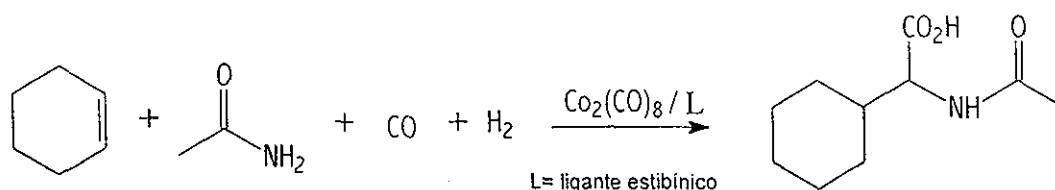
#### **2.4 Amidocarbonilación utilizando diferentes sustratos insaturados.**

Con el objeto de probar, el comportamiento del sistema cobalto-ligante estibínico (*o*-TTS) en varios sistemas insaturados, se eligió para este estudio diferentes sustratos insaturados; los cuales aportarían información importante del sistema catalítico. El ciclohexeno y cicloocteno, fueron elegidos debido a que proporcionarían información a cerca de la quimioselectividad del sistema. El 1-penteno, 1-hexeno, compuestos lineales, que nos proporcionarían información a cerca de la regioselectividad del sistema, el 2-metil-1-buteno, nos daría información relacionada con la quimio y regio selectividad del sistema en estudio. Además, nos generarían diferentes N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos,

permitiendo conocer el comportamiento de nuestro sistema catalítico, en la reacción de amidocarbonilación.

### 2.4.1 Amidocarbonilación de ciclohexeno, ruta a.

La amidocarbonilación fue llevada a cabo bajo atmósfera controlada por la técnica Schlenk, haciendo reaccionar ciclohexeno (3.46mmol), acetamida (5.20 mmol), octacarbonilo de dicobalto (0.1169 mmol) y tri(*o*-tolil)estibina (*o*-TTS, 0.1169 mmol) en THF anhidro, a 120°C en un reactor PARR presurizado a 28 atm, con una relación de gas de síntesis de 3:1 (CO/H<sub>2</sub>) por 20 h. El resultado obtenido fue N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina, con un rendimiento del 77.50%, (Esquema 2.1.2).

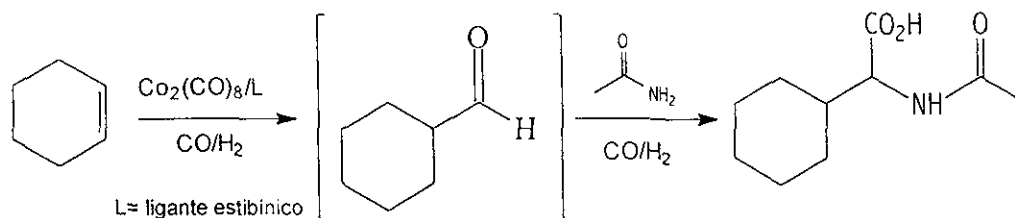


**Esquema 2.1.2** Amidocarbonilación de ciclohexeno, de acuerdo a la ecuación 2.1.

### 2.4.2 Amidocarbonilación de ciclohexeno ruta b.

La ruta b, corroboraría la formación del aldehído (*in situ*). Inicialmente se hicieron reaccionar ciclohexeno con octacarbonilo de dicobalto, *o*-TTS en THF anhidro, bajo atmósfera controlada. Posteriormente, se presurizó a 28 atm en una relación de CO/H<sub>2</sub>, 3:1, a 120°C, por 10 h. Se analizó la mezcla de reacción por CFV, se corroboró la formación del aldehído. Como segundo paso se adicionó la acetamida (5.20 mmol), presurizando nuevamente el reactor a 28 atm en una de relación 3:1 de CO/H<sub>2</sub>, a 120°C por 10 h. Se obtuvo un rendimiento casi cuantitativo, 97.66% (Esquema 2.1.3).



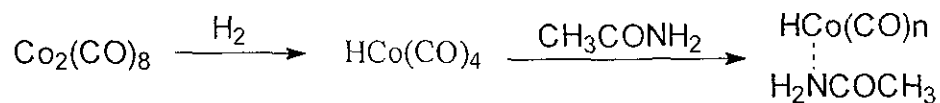


**Esquema 2.1.3** Amidocarbonilación de ciclohexeno, de acuerdo a la ecuación 2.2.

El compuesto fue identificado como N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina por los datos físicos (pf. 183-185°C) y espectroscópicos obtenidos en este trabajo. El espectro de IR mostró en 1701.1  $\text{cm}^{-1}$ , la banda correspondiente al carbonilo de ácido carboxílico y en 1614.7  $\text{cm}^{-1}$  el carbonilo de amida, grupos que corroboran la carbonilación catalítica del ciclohexeno. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal importante en 4.25 ppm que corresponde al metino, directamente unido al ácido carboxílico y a la amida, además en la región de 1.03-1.73 ppm se observaron los metilenos del anillo, en 1.93 ppm se observó la señal correspondiente al metilo de amida y en 7.8 ppm se encontró el protón de la amida (-NH). La espectrometría de masas proporcionó el ion molecular del compuesto  $\text{M}^+$  199 (5%) y un pico base en  $m/z$  43 (apéndice A-1).

Cabe mencionar que el complejo (catalizador–ligante) se activa nuevamente (*in situ*) en presencia de  $\text{CO}/\text{H}_2$ , por lo tanto, la cantidad de catalizador se fija desde la primera etapa de síntesis.

Con los resultados obtenidos, se observó, que al llevar a cabo la amidocarbonilación en dos etapas (ruta b, ecuación 2.2), los rendimientos son considerablemente más altos (97.66 %), comparados con los obtenidos por la ruta a (77.50 %). La probable explicación que se encuentra a este hecho, es que la amida actúe como ligante<sup>45</sup>, coordinándose con la especie activa del catalizador  $[\text{HCo}(\text{CO})_n]$  (Esquema 2.1.4), disminuyendo de esta manera la cantidad de la especie activa disponible para coordinarse con la olefina en el proceso previo de hidroformilación.

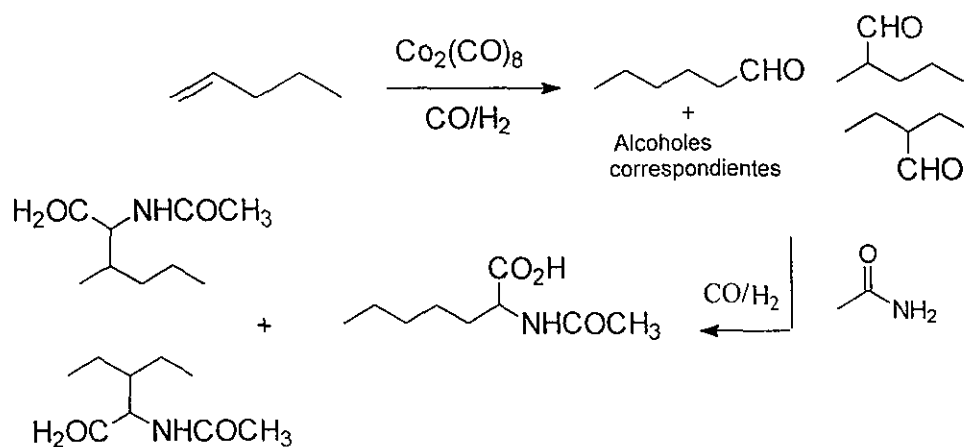


**Esquema 2.1.4** Acetamida coordinada a la especie reactiva  $[\text{HCo}(\text{CO})_n]$ .

Debido a los excelentes resultados, obtenidos en la amidocarbonilación de ciclohexeno, se decidió estudiar la ruta b de síntesis, con los diferentes sustratos insaturados.

### 2.4.3 Amidocarbonilación de 1-penteno.

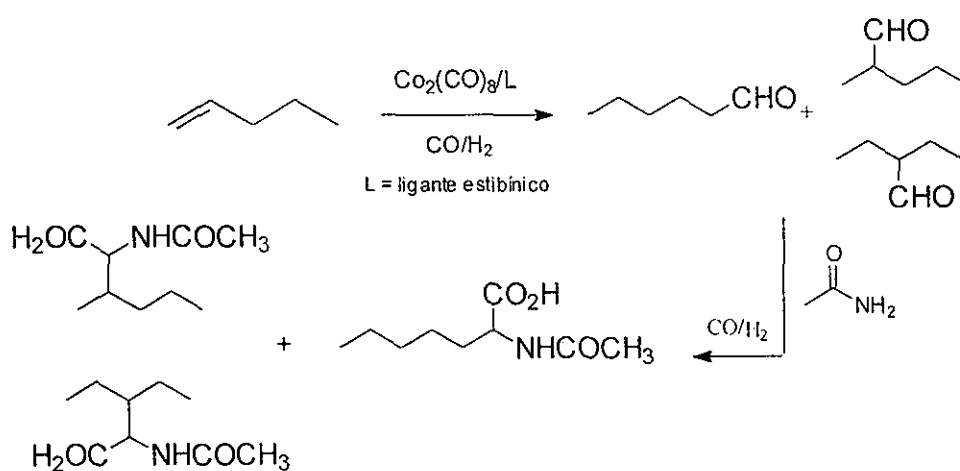
Se menciono anteriormente, el interés por conocer la selectividad del sistema catalítico en estudio, por lo tanto un sustrato interesante que nos proporcionó información acerca de la selectividad del sistema fue el 1-penteno (3.46 mmol), el cual se hizo reaccionar siguiendo la ruta b, con octacarbonilo de dicobalto (0.1169 mmol) en THF anhidro por la técnica Schlenk, la mezcla de reacción se transfirió a un reactor PARR con 28 atm de presión en una relación de gas de síntesis de 3:1 (CO/H<sub>2</sub>) a 120°C por 10h. Analizando la reacción por la técnica CFV-EM, proporcionó un 94% de conversión en aldehídos, (donde la relación de compuesto lineal vs ramificado es de 1:1). Se observó además la presencia de los alcoholes correspondientes.



**Esquema 2.2** Amicarbonilación de 1-penteno, sin usar ligante estibínico.

El segundo paso de la reacción, corresponde a la adición nucleofílica de la acetamida, (5.20mmol) bajo las mismas condiciones de presión (28 atm, CO/H<sub>2</sub>,3:1) y temperatura (120°C) por 10h, proporcionó los aminoácidos deseados, obteniendo una relación del 51% de aminoácido lineal y 49% de los aminoácidos ramificados, siendo estos cuantificados por RMN-<sup>1</sup>H. Como puede verse el uso del sistema [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>] no modificado, no proporciona selectividad (regio y quimio) significativa en esta reacción (Esquema 2.2).

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la amidocarbonilación de 1-penteno (3.46 mmol), con ligante estibínico, (*o*-TTS, 0.1169mmol) dicobalto octacarbonilo (0.1169 mmol) en THF anhidro, por la técnica Schlenk, con 28 atm de presión y una relación de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>) de 3:1 a 120°C por 10h, proporciono resultados mejorados considerablemente, ya que al analizar la mezcla de reacción por la técnica CFV-EM, se obtuvo un rendimiento cuantitativo en 99.50% de aldehídos. Observando selectividad hacia el aldehído lineal con respecto a los ramificados en una relación de 2:1. Es importante mencionar que no se observó la presencia de los alcoholes correspondientes, considerando de esta manera que el complejo metal-ligante estibínico formado retarda la formación de estos.

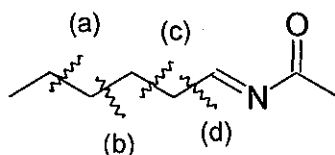


**Esquema 2.2.1** Amicarbonilación de 1-penteno, con ligante estibínico (*o*-TTS).

La adición nucleofílica de la acetamida, (5.20mmol) bajo las mismas condiciones de presión (28 atm, CO/H<sub>2</sub>,3:1) y temperatura (120°C) por 10h, proporcionó resultados interesantes, cuando se llevó a cabo la purificación de la mezcla de reacción, se observó un 67% de aminoácido lineal y un 33% de los aminoácidos ramificados. Se mostró, que el complejo formado (Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/SbR<sub>3</sub>) es selectivo hacia la formación del aldehído lineal, corroborando la selectividad en la formación preferente de N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina (producto lineal) con respecto a los N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos ramificados, (en una relación de 2:1 respectivamente) (Esquema 2.2.1).

La cuantificación fue realizada por RMN-<sup>1</sup>H en base a la señal en 6.38 ppm que corresponde al protón de la amida (-NH), además se observó en 4.57 ppm la señal del metino (-CH), unido directamente al grupo carboxílico y a la amida. También, en 2.04 ppm se encontró el desplazamiento del metilo de amida. El espectro de IR mostró las bandas características de los principales grupos funcionales, en 1717.0 cm<sup>-1</sup> el grupo carbonilo de ácido carboxílico y en 1597.3 cm<sup>-1</sup> el carbonilo de amida, el espectro de masas mostró el ion molecular en m/z 188 y el pico base en m/z 100 (apéndice A-2).

Un subproducto de esta reacción, fue aislado en una pequeña proporción, identificado como N-acetil- $\alpha$ -pentilimina (Figura 2.1).



**Figura 2.1.** N-acetil-pentilimina, rupturas importantes en espectrometría de masas.

El espectro de masas mostró el ion molecular (M<sup>+</sup>) en m/z 141, con una abundancia de 35%. Además se muestran cuatro picos; en m/z 112 (a) se asignó a [M<sup>+</sup>-29], pérdida de ion etilo. En m/z 98 (b) se asignó a [M<sup>+</sup>-43],

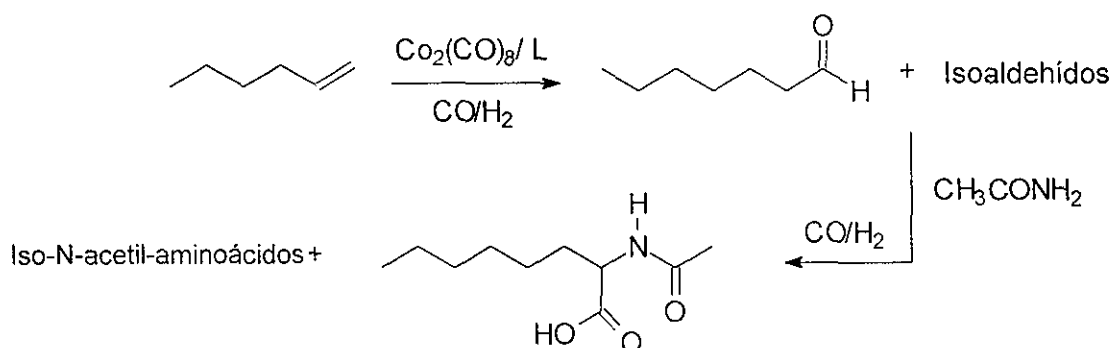
perdida de ion propilo. En  $m/z$  84 (c) se encontró  $[M^+-57]$ , correspondió a la pérdida de ion butilo. Finalmente el pico base se observó en  $m/z$  70 (d), pérdida de ion pentilo (apéndice A-1.4).

La N-acetil- $\alpha$ -pentilimina, resultó ser un intermediario muy importante en la reacción, ya que se sugiere su coordinación a la especie activa, para posteriormente ser carbonilado y dar el aminoácido N-protégido. Es conveniente hacer notar que los primeros estudios relacionados con el mecanismo de amidocarbonilación reportados por Parnaud *et al.*,<sup>51</sup> sugieren la formación de un hemiamidal como la entidad que se coordina a la especie activa y no consideran la formación de la imina. Por otra parte, Magnus y Slater<sup>54</sup> sugieren la formación de la imina como intermediario y su ulterior coordinación. Los resultados aquí obtenidos dan fuerza a la propuesta mecanística de Magnus. Se realizó un experimento con el fin de obtener el hemiamidal  $[CH_3CONHCH(OH)R]$  y hacerlo reaccionar con octacarbonilo de dicobalto. El 2-metilvaleraldehído se hizo reaccionar con acetamida, a 28 atm de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1) en THF anhidro a 120°C por 10 h. El compuesto obtenido fue la N-acetil- $\alpha$ -pentilimina en un 86.17% de rendimiento, no se detectó la presencia del hemiamidal, lo anterior refuerza al mecanismo *vía* la formación de un intermediario iminico, el cual debe formarse rápida y preferentemente en el medio de reacción.

#### **2.4.4 Amidocarbonilación de 1-hexeno.**

La amidocarbonilación de 1-hexeno (ruta b) se llevó a cabo con octacarbonilo de dicobalto, (0.1169 mmol), sin utilizar ligante estibínico y con ligante estibínico, en THF anhidro por la técnica Schlenk; la mezcla de reacción se transfirió a un reactor PARR con 28 atm de presión, con una relación de gas de síntesis de CO/H<sub>2</sub> 3:1, a 120°C por 10h. Los resultados obtenidos fueron: sin ligante estibínico, se obtuvo un 80% de conversión de los aldehídos lineal y ramificados en una relación de 1:1, además de un 20% de los alcoholes

correspondientes. La segunda etapa de la reacción que corresponde a la adición nucleofílica de la acetamida, (5.20mmol) presurizando nuevamente el reactor a 28 atm con gas de síntesis CO/H<sub>2</sub> por 10 h, proporcionó una mezcla de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos, correspondiendo un 45.74% al compuesto lineal y 43.08% a los ramificados, en una relación n/i 1:1 (Esquema 2.3).



**Esquema 2.3\_** Esquema general de amidocarbonilación de 1-hexeno.

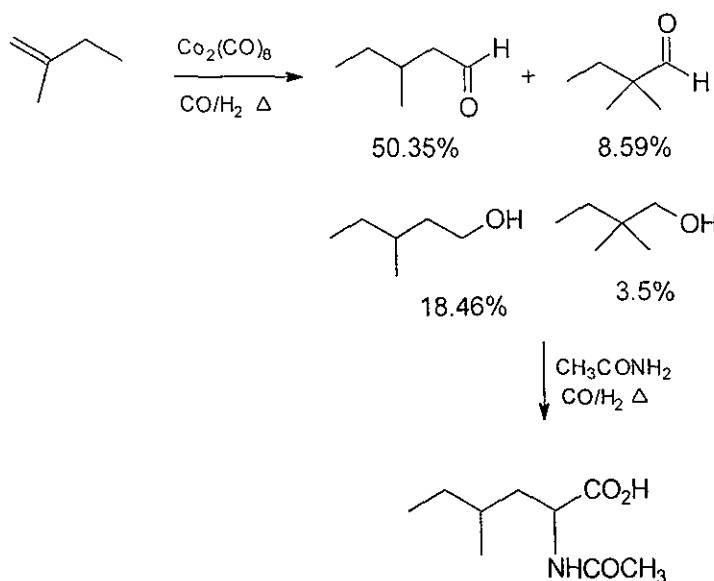
Sin embargo en el caso de la amidocarbonilación con ligante estibínico (*o*-TTS) se observó la formación de los aldehídos lineal y ramificados en un 95%, inhibiendo la formación de los alcoholes. Generando en la segunda etapa, los aminoácidos deseados. Se obtuvo una relación de aminoácido lineal de 60% y un 40% de los aminoácidos ramificados, siendo selectivo hacia la formación del producto lineal en una relación de 1.5:1 (n/i) (Esquema 2.3).

La cuantificación se realizó por RMN-<sup>1</sup>H en base a la señal en 4.54 ppm, que corresponde al metino (-CH), unido directamente a los grupos carboxílico y amida. En 6.40 ppm se observó al protón (-NH) de la amida. En 2.04 ppm se encontró el metilo de la acetamida y en la región de 0.86-1.97 ppm se observaron los metilos, metilenos (-CH<sub>2</sub>) de la cadena de hidrocarburos. El espectro de IR presentó, una banda intensa en 1718.2 cm<sup>-1</sup> correspondiente al carbonilo del ácido carboxílico y en 1596.6 cm<sup>-1</sup> se observó el carbonilo de

amida. La espectrometría de masas mostró el ion molecular en  $m/z$  201 (5%) y el pico base en 114 (apéndice A-4).

#### 2.4.5 Amidocarbonilación de 2-metil-1-buteno.

El 2-metil-1-buteno fue probado en la reacción de amidocarbonilación proporcionando los siguientes resultados por la ruta b. En el primer paso de la reacción (hidroformilación) se hizo reaccionar 2-metil-1-buteno (3.46 mmol), sin ligante estibínico, en las condiciones descritas previamente. La mezcla de reacción fue analizada por la técnica CFV-EM proporcionando un 59% de conversión de aldehídos, observando al aldehído lineal en un 50.35% de conversión y el aldehído ramificado en 8.59%, además se observó la presencia de los alcoholes correspondientes en un 21.96% con 18.46% del alcohol lineal y 3.5% del alcohol ramificado (Esquema 2.4).



**Esquema 2.4** Amidocarbonilación de 2-metil-1-buteno, sin ligante estibínico.

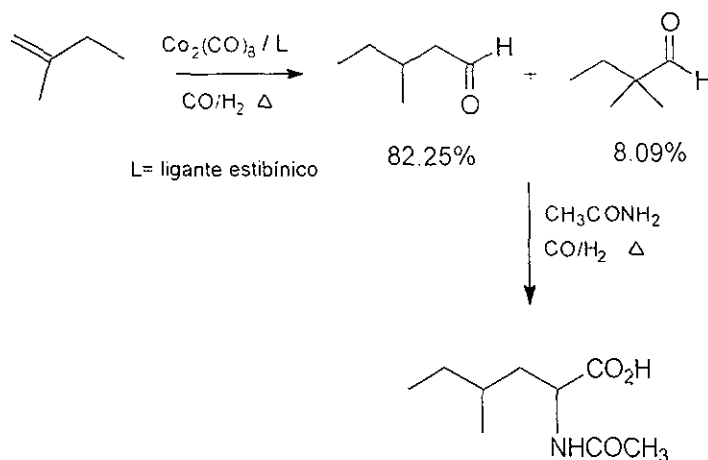
En el segundo paso (amidación) se llevó a cabo la adición de la acetamida (5.20 mmol), en las condiciones usuales. La mezcla de reacción fue

purificada por cromatografía en columna utilizando un sistema de hexano-acetato de etilo, obteniendo preferentemente el N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina (producto lineal) con un rendimiento del 28.73% de compuesto aislado.

Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia del ligante estibínico tri(*o*-tolil)estibina (*o*-TTS), se obtiene un 82.25% de conversión de aldehído lineal y un 8.09% de conversión de aldehído ramificado, en el primer paso de la reacción se observó que la presencia del ligante estibínico dentro de la esfera de coordinación inhibe la formación de los alcoholes correspondientes, influyendo por lo tanto en la quimioselectividad del proceso. En el segundo paso se adicionó la acetamida (5.20 mmol), en las condiciones ya establecidas. La mezcla de reacción fue purificada, obteniendo únicamente el N-acetil- $\alpha$ -aminoácido lineal con un 51% de rendimiento de compuesto aislado. Se observó un incremento del 23 % de la reacción al utilizar el ligante estibínico (Esquema 2.4.1).

La identificación del producto se llevó a cabo utilizando las técnicas espectroscópicas convencionales. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró en 4.54 ppm la señal del metino (-CH), unido directamente al grupo carboxílico y al grupo amida. En 6.40 ppm se observó el protón de la amida (-NH), la señal en 2.04 ppm correspondió al grupo metilo de la amida. Finalmente en la región de 0.86-1.97 ppm se asignó al resto de la cadena de hidrocarburos. El espectro de IR, presentó las bandas características de los grupos funcionales, involucrados en la molécula sintetizada, el carbonilo de ácido carboxílico presentó una banda intensa en 1703.3  $\text{cm}^{-1}$  y otra banda intensa en 1622.8  $\text{cm}^{-1}$ , correspondió a la vibración C-O del carbonilo de amida. El espectro de masas mostró al ion molecular en  $m/187$  y el pico base en  $m/z$  100, corroborando la formación de N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina (apéndice A-5).

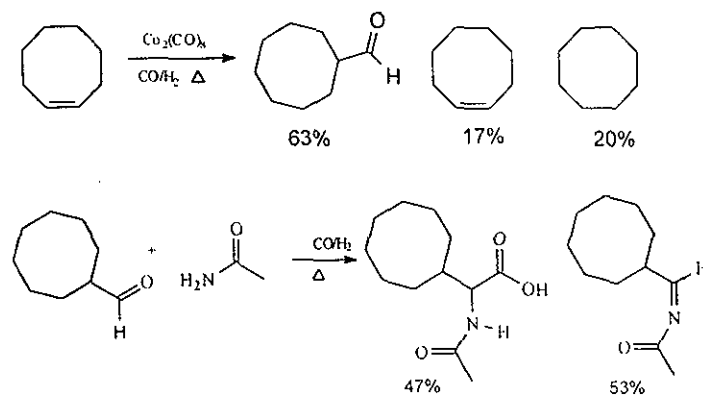




**Esquema 2.4.1** Amidocarbonilación de 2-metil-1-buteno, con o-TTS.

### 2.4.6 Amidocarbonilación de cicloocteno.

La amidocarbonilación de cicloocteno con dicobalto octacarbonilo en THF anhidro a 120°C, con 28 atm de presión de gas de síntesis CO/H<sub>2</sub> y después de 10 h de reacción proporcionó una mezcla de compuestos, (analizados por CFV-EM) obteniendo un 63% de conversión del ciclooctancarboxialdehído, en estas condiciones de operación también se observa la presencia de materia prima sin reaccionar y un pequeño porcentaje de cicloocteno reducido.



**Esquema 2.5** Amidocarbonilación de cicloocteno.

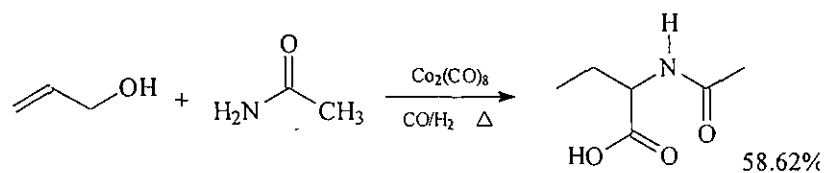
Sin embargo cuando se llevó a cabo la adición nucleofílica de la acetamida (1.5 equivalentes) a 120°C, presurizando nuevamente a 28 atm con gas de síntesis por 10 h, después de la purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna, se obtiene un 47% de rendimiento de N-acetil- $\alpha$ -ciclootilglicina. Además, se obtuvo N-acetil- $\alpha$ -ciclooctilimina en 53%, (Esquema 2.5). Lo anterior prueba de manera concluyente que es una imina el intermediario, que al carbonilarse, genera los productos finales del proceso. No se detectó la presencia del amidal propuesto por Parnaud<sup>51</sup> lo cual sugiere su inmediata deshidratación en el medio.

La adición de tri(*o*-tolil)estibína como ligante en estas condiciones de reacción retarda la velocidad de la misma, proporciono 35% de rendimiento de N-acetil- $\alpha$ -ciclootilglicina. El espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró, en 4.49 ppm la señal del metino unido a los dos grupos importantes (carboxilato y amida). En 6.57 ppm se observó, al protón de la amida (-NH), en 2.02 ppm se encontró el metilo de la acetamida. Finalmente en la región de 1.25-1.68 ppm se observaron los metilenos del anillo. El espectro de masas mostró el ion molecular [M+1]<sup>+</sup> en m/z 228 y el pico base en m/z 117 (apéndice A-6).

#### **2.4.7 Amidocarbonilación de alcohol alílico.**

Ojima<sup>46</sup> propone la isomerización de alcoholes alílicos en el medio de la reacción de hidroformilación. Por lo tanto resultó interesante utilizar el alcohol alílico como precursor de aldehídos para poder llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación bajo las condiciones usuales de operación: 20 h, 120°C, THF, 0.1169 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, 0.1169 mmol de *o*-TTS, CO/H<sub>2</sub>, 3:1, 28 atm, 3.465 mmol sustrato, 5.20 mmol de acetamida. Sin embargo los resultados obtenidos al llevar a cabo la reacción con la condiciones de operación antes mencionadas, fue una mezcla compleja de compuestos probablemente de naturaleza polimérica que no fue estudiada.

Se modificaron las condiciones de operación, reduciendo el tiempo de reacción, con el fin de evitar las reacciones poliméricas observadas. La reacción de amidocarbonilación se llevó a cabo con un tiempo de 5 horas, manteniendo constante las condiciones de presión y las cantidades de reactivos. Se obtuvo el N-acetil-áminoácido deseado en 58.62% de rendimiento de compuesto aislado. El compuesto obtenido fue identificado como N-acetil- $\alpha$ -etilglicina (Esquema 2.6). El espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró la señal importante del metino en 4.28 ppm, la señal del protón de la amida se encontró en 6.03 ppm, el metilo de la amida se observó en 1.98 ppm, como una señal simple y en la región de 0.97-1.79 ppm el resto de la cadena de hidrocarburos. El espectro de IR, corroboró la presencia de los grupos funcionales importantes tales como: una señal intensa en  $1716.8\text{ cm}^{-1}$ , debida a la vibración del enlace C-O del carbonilo de ácido carboxílico y en  $1593.6\text{ cm}^{-1}$  se observó la señal producida por la vibración C-O del carbonilo de la amida. El espectro de masas mostró el ion molecular en  $m/z$  145 y el pico base en  $m/z$  58 (apéndice A-7).



**Esquema 2.6** Amidocarbonilación directo de alcohol alílico.

## 2.5 Interacción del precursor catalítico con el ligante estibínico.

Debido a que la adición de estibinas incrementó, tanto la reactividad como la selectividad del sistema de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , se llevó a cabo un estudio en el IR para tener más información de las especies involucradas en el proceso antes y después de la adición del ligante. El espectro de IR de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  presentó cuatro señales (apéndice B-1), dos de ellas fuertes, entre  $2070\text{-}2038\text{ cm}^{-1}$  (f), las cuales corresponden a la vibración de estiramiento de los carbonilos terminales y dos mas medias, en la región de  $1890\text{-}1858\text{ cm}^{-1}$  (m), correspondientes a la vibración de los carbonilos puente. Por otro lado, el hidruro de tetracarbonil cobalto, presenta las bandas de IR en  $2066\text{ cm}^{-1}$  (h),  $2043\text{ cm}^{-1}$  (f),  $2004\text{ cm}^{-1}$  (f),  $1976\text{ cm}^{-1}$  (f),  $1929\text{ cm}^{-1}$  (h),  $1869\text{ cm}^{-1}$  (h)<sup>67</sup>.

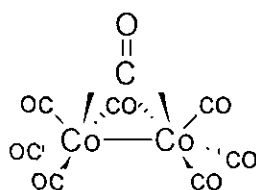
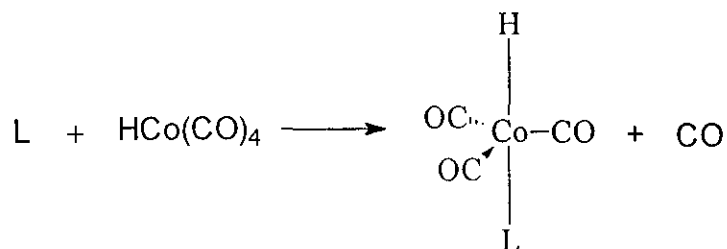


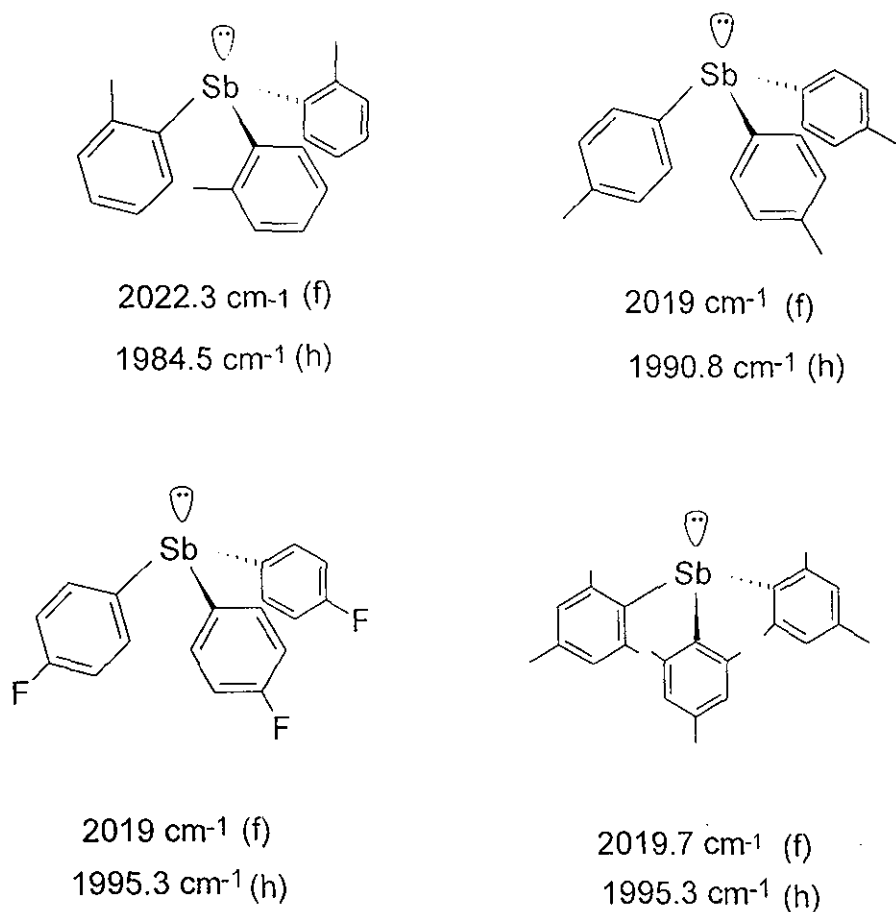
Figura 2.2 Estructura de dicobalto octacarbonilo.

Cuando se llevó a cabo la amidocarbonilación con la adición de la estibina en las mismas condiciones de reacción, se observó la aparición de solo 2 señales entre  $1995\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $2019\text{ cm}^{-1}$  (h), (apéndice B-2) los resultados anteriores estarían de acuerdo, para tener un sistema en solución como el representado en el esquema 2.7<sup>68</sup>.



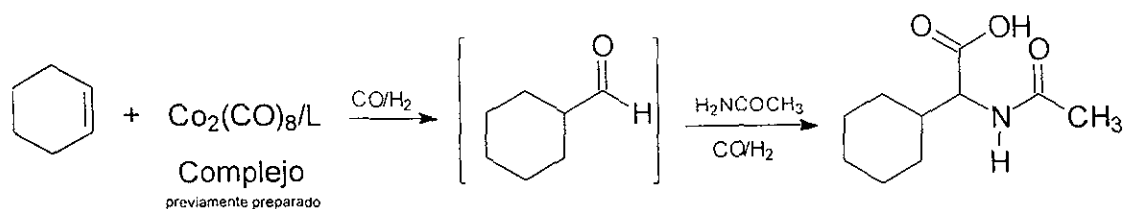
Esquema 2.7 Interacción de la especie catalítica con un ligante L= fosfina o estibina.

A continuación se presentan los resultados, de la interacción especie catalítica  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  con cada uno de los ligante estibínicos utilizados (Esquema 2.7.1).



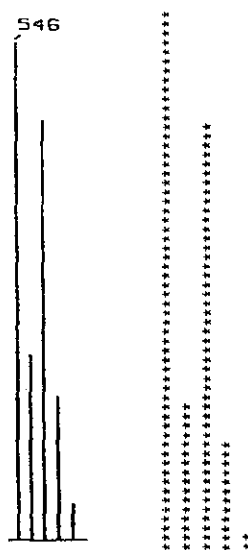
**Esquema 2.7.1** Bandas de IR, interacción metal-ligante estibínico.

Las disoluciones resultantes, fueron utilizadas para llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación, según ecuación 2.2. El ciclohexeno se utilizó nuevamente como sustrato modelo, para evitar reacciones laterales producidas por la isomerización de la doble ligadura.



**Esquema 2.7.2** Amidocarbonilación utilizando el complejo metal-ligante, previamente preparado.

En todos los casos se obtuvo el N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina con buenos rendimientos. La serie anterior de experimentos, corrobora la introducción del ligante estibínico en la esfera de coordinación del precursor catalítico, lo cual da lugar, al cambio en la reactividad y selectividad observada en el proceso. En el caso del sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8\text{-oTTS}$ , fue posible aislar un producto sensible al aire, cuyo estudio por espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+$ ) dio un fragmento  $m/z$  545 (Figura 2.3), se asignó al ion molecular de una especie de  $[\text{Co}]^{(I)}$  del tipo  $[\text{Co}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{CO})_2\text{L}]$ , esto sugiere la participación del  $\text{H}_2\text{O}$  como ligante en las especies metálicas en solución y dando fuerza a un posible paso hidrolítico interno para dar el aminoácido.



**Figura 2.3** Espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+$ ), pico asignado al complejo  $[\text{Co}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})(\text{CO})_2\text{L}]$   $m/z$  546, corroborado por su distribución isotópica (lado derecho).

El sistema anteriormente obtenido, también, fue utilizado con éxito como promotor de la reacción, al parecer especies hidroxiladas favorecen el paso final de la reacción de Wakamatsu.

## **2.6 Amidocarbonilación utilizando los diferentes ligantes estibínicos.**

Una vez corroborado que efectivamente el ligante se encontraba dentro de la esfera de coordinación del metal, se procedió a estudiar el efecto de los diferentes compuestos estibínicos por separado comparado con el efecto de los ligantes fosfinicos en la reacción de amidocarbonilación por ambas rutas a y b. Para estos experimentos se utilizó otra vez, ciclohexeno como sustrato modelo (evita productos debidos a la isomerización de la doble ligadura).

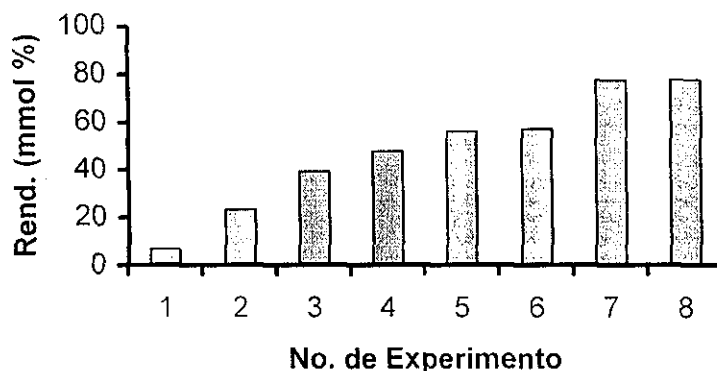
### **2.6.1 Ciclohexeno, ruta a.**

La amidocarbonilación se llevó a cabo por la ruta a con, ciclohexeno (3.46 mmol), acetamida (5.20 mmol), octacarbonilo de dicobalto (0.1169 mmol), ligante estibínico (0.1169 mmol) en THF anhidro, a 120°C, 20 h. Los resultados se presentan en la tabla 2.7 y gráfica 2.7.

**Tabla 2.7** Amidocarbonilación de ciclohexeno ruta a, diferentes ligantes estibínicos.

Experimentos No.	N-acil-a-aminoácido Rendimiento (%)	Ligantes
1	6.68	TPP
2	23.22	<i>p</i> -TTP
3	39.19	<i>o</i> -TTP
4	47.75	TPS
5	56.02	Sin ligante
6	57.18	<i>p</i> -TTS
7	77.5	<i>o</i> -TTS
8	77.79	<i>p</i> -TFPS

TPP= tri(fenil)fosfina, *p*-TTP= tri(*p*-tolil)fosfina, *o*-TTP= tri(*o*-tolil)fosfina,  
 TPS= tri(fenil)estibina, *p*-TTS= tritolilestibina, *o*-TTS= tri(*o*-tolil)estibina,  
*p*-TFPS= tri(*p*-fluorofenil)estibina.



**Gráfica 2.7** Amidocarbonilación de ciclohexeno ruta a, diferentes ligantes estibínicos.

De los resultados obtenidos por esta ruta, se puede concluir que los ligantes estibínicos son mejores que los ligantes fosfínicos en la reacción en estudio, bajo estas condiciones de operación.

### 2.6.2 Ciclohexeno ruta b.

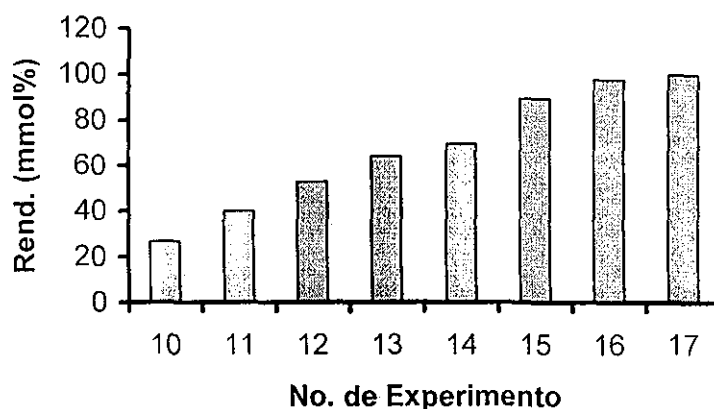
Cuando la reacción fue llevada a cabo por la ruta b (hidroformilación-amidocarbonilación) con ciclohexeno, (3.46 mmol) octacarbonilo de dicobalto, (0.1169 mmol) ligante (0.1169 mmol) en THF anhidro, 28 atm (CO/H<sub>2</sub>, 3:1), 120°C, 10 h. Se obtuvo en la primera etapa el ciclohexancarboxialdehído, el cual se hizo reaccionar con acetamida (5.20 mmol), 28 atm de gas de síntesis, obteniendo los siguientes rendimientos del N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina aislado (tabla 2.8 y gráfica 2.8).



**Tabla 2.8.** Amidocarbonilación de ciclohexeno ruta b, con diferentes ligantes estibínicosl

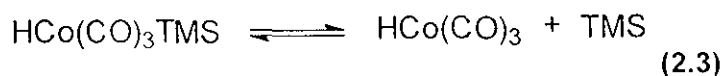
Experimentos No.	N-acil-a-aminoácido Rendimiento (mmol)	Ligantes
10	26.71	TPP
11	40.06	<i>p</i> -TTP
12	52.83	TMS
13	64.15	TPS
14	69.52	Sin ligante
15	89.40	<i>p</i> -TTS
16	97.68	<i>o</i> -TTS
17	99.71	<i>p</i> -TFPS

TPP= tri(fenil)fosfina, *p*-TTP= tri(*p*-tolil)fosfina, *o*-TTP= tri(*o*-tolil)fosfina, TPS= tri(fenil)estibina, *p*-TTS= tritolilestibina, *o*-TTS= tri(*o*-tolil)estibina, *p*-TFPS= tri(*p*-fluorofenil)estibina.



**Tabla 2.8.** Amidocarbonilación de ciclohexeno ruta b, con diferentes ligantes estibínicosl

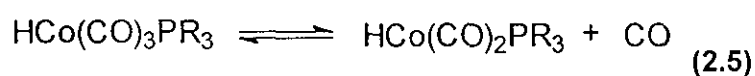
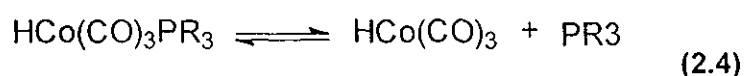
En la gráfica 2.8, observamos un comportamiento similar de los ligantes al obtenido por la ruta a, donde los ligantes fosfínico resultan menos eficientes que los ligantes estibínico (*p*-TTS, *o*-TTS y *p*-TFPS), vale la pena mencionar que el caso de TMS, dio rendimientos moderados, probablemente el efecto estérico del ligante<sup>28, 69</sup> (ángulo de cono 205°) sea importante para propiciar un equilibrio donde la estibina es disociada de la siguiente manera (ecuación 2.3).



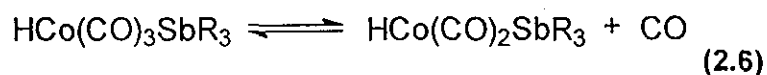
Este equilibrio, generaría especies particularmente similares a las de un sistema de cobalto no modificado, pero con la influencia retardataría en la velocidad de la reacción, característica observada cuando hay adición de ligantes en el mencionado sistema.

Los resultados obtenidos mostraron, que complejos formados *in situ* del tipo  $\text{HCo(CO)}_3\text{L}$ , donde L= ligante fosfinico dan lugar a bajos rendimientos en la formación del N-acetil- $\alpha$ -aminoácido. Por el contrario, el uso de ligantes estibínicos generan rendimientos casi cuantitativos.

Dado que, el proceso en estudio depende de la rapidez de formación del aldehído (hidroformilación), parecería lógico analizar el comportamiento de las especies que están en equilibrio en el medio de la reacción. En el caso de ligantes fosfinicos dado que son buenos donadores  $\sigma$ , sería posible esperar los siguientes equilibrios en los complejos precursores<sup>70</sup> (ecuaciones 2.4 y 2.5).



Por el contrario, cuando se tienen ligantes estibínicos el efecto donador  $\sigma$  es menor, pero aumenta su capacidad aceptora  $\pi$ , lo cual hace posible tener preferentemente el siguiente equilibrio<sup>71</sup> (ecuación 2.6).



La movilidad del monóxido de carbono como ligante esta favorecida por bajas presiones parciales de CO ( $P_{\text{CO}}$ ) en el proceso, haciendo que este sea

más rápido y selectivo. Reportes previos en la literatura muestran que es mayor el carácter  $\pi$ -aceptor de la estibina. Sharma y colaboradores<sup>72</sup> sugieren una importante influencia *trans* de ligantes a base de antimonio. Por otro lado, Wendt<sup>36</sup> proponen un importante efecto *trans* de este tipo de ligantes, lo anteriormente mencionado, daría mayor posibilidad al equilibrio de la ecuación 2.6.

## **2.7 Selectividad de los ligantes estibínicos en amidocarbonilación.**

En la sección 2.4.3, se observó que el uso de ligante estibínico (*o*-TTS) modificaba la selectividad de la reacción de amidocarbonilación, comparada con la nula selectividad observada en ausencia de este. Por lo tanto, se consideró importante estudiar el comportamiento del sistema catalítico  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{SbR}_3$ , con los diferentes ligantes estibínicos sintetizados, utilizando 1-penteno como sustrato.

### **2.7.1 1-penteno, ruta b.**

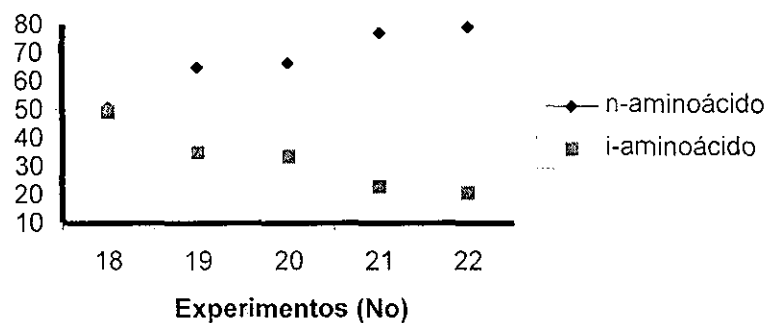
Se llevó a cabo la amidocarbonilación de 1-penteno, bajo las condiciones de operación ya establecidas, seleccionando la ruta b para este estudio.

La selectividad presentada por el 1-penteno con los diferentes ligantes estibínicos, mostró que se favorece la formación del N-acetil-aminoácido lineal con respecto a los aminoácidos ramificados en una relación de 2 a 1 respectivamente, corroborando que la presencia del ligante estibínico dentro de la esfera de coordinación modifica la selectividad del proceso. (tabla 2.9).

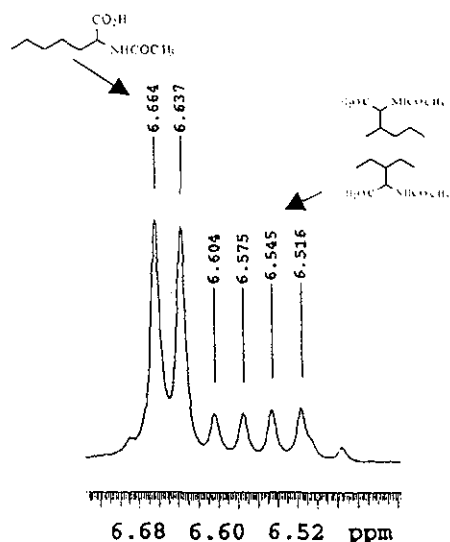
**Tabla 2.9** Selectividad de 1-penteno, con los diferentes ligantes estibínicos.

Experimentos No.	N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos		Ligante
	n (%)	iso (%)	
18	51	49	Sin ligante
19	63	36	<i>p</i> -TTS
20	67	33	TMS
21	67	33	<i>p</i> -TFPS
22	67	33	<i>o</i> -TTS

Relación n/i

**Gráfica 2.9** Selectividad de 1-penteno, con los diferentes ligantes estibínicos.

Los N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos fueron cuantificados por resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  (Figura 2.4), basados en la señal de 6.38 ppm del protón de la amida (-NH), de acuerdo a lo mencionado en la sección 2.4.3.



**Figura 2.4** Señal del protón de la amida (-NH) de los N-acetil-aminoácidos (lineal y ramificados), derivados de la amidocarbonilación de 1-penteno.

## **2.8 Amidocarbonilación utilizando ligantes estibínicos asimétricos.**

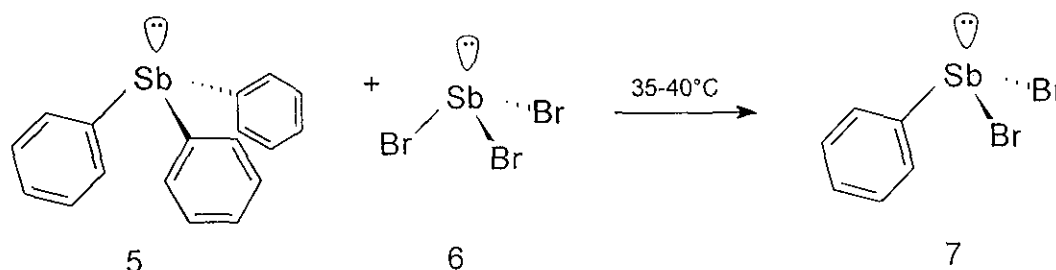
En la introducción se menciona, que hasta el momento no se ha reportado la reacción de amidocarbonilación asimétrica, por lo tanto, resultado interesante sintetizar estibinas asimétricas para ser utilizadas en dicha reacción.

### **2.8.1 Síntesis de ligante estibínicos asimétricos.**

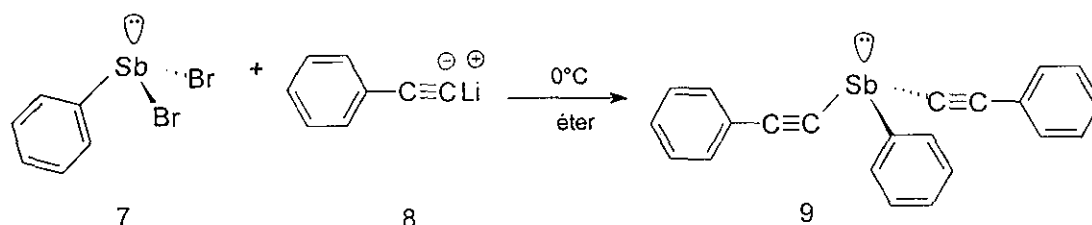
En la sección 2.1, se mostró que ligantes del tipo  $SbR_3$ , pueden ser sintetizados utilizando reactivos de Grignard o de reactivos organolitados<sup>40-41</sup>. Sin embargo, estos métodos no dan resultados satisfactorios para la síntesis de compuestos asimétricos, debido a que los átomos de halógeno son altamente reactivos como grupos salientes, además los compuestos organomagnesianos, así como lo organolitados, tienen alta nucleofilicidad, sustituyendo los tres átomos de halógeno muy rápidamente. Para resolver este problema se ha modificado la reactividad de los grupos salientes utilizando

grupos fenilacetilénicos los cuales funcionan como grupos salientes moderados<sup>62</sup>.

La síntesis inicia con la formación de dibromo-fenilestibina (7), se preparó a partir de la reacción de redistribución de una mezcla 1:2 de tri(fenil)estibina (5) y tri(bromo)estibina (6)<sup>73</sup> (en ausencia de disolvente y con agitación) la mezcla de reacción solidifica en presencia de diclorometano; obteniendo el compuesto 7.



El tratamiento de 7 con 2.2 equivalentes de feniletinilo (8) proporcionó el intermediario bis(1-feniletinil)-fenilestibina (9), el cual es importante para llevar a cabo el desplazamiento nucleofílico de los grupos fenilacetilénicos (apéndice C-1).



El tratamiento de 9 con 1.1 equivalentes de bromuro de 2,4,6-mesitilmagnesio (10) en éter a 0°C, dio por resultado el desplazamiento de un grupo feniletinílico proporcionando el fenil(1-feniletinil)mesitilestibina (11), obteniéndose así el ligante estibínico esperado (apéndice C-2).



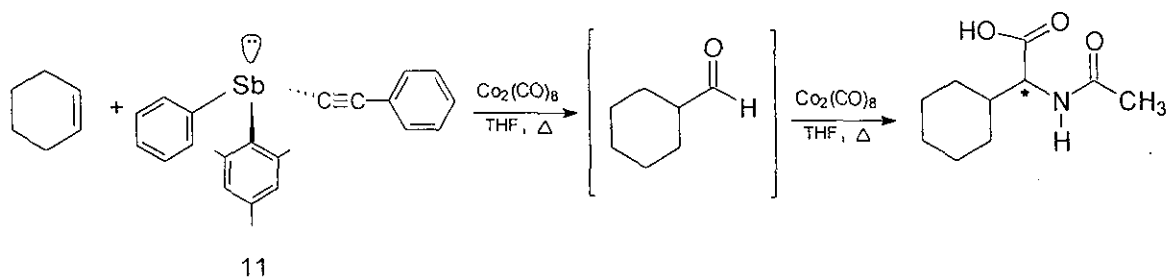
La fenil(2-tienil)mesitilestibina (15), se obtuvo al hacer reaccionar fenil(1-feniletinil)mesitilestibina con 1.1 equivalentes de 2-tienillitiado (14), a temperatura ambiente en éter proporcionando el producto deseado 15 con un 46% de rendimiento, mostró una rotación específica de  $[\alpha] = -8.57^\circ$  (apéndice C-3).

La resolución de los ligantes estibínicos asimétricos continua en estudio. La actividad óptica observada, probablemente es debida a que los sustituyentes se encuentran acomodados en forma de hélice. Por otra parte, la barrera de inversión en los compuestos de antimonio, es lo suficientemente alta para poder ser resueltos. Existe un reporte de que en la síntesis del compuesto quiral  $(C_6H_5)(1\text{-naftil})(p\text{-HO}_2CC_6H_4)Sb$  no se observó racemización, aun después de 2 h de reflujo en xileno<sup>61</sup>.

### **2.8.2 Aplicación en amidocarbonilación.**

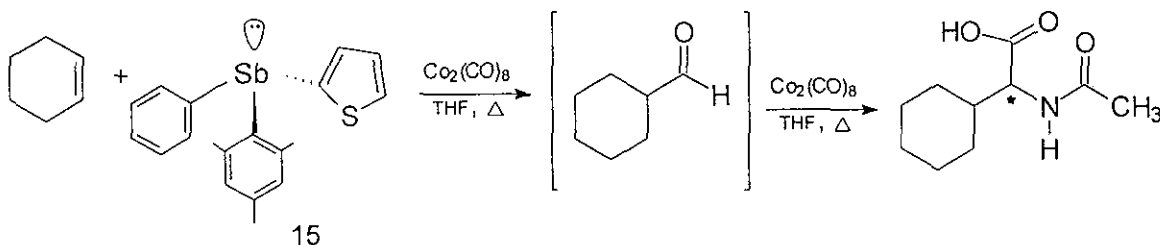
Los ligantes estibínicos con tres sustituyentes diferentes (sección 2.8.1), se utilizaron para modificar al precursor catalítico  $[HCo(CO)_4]$  en la reacción de amidocarbonilación de ciclohexeno. Se observó que cuando el ligante fenil(1-feniletinil)mesitilestibina, se hizo reaccionar, bajo las condiciones de operación descritas (sección 2.2) y siguiendo la ruta a (ecuación 2.1), se obtuvo un 73% de rendimiento de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina, presentó una rotación específica  $[\alpha] = -8.5^\circ$ , (Esquema 2.8.4).





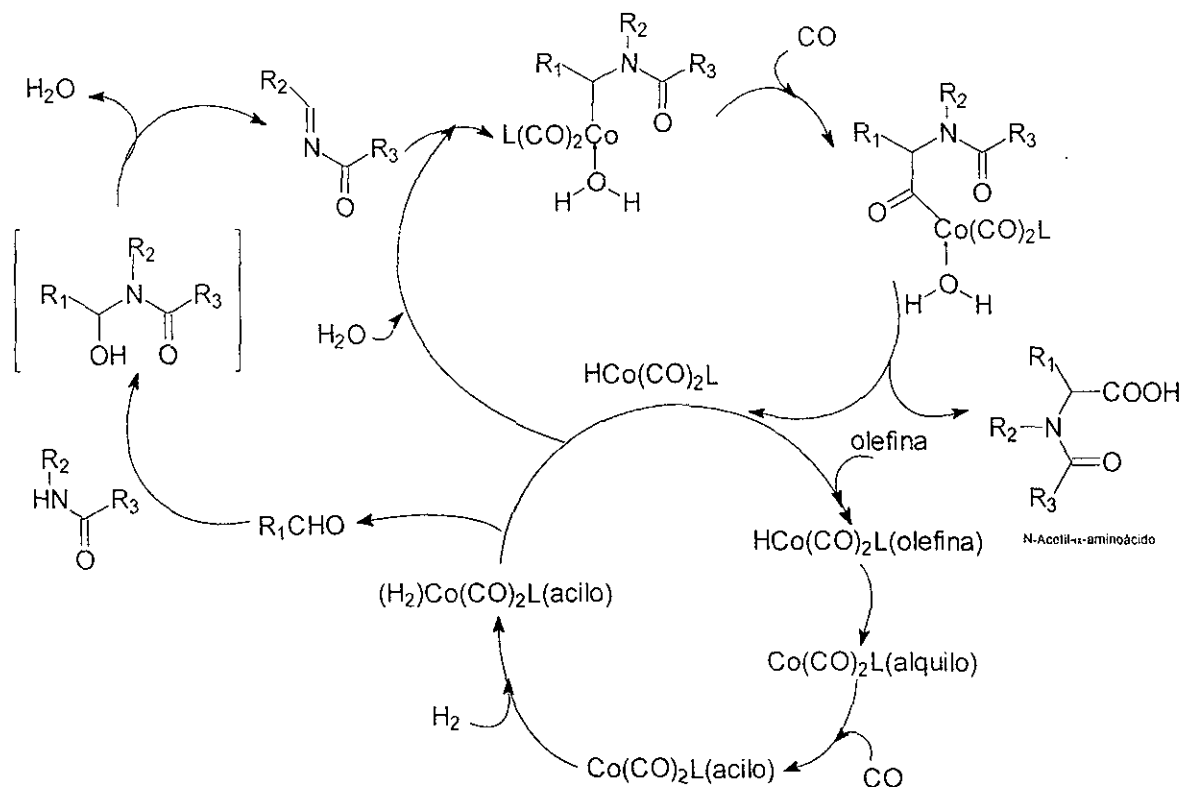
**Esquema 2.8.2** Amidocarbonilación de ciclohexeno, ruta a,  
con ligante estibínico asimétrico 11.

Sin embargo, cuando se utilizó el ligante fenil(2-tienil)mesitilestibina en la amidocarbonilación con el mismo sustrato (ciclohexeno) y bajo las condiciones de operación ya establecidas (sección 2.2), se obtuvo el aminoácido N-prottegido con una rotación específica de  $[\alpha] = -7.5^\circ$  y un rendimiento del 68%.



**Esquema 2.8.3** Amidocarbonilación de ciclohexeno, ruta a,  
con ligante estibínico asimétrico 15.

Los resultados anteriores mostraron de manera importante, la posibilidad de utilizar este tipo de ligantes en el proceso de amidocarbonilación, con el objeto de generar excesos enantioméricos en los N-acil-aminoácidos. Además sugieren, la siguiente propuesta mecanística, que corrobora los resultados obtenidos en la reacción de amidocarbonilación utilizando el sistema octacarbonilo de dicobalto modificado con ligantes estibínicos (Esquema 2.8.4).



**Esquema 2.8.4** Propuesta mecanística de amidocarbonilación con dicobalto octacarbonilo modificado con ligante estibínico.

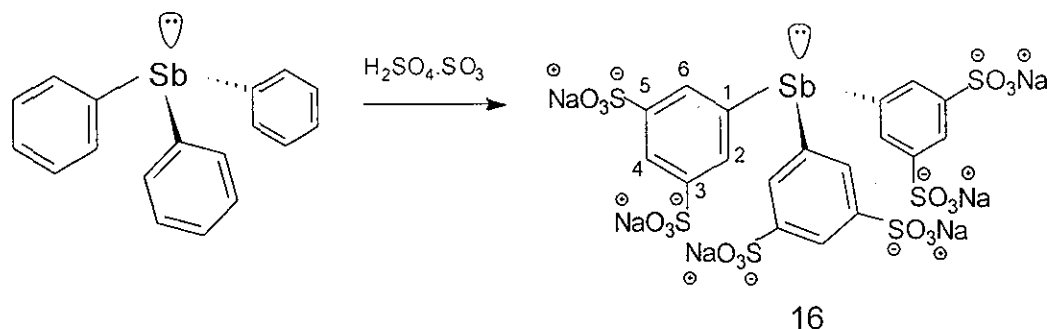
## 2.9 Ligante hidrosoluble.

Dada la importancia de estudiar el comportamiento de ligantes estibínicos en sistemas acuosos, usando  $H_2O$  como fuente generadora de hidrógeno, se procedió a sintetizar un ligante hidrosoluble, llevando a cabo la sulfonación de la tri(fenil)estibína.

### 2.9.1 Síntesis de ligante estibínico hidrosoluble.

La sulfonación del ligante estibínico se llevo a cabo utilizando ácido sulfúrico fumante con un 33% de trióxido de azufre libre ( $H_2SO_4 SO_3$ ), a

temperatura ambiente, generando de esta manera un sólido blanco, el cual se neutralizo, utilizando NaOH (50%). Se obtuvo el tris(3,5-bencen disulfonato de sodio)estibina 16.



Esta reacción, produjo el compuesto 16, se caracterizó por RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OH), así como HETCOR. Cabe mencionar, que cuando se analizó 16, inmediatamente después de haber sido preparado (apéndice D-1), se observaron únicamente dos señales, una de ellas en 7.64 ppm que fue asignada para los protones H<sub>2,6</sub> y la otra señal en 8.03 ppm se asignó al protón H<sub>4</sub>. Al analizar el compuesto 16, por RMN-<sup>13</sup>C las señales asignadas para los carbonos fueron; en 130.93 ppm se asignó al carbono del protón H<sub>2</sub> (C<sub>2</sub>) y para H<sub>6</sub> (C<sub>6</sub>) el carbono desplazó 133.22 ppm, finalmente el carbono correspondiente al H<sub>4</sub> se encontró en 136.00 ppm (C<sub>4</sub>). El análisis bidimensional de 16, corrobora las asignaciones realizadas anteriormente (Figura 2.5). La espectrometría de masa por la técnica FAB+, para el compuesto 16, no dio resultados favorables, probablemente, debido a que la interferencia con la matriz de sodio

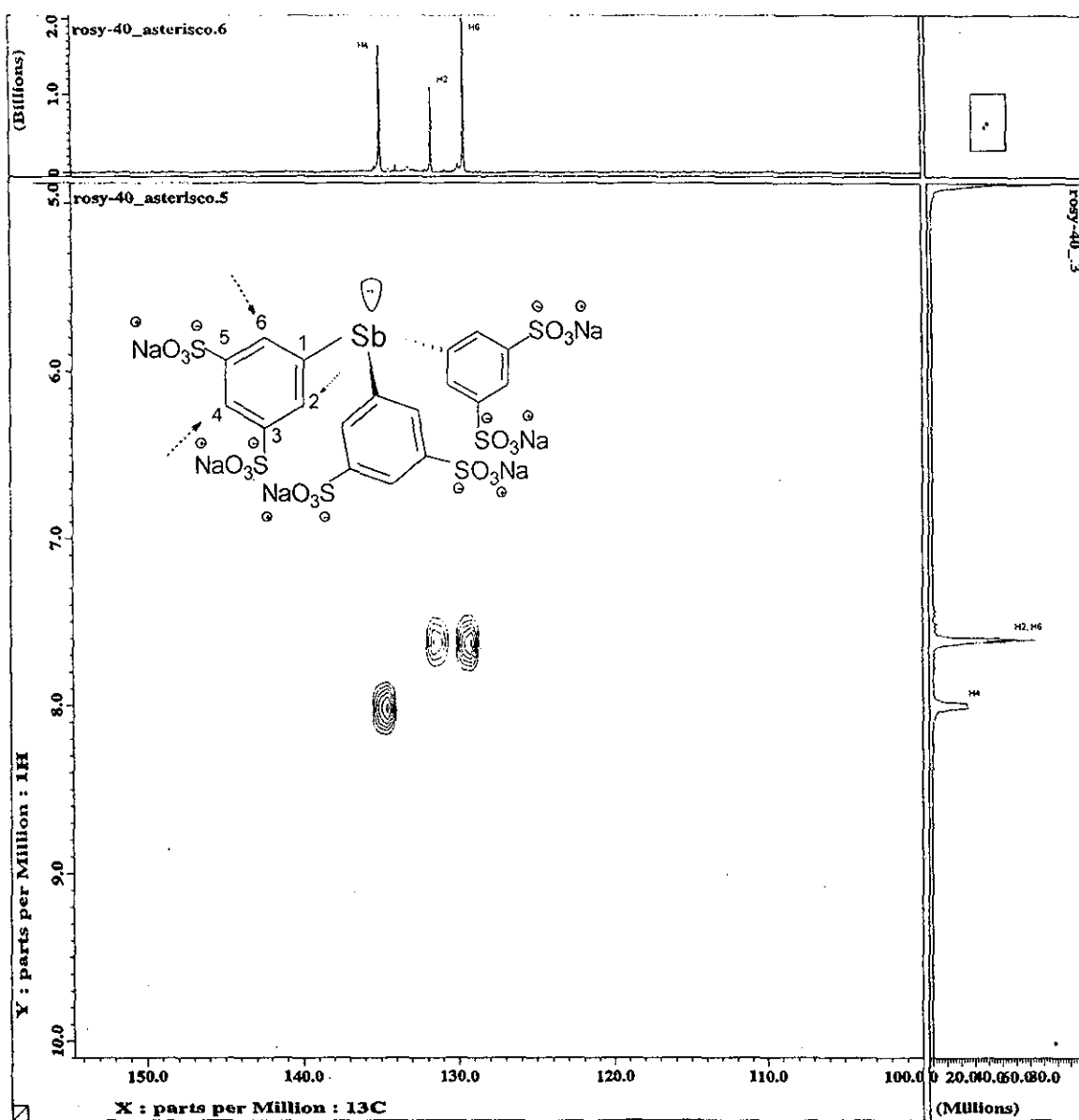


Figura 2.5 Análisis bidimensional de tris(3,5-bencendisulfonato de sodio)estibina (HETCOR).

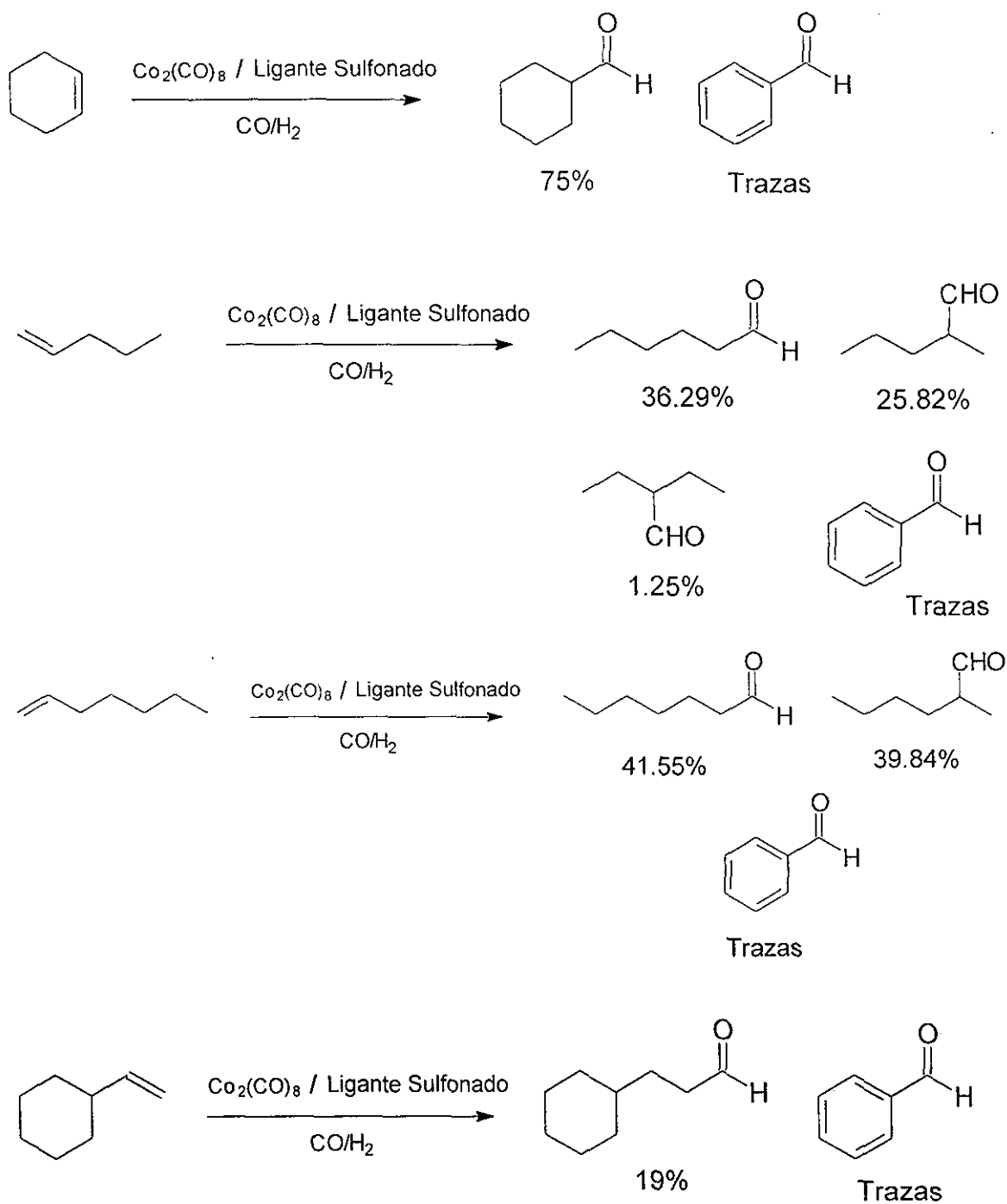
Sin embargo, después de 24 horas, el compuesto 16, se analizó nuevamente, el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , presenta descomposición del producto,

mostró señales en la región de 7.31-747 ppm, desplazamientos que corresponden a los de la tri(fenil)estibina (apéndice D-2). Por lo que es posible, que se este llevando a cabo la reacción reversible de desulfonación, producida por el agua presente en la reacción, la anterior hace que el compuesto 16, deba ser manipulado bajo atmósfera inerte.

### **2.9.2 Aplicación en amidocarbonilación.**

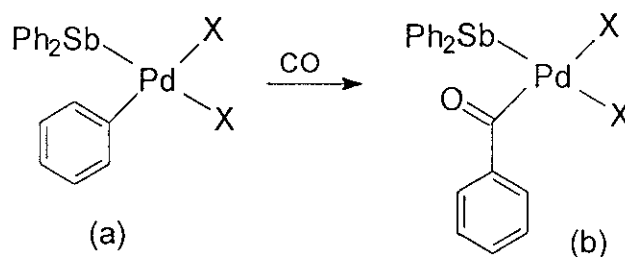
La sensibilidad del compuesto 16, impuso restricciones a su manejo, sin embargo este fue utilizado llevando a cabo todas las reacciones bajo atmósfera controlada hasta la entrada al reactor.

Con el objeto de probar el ligante sintetizado (16), se procedió a llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación, por la ruta b. Utilizado diferentes sustratos tales como: ciclohexeno, 1-penteno, vinilciclohexeno y 1-hexeno, los resultados fueron diferentes a los obtenidos los ligantes estibínicos del tipo  $SbR_3$  y  $SbRR'R''$ , anteriormente presentados, debido a que se obtuvo, un rendimiento moderado de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos (en términos generales alrededor de 30%). Pero, en la primera etapa de la reacción de amidocarbonilación (hidroformilación), se observaron mejores rendimientos con el ligante estibínico sulfonado 16, que los obtenidos con ligantes estibínico sin sulfonar; por ejemplo, en el caso de la hidroformilación de ciclohexeno, utilizando tri(fenil)estibina como ligante se obtuvo un 58% de conversión del ciclohexancarboxialdehído. Sin embargo, cuando se utilizo el ligante 16, se obtuvo un 75% de conversión de ciclohexancarboxialdehído. Lo cual lo sitúa como un buen ligante, en la reacción de hidroformilación. Al llevar a cabo esta serie de experimentos, se encontró benzaldehído como subproducto de la reacción.



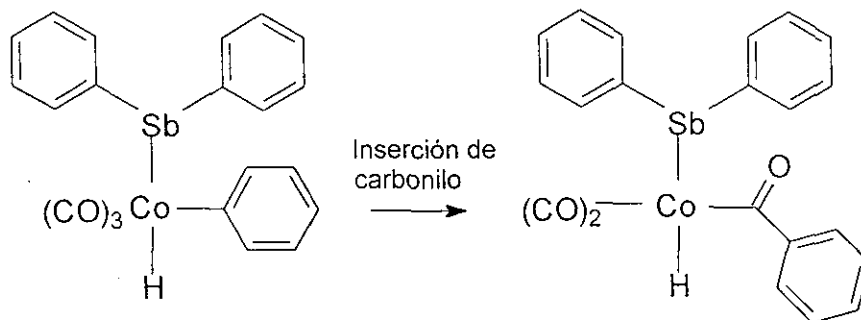
**Esquema 2.9** Productos obtenidos de la primera etapa de reacción de amidocarbonilación (hidroformilación), utilizando el ligante tris(3,5-bencen disulfonato de sodio)estibina.

La presencia de benzaldehído, sugiere la descomposición del ligante sulfonato por un proceso de desulfonación y posteriormente una posible *orto* metalación entre la estructura y el centro metálico, esta interacción ha sido sugerida por Goel y colaboradores<sup>74-75</sup> en sistemas de estibina-paladio (II) (Esquema 2.9.1).



**Esquema 2.9.1** Intermediarios (a y b), propuestos por Goel en el sistema estibina-paladio.

Los complejos (a y b) serían los precursores en el proceso citado para la generación de benzaldehído. Sin embargo este tipo de ruptura no se había observado anteriormente en sistemas de cobalto-estibina. Las especies propuestas para la generación del benzaldehído, en la síntesis catalizada con octacarbonilo de dicobalto, podrían ser las siguientes: (Esquema 2.9.2)



**Esquema 2.9.2** Intermediarios propuestos para el complejo cobalto-estibina, homologados por el sistema sugerido por Goel.

La presencia de benzaldehído en el proceso, nos sugiere que los grupos sulfonato en la tri(fenil)estibina, promueven la degradación del ligante 16, debido a que al utilizar ligantes estibínicos, sin la presencia de estos grupos, no se observó dicho compuesto.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**



## CONCLUSIONES

\* Se encontró, que la reacción de amidocarbonilación en presencia de ligantes estibínicos ( $\text{SbR}_3$  y  $\text{SbRR}'\text{R}''$ ), depende de las concentraciones de: catalizador,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , (0.1169 mmol), de la acetamida (5.20mmol, 1.5 equivalentes), de la relación de gas de síntesis (3:1,  $\text{CO}/\text{H}_2$ , 28 atm), del tiempo (20 h) y de la temperatura ( $120^\circ\text{C}$ ) de trabajo. La reacción se llevo a cabo en condiciones suaves de operación.

\* Se encontraron dos rutas (a,b) de síntesis, para llevar a cabo la reacción de amidocarbonilación. La ruta a, amidocarbonilación directa (ecuación 2.1), y la ruta b, amidocarbonilación abierta (ecuación 2.2), La ruta b, generó los mejores rendimientos, casi cuantitativos para el ciclohexeno (sustrato) con tri(*o*-tolil)estibina (97.7%) y con tri(*p*-fluorofenil)estibina (99.7%). Se confirma el envenenamiento del catalizador con la acetamida, utilizada en el proceso.

\* Se determinó que los ligante estibínicos [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina y tri(*p*-fluorofenil)estibina], permanecen en la esfera de coordinación del cobalto,( en base al estudio de IR de las especies involucradas en la reacción), lo anterior influyó de manera importante, en la quimio y regioselectividad del proceso.

\* Se confirmó que en el proceso de amidocarbonilación, los ligantes estibínicos [tri(*o*-tolil)estibina, tri(*p*-tolil)estibina, tri(2,4,6-mesitil)estibina y tri(*p*-fluorofenil)estibina], modificaron considerablemente la reactividad y la selectividad de la reacción, al utilizar 1-penteno y 1-hexeno, favoreciendo la formación de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos lineales en una relación de 2 a 1, con respecto a los productos ramificados.

\* En el proceso de amidocarbonilación, se aisló (como subproducto) en diferentes reacciones, los compuestos iminicos correspondientes, lo anterior sugiere la participación de los mismos, como intermediarios importantes en el proceso.

\* Los nuevos ligantes estibínicos asimétricos sintetizados, [fenil(1-feniletinil)mesitilestibína, (fenil(2-tienil)mesitilestibína ], se utilizaron por primera vez en la reacción de amidocarbonilación, se observó un exceso enantiomérico en la N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina obtenida. Los resultados obtenidos, apoyan la presencia del ligante estibínico asimétrico dentro de la esfera de coordinación.

\* El uso del ligante estibínico hidrosoluble, aportó resultados interesantes en la reacción de hidroformilación (primera etapa). Se observó un producto lateral, no antes obtenido (benzaldehído), correspondiente a la degradación del ligante [tri(fenil)estibína]. Lo anterior da fuerza al hecho de que los grupos sulfonatos presentes en el ligante estibínico, favorecen la degradación del compuesto antimónico.

## CAPÍTULO 3

### PARTE EXPERIMENTAL.

En este capítulo se describen los detalles experimentales de la síntesis de los ligantes estibínicos con fórmula  $SbR_3$ . Además, se muestra la preparación de los diferentes N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos, en la sección 3.3. La síntesis de ligantes estibínicos asimétricos ( $SbRR'R''$ ), se presenta en la sección 3.5. Finalmente en la sección 3.6, se describe la síntesis del ligante estibínico hidrosoluble, así como su aplicación.

#### **3.1 Material y equipo**

Las reacciones catalíticas fueron llevadas a cabo bajo atmósfera de  $N_2$ , con la ayuda de líneas mixtas de vacío- $N_2$ , usando técnicas Schlenk y reactores PARR de alta presión modelo 4712AD. Los disolventes utilizados fueron destilados y secados previamente a utilizarlos; el  $Et_2O$  (dietil éter) y el tetrahidrofurano (THF) se secaron con sodio/benzofenona. La purificación de los compuestos se realizó, por cromatografía en columna, con gel de sílice Merck 60-230. Para observar el avance de reacción, se utilizaron cromatofolios.

El octacarbonilo de dicobalto fue adquirido de Stream Chemical Company

Las fosfinas [tri(fenil)fosfina, tri(*p*-fenil)fosfina, tri(*o*-fenil)fosfina] utilizadas así como la tri(fenil)estibina fueron obtenidas comercialmente de Aldrich y usadas sin purificación previa.

Los productos de las reacciones de amidocarbonilación, fueron analizados por cromatografía de gases en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890, equipado con detector de ionización y columna HP 225 (10m X 0.530mm) usando N<sub>2</sub> como gas portador.

Los espectros en el infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Nicolet FT-5SX y/o Perkin Elmer 283-B de doble haz, empleando las técnicas de solución en cloroformo y pastilla, utilizando las siguientes abreviaturas para las intensidades relativas de las bandas reportadas:

f fuerte,  
m medio,  
h hombro.

La espectrometría de masas se realizó empleando las técnicas de impacto electrónico, (IE) y de bombardeo rápido de átomos (FAB<sup>+</sup>); la técnica combinada CFV-EM con una columna Ultra 2 de Hewlett Packard de 25 metros de 0.2 mm de diámetro por 0.33μm de grosor de la película, utilizando un aparato Hewlett Packard modelo 58404.

Los espectros de RMN-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y HETCOR, fueron determinados en un aparato Jeol de 300 MHz, usando trimetilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ), están dados en partes por millón (ppm), para la multiplicidad de las señales, se emplearon las abreviaturas siguientes:

s señal simple

d señal doble

t señal triple

c señal cuádruple

q señal quintuple

m señal múltiple

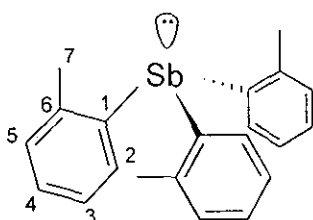
dd señal doble de doble

td señal triple dobleteada

### 3.2 Preparación de ligantes estibínicos con fórmula SbR<sub>3</sub>.

#### 3.2.1 Preparación de tri(*o*-tolil)estibina<sup>37</sup>.

En un tubo Schlenk provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se colocó 0.0485 mol de litio en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, se agitó vigorosamente. Por otro lado, se adicionó lentamente una solución de 0.025 mol de *orto* bromo tolueno en 10 mL de Et<sub>2</sub>O a 0°C, terminada la adición, se continuó agitando a temperatura ambiente por 30 minutos. Pasado este tiempo, se adicionó lentamente una solución de 1.9 g de tricloruro de antimonio en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, se agitó por 20 minutos más. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y la solución se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica, la cual se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, se recristalizó el producto de hexano. Se obtuvo un sólido blanco cristalino.



p.f.:104.6-105°C.

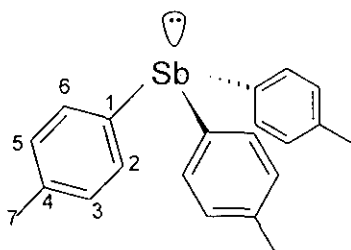
EM,m/z (%): 394(55) M<sup>+</sup>, 91 (100).

<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 2.47 (s,H<sub>7</sub>,-CH<sub>3</sub>), 7.00 (d,H<sub>5</sub>,Ar.), 7.03 (d,H<sub>2</sub>,Ar.), 7.25 (dd,H<sub>4</sub>,Ar.), 7.26 (dd,H<sub>3</sub>,Ar.).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 24.70 (C<sub>7</sub>, -CH<sub>3</sub>,alq.), 126.55 (C<sub>5</sub>, -CH, Ar.), 128.98 (C<sub>4</sub>, -CH,Ar.), 129.59 (C<sub>3</sub>, -CH, Ar.), 136.11 (C<sub>2</sub>, -CH, Ar.), 137.47 (C<sub>6</sub>, C-CH<sub>3</sub>,*ipso*) 144.13 (C<sub>1</sub>, C-Sb,*ipso*).

### 3.2.2 Preparación de tri(*p*-tolil)estibina<sup>38</sup>

En un tubo Schlenk se colocó 0.0485 moles de litio en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, se adicionó lentamente una solución de 0.025 mol *orto* bromo tolueno en 10 mL de Et<sub>2</sub>O a 0°C, se agitó vigorosamente por 30 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionó lentamente una solución de 1.9 g de tricloruro de antimonio en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, se agitó por 20 minutos más. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo. La solución se transfirió a un embudo de separación, se separó la fase orgánica, la cual se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida, el producto se recristalizó de hexano, obteniendo un sólido blanco.



pf: 128-130°C.

EM, m/z (%): 394 (25) M<sup>+</sup>, 212 (100).

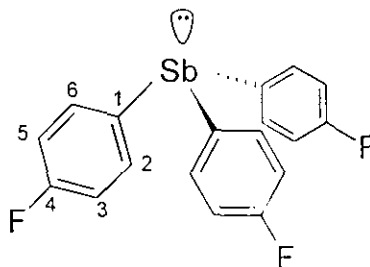
<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 2.24 (s, H<sub>7</sub>, -CH<sub>3</sub>), 7.05 (d, H<sub>3-5</sub>, Ar.), 7.25 (d, H<sub>2-6</sub>, Ar.).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 21.47 (C<sub>7</sub>, -CH<sub>3</sub>, alq) 129.74 (C<sub>3-5</sub>, -CH, Ar) 136.25 (C<sub>2-6</sub>, -CH, Ar), 134.92 (C<sub>4</sub>, C-CH<sub>3</sub>, *ipso*), 138.39 (C<sub>1</sub>, C-Sb, *ipso*).

### 3.2.3 Preparación de tri(*p*-fluorofenil)estibina<sup>66</sup>

En un tubo Schlenk provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se colocó 0.05 moles de bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, se adicionó lentamente 0.166 moles de tricloruro de antimonio en 10 mL de

Et<sub>2</sub>O, manteniendo la temperatura a 0°C durante la adición. La mezcla de reacción se continuó agitando por 45 minutos, a temperatura ambiente. La reacción se trató con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la fase eterea se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a vacío. El residuo se recristalizó de EtOH, obteniéndose un sólido blanco.



p.f.: 92.8-93°C.

EM,m/z (%): 406 (28) M<sup>+</sup>, 216 (100).

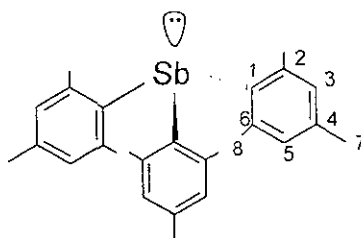
<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 6.97 (dd, H<sub>3-5</sub>, Ar.), 7.28 (dd, H<sub>2-6</sub>, Ar.).

<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm): 116.52 (C<sub>3-5</sub>, -CH, Ar.), 136.25 (C<sub>2-6</sub>, -CH, Ar.), 138.39 (C<sub>4</sub>, C-CH<sub>3</sub>, ipso), 134.92 (C<sub>1</sub>, C-Sb, ipso).

### 3.2.4 Preparación de tri(2,4,6-mesitil)estibina<sup>39</sup>.

En un tubo Schlenk provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó 0.05 moles de bromuro de 2,4,6-mesitilmagnesio en 10mL de Et<sub>2</sub>O. Posteriormente, se adicionó lentamente 0.166 moles de tricloruro de antimonio en 10 mL de Et<sub>2</sub>O, a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos a temperatura ambiente. La reacción se trató con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, la fase eterea se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a vacío, se recristalizó de EtOH, obteniendo un sólido amarillo pálido.





p.f.:135-136.5°C.

EM,m/z (%): 478 (100) M<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 2.24 (s,H<sub>7</sub>,-CH<sub>3</sub>), 2.25 (s.H<sub>8</sub>,-CH<sub>3</sub>), 6.81 (s,H<sub>3-5</sub>,Ar.).

<sup>13</sup>C(CDCl<sub>3</sub>), δ(ppm): 20.86 (C<sub>7</sub>,-CH<sub>3</sub>,alq), 25.30 (C<sub>8</sub>,-CH<sub>3</sub>,alq),128.81 (C<sub>3-5</sub>,-CH,Ar.)  
, 136.65 (C<sub>4</sub>,C-CH<sub>3</sub>,*ipso*), 137.78 (C<sub>1</sub>,C-Sb,*ipso*), 144.74 (C<sub>2-6</sub>,-CH,Ar.).

### **3.3 Preparación de N-acetil-α-aminoácidos.**

#### **3.3.1 Preparación de N-acetil-α-ciclohexilglicina**

##### **3.3.1.1.Amidocarbonilación directa, ruta a.**

En un tubo Schlenk provisto de agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se adicionó 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y 0.12 mmol de SbR<sub>3</sub> con 10 mL de THF anhidro, posteriormente, se adicionó 3.46 mmol de ciclohexeno con 5.20 mmol de acetamida, la disolución se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, el reactor se presurizó a 28 atm con gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1). Se calentó en un baño de aceite a 120°C (con agitación vigorosa por 20 h). Después, se enfrió el reactor, liberando la presión. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida, el producto deseado se precipitó de acetona.

Los resultados obtenidos, con los diferentes ligantes fosfínicos y estibínicos, se presentan en la tabla 3.1.

Experimentos No.	N-acil $\alpha$ -aminoácido Rendimiento (%)	Ligantes
1	6.68	TPP
2	23.22	<i>p</i> -TTP
3	39.19	<i>o</i> -TTP
4	47.75	TPS
5	56.02	Sin ligante
6	57.18	<i>p</i> -TTS
7	77.50	<i>o</i> -TTS
8	77.79	<i>p</i> -TFPS

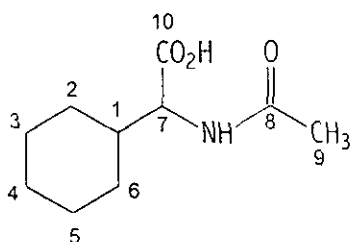
**Tabla 3.1** Amidocarbonilación de ciclohexeno, ruta a, con los ligantes fosfinicos y los ligantes estibínicos en estudio, rendimientos en % de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina aislada.

### 3.3.1.2 Amidocarbonilación abierta, ruta b.

En un tubo Schlenk, se adicionó 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y 0.12 mmol de  $\text{SbR}_3$  con 10 mL de THF anhidro. Se adicionó 3.46 mmol de ciclohexeno. Se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , el reactor se presurizó a 28 atm con gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2, 3:1$ ). Se calentó, en un baño de aceite, a una temperatura de  $120^\circ\text{C}$ , con agitación vigorosa por 10 h. Después de este tiempo, se enfrió el reactor a temperatura ambiente, liberando la presión final. Se adicionó 5.20 mmol de acetamida, el reactor se presurizó nuevamente, a 28 atm con gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2, 3:1$ ). Se calentó a  $120^\circ\text{C}$ , con agitación vigorosa por 10 h. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida. El producto se precipitó de acetona. Los rendimientos de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina aislada, se reportan en la tabla 3.2.

Experimentos No.	N-acil-a-aminoácido Rendimiento (mmol)	Ligantes
10	26.71	TPP
11	40.06	<i>p</i> -TTP
12	52.83	TMS
13	64.15	TPS
14	69.52	Sin ligante
15	89.40	<i>p</i> -TTS
16	97.68	<i>o</i> -TTS
17	99.71	<i>p</i> -TFPS

**Tabla 3.2** Amidocarbonilación de ciclohexeno, ruta b, con los ligantes fosfínicos y los ligantes estibínicos en estudio, rendimientos en % de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina aislada.



p.f.: 183-184°C

EM, m/z (%): 199 (5) M<sup>+</sup>, 43 (100).

IR (v, cm<sup>-1</sup>): 3339.99 (-OH, ácido) (-NH, amida), 2930.43-2855.96 (-CH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>), 1701.1 (C<sub>10</sub>, C=O), 1614.78 (C<sub>8</sub>, C=O).

<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 1.03-1.73 (m, H<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>), 1.93 (s, H<sub>9</sub>, -CH<sub>3</sub>), 4.25 (t, H<sub>7</sub>, -CH), 7.8 (d, H, -NH).

<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm): 22.16 (C<sub>4</sub>), 25.49 (C<sub>3-5</sub>), 27.88 (C<sub>2-6</sub>), 29.03 (C<sub>1</sub>), 56.57 (C<sub>7</sub>), 39.94 (C<sub>9</sub>), 169.51 (C<sub>8</sub>), 172.92 (C<sub>10</sub>).

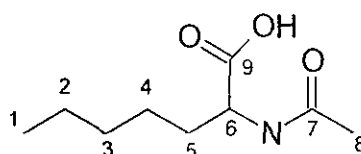
### 3.3.2 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina.

En un tubo Schlenk se colocó 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y 0.12 mmol de SbR<sub>3</sub> con 10 mL de THF anhidro. Posteriormente se adicionó 3.46 mmol de 1-penteno y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. El reactor se

presurizó con 28 atm, de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1). Se calentó (en un baño de aceite) a 120°C, con agitación vigorosa por 10 h. Después, el reactor se enfrió a temperatura ambiente, liberando la presión final. Se adicionó 5.20 mmol de acetamida, el reactor se presurizó nuevamente, a 28 atm con gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1). Se calentó a 120°C con agitación vigorosa por 10 h. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (silicagel, 60-230), con un sistema eluyente hexano-acetato de etilo (65:35). Se obtuvo el N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina, así como los correspondientes compuestos ramificados (tabla 3.3) y un 10% de N-acetil- $\alpha$ -pentilimina.

Experimentos No.	Rendimiento(%) N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos	Ligante
18	43.17	S/L
19	39.38	TMS
20	47.46	<i>p</i> -TTS
21	60.34	<i>p</i> -TFPS
22	60.82	<i>o</i> -TTS

**Tabla 3.3** Amidocarbonilación de 1-penteno, ruta b, con los diferentes ligantes estibínicos, rendimientos en % de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos aislado.



p.f.: 86-91.6°C.

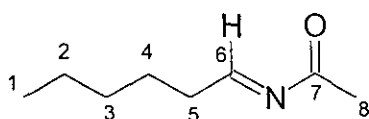
EM,m/z (%): 188 (5) M<sup>+</sup>, 100 (100).

IR( $\nu$ ,cm<sup>-1</sup>): 3345.0 (-OH,ácido)(-NH,amida), 2957.2-2928.3 (-CH<sub>2</sub>,-CH<sub>3</sub>), 1717.0 (C=O,ácido),1597.3 (C=O,amida).

$^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$ ,  $\delta$  (ppm): 0.8782 (t,  $\text{H}_1$ , - $\text{CH}_3$ ), 1.22-1.70 (m,  $\text{H}_{2-5}$ , - $\text{CH}_2$ ), 2.04 (s,  $\text{H}_9$ , - $\text{CH}_3$ ), 4.57 (c,  $\text{H}_6$ , - $\text{CH}$ ), 6.36 (d,  $\text{H}$ , - $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}(\text{CD}_3\text{OD})$ ,  $\delta$  (ppm): 13.99 ( $\text{C}_1$ , - $\text{CH}_3$ ), 22.45 ( $\text{C}_2$ , - $\text{CH}_2$ ), 22.78 ( $\text{C}_8$ , - $\text{CH}_3$ ), 24.89 ( $\text{C}_3$ , - $\text{CH}_2$ ), 31.39 ( $\text{C}_4$ , - $\text{CH}_2$ ), 32.04 ( $\text{C}_5$ , - $\text{CH}_2$ ), 52.59 ( $\text{C}_6$ , - $\text{CH}$ ), 171.43 ( $\text{C}_7$ ,  $\text{CO}$ ), 175.39 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{CO}$ ).

N-acetil- $\alpha$ -pentilimina.

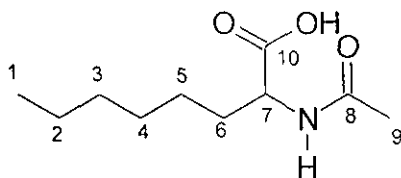


EM,  $m/z$  (%): 141 (40)  $\text{M}^+$ , 70 (100).

$^1\text{H}(\text{CD}_3\text{OD})$ ,  $\delta$  (ppm): 0.8507 (t,  $\text{H}_1$ , - $\text{CH}_3$ ), 1.22-1.30 (m,  $\text{H}_{2-4}$ , - $\text{CH}_2$ ), 1.70 (c,  $\text{H}_5$ , - $\text{CH}_2$ ), 1.95 (s,  $\text{H}_8$ , - $\text{CH}_3$ ), 5.43 (t,  $\text{H}_6$ ,  $\text{HC}=\text{N}$ ).

### 3.3.3 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -hexilglicina.

En un tubo de Schlenk, se colocó 0.12 mmol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y 0.12 mmol de *o*-TTS con 10 mL de THF anhidro. Posteriormente, se adicionó 3.46 mmol de 1-hexeno y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , el reactor se presurizó con 28 atm de gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 3:1), a  $120^\circ\text{C}$  (baño de aceite), con agitación vigorosa por 10 h. Después de este tiempo, el reactor se enfrió, a temperatura ambiente. Se adicionó 5.20 mmol de acetamida, el reactor se presurizó nuevamente a 28 atm, con gas de síntesis ( $\text{CO}/\text{H}_2$ , 3:1). Se calentó a una temperatura de  $120^\circ\text{C}$ . Se agitó por 10 h. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, (silicagel, 60-230) con un sistema eluyente hexano-acetato de etilo (65:35). Se obtuvo el N-acetil- $\alpha$ -hexilglicina, así como los compuestos ramificados correspondientes, en un 53.12 % de rendimiento (aislado).



pf: 90.2-96.8°C.

EM,m/z (%): 201 (5) M<sup>+</sup>, 114 (100).

IR(v,cm<sup>-1</sup>): 3345.3 (-OH,ácido)(-NH,amida), 2957.8-2929.0 (-CH<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>), 1718.2 (C=O,ácido),1596.6 (C=O,amida)

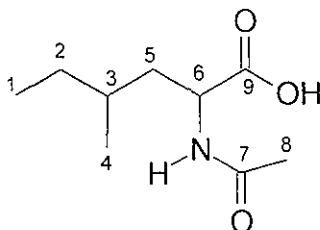
<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 0.8626 (td,H<sub>1</sub>,-CH<sub>3</sub>), 1.23-1.97 (m,H<sub>2-6</sub>CH) 2.04 (s,H<sub>9</sub>,-CH<sub>3</sub>), 4.54 (c,H<sub>7</sub>,-CH), 6.40 (d,H,-NH).

<sup>13</sup>C(CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm): 13.73 (C<sub>1</sub>,-CH<sub>3</sub>), 22.58 (C<sub>2</sub>,-CH<sub>2</sub>), 22.98 (C<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>), 31.62 (C<sub>4</sub>,-CH<sub>2</sub>), 32.17 (C<sub>5</sub>,-CH<sub>2</sub>), 35.63 (C<sub>6</sub>,-CH<sub>2</sub>), 52.34 (C<sub>7</sub>,-CH), 171.21 (C<sub>8</sub>,CO), 175.61 (C<sub>10</sub>,CO).

### 3.3.4 Preparación de N-acetil-α-(2-metilbutil)glicina.

En un tubo Schlenk se colocó 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y 0.12 mmol de o-TTS con 10 mL de THF anhidro, posteriormente, se adicionó 3.46 mmol de 2-metil-1-buteno y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se presurizó con 28 atm, de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1). Se calentó (baño de aceite) a una temperatura de 120°C, con agitación vigorosa por 10 h. Después, se enfrió el reactor a temperatura ambiente, se liberó la presión final. Se adicionó 5.20 mmol de acetamida, el reactor fue nuevamente presurizado con 28 atm de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1). Se calentó a una temperatura de 120°C, con agitación vigorosa por 10 h. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, (silicagel, 60-230) con un sistema eluyente hexano-acetato de etilo (65:35). Obteniendo un 51% de

rendimiento de N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina aislada, sin observar la presencia de N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos ramificados.



p.f.:107-108.1°C

EM,m/z (%): 187 (5) M<sup>+</sup>, 100 (100).

IR( $\nu$ ,cm<sup>-1</sup>): 3338.41(-OH,ácido)(-NH,amida), 2958.20 - 2931.31 (-CH<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>), 1703.33 (C=O,ácido),1622.80(C=O,amida)

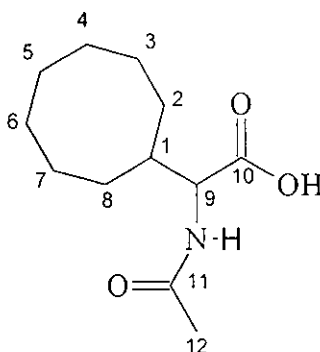
<sup>1</sup>H(CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ (ppm): 0.8820 (t,H<sub>1</sub>,-CH<sub>3</sub>), 0.9126 (d,H<sub>4</sub>,-CH<sub>3</sub>), 1.24-1.70 (m,H<sub>2,3,5</sub>,-CH<sub>2</sub>) 2.00 (s,H<sub>8</sub>,-CH<sub>3</sub>), 4.42 (q,H<sub>6</sub>,-CH), 6.37 (d,H,-NH).

<sup>13</sup>C(CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ (ppm): 11.25 (C<sub>1</sub>,-CH<sub>3</sub>), 18.60 (C<sub>4</sub>,-CH<sub>3</sub>), 22.54 (C<sub>2</sub>,-CH<sub>2</sub>), 27.85 (C<sub>3</sub>,-CH), 34.18 (C<sub>8</sub>,-CH<sub>3</sub>), 39.25 (C<sub>5</sub>,-CH<sub>2</sub>), 52.67 (C<sub>6</sub>,-CH), 171.26 (C<sub>7</sub>,C=O), 175.59 (C<sub>9</sub>,C=O).

### 3.3.5 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina.

En un tubo Schlenk se colocó 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y 0.12 mmol de o-TTS con 10 mL de THF anhído. Después se adicionó 3.46 mmol de cicloocteno y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. Se presurizó con 28 atm de gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1). Se calentó ( baño de aceite) a una temperatura de 120°C, con agitación vigorosa por 10 h. El reactor fue enfriado a temperatura ambiente, liberando la presión final. Posteriormente, se adicionó 5.20 mmol de acetamida, el reactor fue nuevamente presurizado con 28 atm de gas de

síntesis (CO/H<sub>2</sub>,3:1), a 120°C (baño de aceite), con agitación vigorosa por 10 h. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida, purificando por cromatografía en columna (silicagel, 60-230) con un sistema eluyente hexano-acetato de etilo (65:35). Obteniendo el N-acetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina con un 47% de rendimiento de compuesto aislado.



p.f.: 126-129°C.

EM,m/z (%): 228 (5) [M+1]<sup>+</sup>, 117 (100).

IR( $\nu$ ,cm<sup>-1</sup>): 3363.9 (-OH,ácido)(-NH,amida), 2929.6-2856.6 (-CH<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>), 1700.8 (C=O,ácido),1623.4 (C=O,amida)

<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub> + DMSO), $\delta$  (ppm): 1.25-1.68 (m, H<sub>2</sub>-H<sub>8</sub>,-CH<sub>2</sub>), 2.02 (s,H<sub>12</sub>, -CH<sub>3</sub>), 2.11 (q,H<sub>1</sub>,-CH), 4.49 (dd,H<sub>9</sub>,-CH), 6.57 (d,H,-NH).

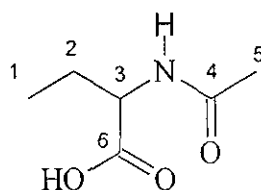
<sup>13</sup>C(CD<sub>3</sub>OD), $\delta$  (ppm): 13.73 (C<sub>2-8</sub>,-CH<sub>2</sub>), 18.60 (C<sub>3-7</sub>,-CH<sub>2</sub>), 23.12 (C<sub>4-6</sub>,-CH<sub>2</sub>), 25.34 (C<sub>5</sub>,-CH<sub>2</sub>), 34.23 (C<sub>12</sub>,-CH<sub>3</sub>), 39.88 (C<sub>1</sub>,-CH), 58.09 (C<sub>9</sub>,-CH) 170.95 (C<sub>11</sub>,CO), 175.61 (C<sub>10</sub>,CO)

### 3.3.6 Preparación de N-acetil- $\alpha$ -etilglicina.

En un tubo Schlenk provisto de agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se adicionaron 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> con 10 mL de THF anhidro, posteriormente, se adicionó 3.46 mmol de alcohol alílico con 5.20 mmol de acetamida, y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción



se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR) purgado con  $N_2$ , el reactor se presurizó con 28 atm de gas de síntesis ( $CO/H_2, 3:1$ ), calentado en un baño de aceite a una temperatura de  $120^\circ C$  con agitación vigorosa por 5 h. Después de este tiempo, el reactor se enfrió, hasta alcanzar la temperatura ambiente, liberando la presión. La mezcla de reacción se filtró, evaporando el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (sílica gel 60-230) con un sistema hexano-acetato de etilo 65:35. Se obtuvo un sólido blanco, identificado como N-acetil- $\alpha$ -etilglicina con un 59% de rendimiento (producto aislado).



p.f.:  $138-139^\circ C$ .

EM, m/z (%): 145 (10)  $M^+$ , 58 (100).

IR ( $\nu, cm^{-1}$ ): 3348.47 (-OH, ácido) (-NH, amida), 2974.09-2941.39 (- $CH_3$ , - $CH_2$ ), 1716.82 (-C=O, ácido), 1593.63 (C=O, amida)

$^1H$  ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm): 0.9717 (t,  $H_1$ , - $CH_3$ ), 1.79 (m,  $H_2$ , - $CH_2$ ), 1.98 (s,  $H_5$ , - $CH_3$ ), 4.28 (c,  $H_3$ , -CH), 6.03 (d, H, -NH),

$^{13}C$  ( $CD_3OD$ ),  $\delta$  (ppm): 10.57 ( $C_1$ , - $CH_3$ ), 22.29 ( $C_2$ , - $CH_2$ ), 25.85 ( $C_5$ , - $CH_3$ ), 55.13 ( $C_3$ , -CH), 173.41 ( $C_4$ , -C=O, ácido), 175.39 ( $C_6$ , C=O, amida)

### **3.4 Interacción precursor catalítico-ligante estibínico.**

La coordinación de los ligantes estibínicos con el precursor catalítico (octacarbonilo de dicobalto) se llevó a cabo en un tubo Schlenk provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocó 0.12 mmol de  $Co_2(CO)_8$  y 0.12 mmol de ligante estibínico en 10 mL de THF anhidro, se agitó

vigorosamente por 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor PARR, con una presión de gas de síntesis de 28 atm, en una relación de 3:1, (CO/H<sub>2</sub>), por 5 horas a 120°C. Las disoluciones catalíticas, con los ligantes estibínicos en estudio, fueron estudiadas por espectroscopía infrarroja (IR):

Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>: 2070.0-2038.2 cm<sup>-1</sup> (f), 1890-1858.7 cm<sup>-1</sup>(m),

HCo(CO)<sub>4</sub>: 2121 cm<sup>-1</sup> (f), 2066 cm<sup>-1</sup> (f), 1976 cm<sup>-1</sup> (m), 1869 cm<sup>-1</sup> (h),

HCo(CO)<sub>3</sub>-*o*-TTS: 2022.3 (h), 1984.5 (f) cm<sup>-1</sup>,

HCo(CO)<sub>3</sub>-*p*-TTS: 2019(h), 1990.8 (f) cm<sup>-1</sup>,

HCo(CO)<sub>3</sub>-*p*-TFPS: 2019(h), 1995.3 (f) cm<sup>-1</sup>,

HCo(CO)<sub>3</sub>-TMS: 2019.7(h), 1995.7 (f) cm<sup>-1</sup>,

EM FAB<sup>+</sup> m/z(%) = 546 [Co(OH)(H<sub>2</sub>O)(CO)<sub>2</sub>L]

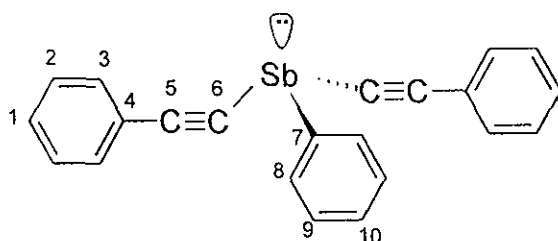


Distribución isotópica experimental (A) y teórica (B) del fragmento [Co(OH)(H<sub>2</sub>O)(CO)<sub>2</sub>L] m/z 546.

### **3.5 Preparación de ligantes estibínicos asimétricos.**

#### **3.5.1 Bis(1-feniletinil)fenilestibina<sup>62</sup>.**

En un tubo Schlenk provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó 0.010 moles de tribromuro de antimonio con 0.005 moles de tri(fenil)estibina, se agitó vigorosamente a una temperatura entre 35-40°C, por 3 horas (compuesto 7, sección 2.8). Posteriormente, se adicionó 0.037 moles de fenilacetil litio a baja temperatura (-20°C) por 2 horas. Se dejó agitando por 6 horas. La mezcla de reacción, se diluyó en hexano (25mL), se adicionó agua (15mL), se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo identificado como el compuesto 9 (sección 2.8), con un rendimiento del 81.88%.



EM,m/z (%): 399 (30)[M-1]<sup>+</sup>, 198 (100).

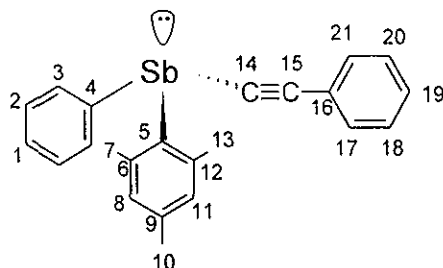
<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), (δ, ppm): 7.29-7.56 (m, H, Ar.).

IR(ν, cm<sup>-1</sup>): 3056.80 (H-C≡C), 2135.83 (C≡C).

### 3.5.2 Fenil(1-feniletinil)mesitilestibina.

Esta estibina se sintetizó por primera vez, con una adaptación de la técnica reportada por Kurita<sup>62</sup>. En un tubo Schlenk provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó 5.0 mmol de bis(1-feniletinil)fenilestibina en 50 mL de Et<sub>2</sub>O anhidro a 0°C, se adicionó lentamente 5.5 mmol de bromuro de 2,4,6-mesitilmagnesio, se agitó por 6 horas a la misma temperatura. Posteriormente se disolvió en hexano (25mL) y agua (15mL), se separó la fase orgánica, se lavó con una solución de NaCl y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo. Se purificó por

cromatografía en columna, obteniendo finalmente un sólido blanco, en forma de agujas, con un 80% de rendimiento y una rotación óptica de  $[\alpha] = -5.42^\circ$ , en  $\text{CHCl}_3$  a una concentración de 3.5mg/ml.



EM,m/z (%): 418 (82)  $\text{M}^+$ , 220 (100).

IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3063.42 (H-C $\equiv$ C), 2929.38 (-CH $_3$ ), 2135.83 (C $\equiv$ C).

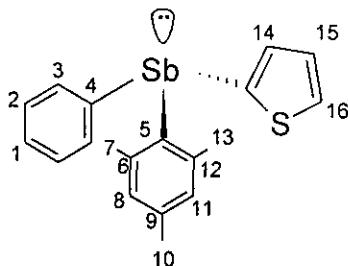
$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 2.13 (s, H $_{10}$ , -CH $_3$ ), 2.42 (s, H $_{7-13}$ , -CH $_3$ ), 7.11-7.23 (m, H, Ar.), 7.30-7.41 (m, H $_3$ ), 7.52-7.62 (m, H $_{17}$ , Ar.).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 21.28 (C $_{10}$ , -CH $_3$ ), 26.41 (C $_{7-13}$ , -CH $_3$ ), 128.46 (C $_{8-11}$ , -CH, Ar.), 135.76 (C $_9$ , C-CH $_3$ , *ipso*), 145.84 (C $_5$ , C-Sb, C, *ipso*),

### 3.5.3 Fenil(2-tienil)mesitilestibina.

Esta estibina fue sintetizada por primera vez con una adaptación de la técnica reportada por Kurita<sup>62</sup>. En un tubo Schlenk, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocó 2.83 mmol de fenil(1-feniletinil)mesitilestibina en 28 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  anhidro a  $0^\circ\text{C}$ , se adicionó lentamente 3.1 mmol del derivado 2-tienililitado, se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se disuelve en hexano (25mL) y agua (15mL), se separó la fase orgánica, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaCl}$ , se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo el cual fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo un aceite en un 46% de

rendimiento, presentando una rotación óptica  $[\alpha] = -8.57^\circ$ , en  $\text{CHCl}_3$  a una concentración de 2.8mg/ml.



EM,m/z (%): 400(45)  $\text{M}^+$ , 119(100).

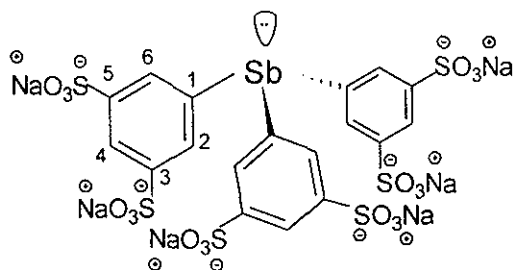
$^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 2.18 (s,  $\text{H}_{10}$ , - $\text{CH}_3$ ), 2.45 (s,  $\text{H}_{7,13}$ , - $\text{CH}_3$ ), 7.06-7.28 y 7.38-7.58 (m, H, Ar.).

$^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ (ppm): 21.01 ( $\text{C}_{10}$ , - $\text{CH}_3$ ), 26.15 ( $\text{C}_{7-13}$ , - $\text{CH}_3$ ), 128.20 (C, Ar.), 145.50-145.59 (C-Sb, *ipso*).

### 3.6 Preparación de ligante estibínico hidrosoluble, tris(3,5.bencen disulfonato de sodio)estibína.

#### 3.6.1 Sulfonación de tri(fenil)estibína.

En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se colocó 1g de tri(fenil)estibína en 0.5mL de tetracloruro de carbono. Posteriormente, se adicionó lentamente 1 mL de ácido sulfúrico fumante (33% de  $\text{SO}_3$  libre), se controló que la temperatura no fuera superior a  $40^\circ\text{C}$  (baño de hielo), se agitó constantemente durante 45 minutos. Pasado este tiempo, se adicionó 5 mL de agua fría desoxigenada formando una pasta blanca. Se filtró a vacío, el sólido filtrado se neutralizó con NaOH al (50%), el sólido obtenido se filtró a vacío, bajo atmósfera de nitrógeno. Se obtuvo 1.5 g de un sólido blanco.(60% de rendimiento). El producto se analizó por espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HETCOR, IR.



IR( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1435.10-1143.16 (R-SO<sub>3</sub>), 737.20 (S-O), 454.45(C-Sb).

<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>), ( $\delta$ , ppm): 7.64 (t, H<sub>2-6</sub>, Ar., J<sub>2-4</sub>= 3.45Hz, J<sub>2-6</sub>= 3.57Hz), 8.03 (t, H<sub>4</sub>, Ar., J<sub>4-2</sub>=3.15Hz J<sub>4-6</sub>=3.05Hz).

<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OH),  $\delta$  (ppm): 130.93 (C<sub>2</sub>), 131.20 (C<sub>3</sub>), 133.22 (C<sub>6</sub>), 133.67 (C<sub>5</sub>), 136.00 (C<sub>4</sub>), 137.18 (C<sub>1</sub>, C<sub>ipso</sub>)

### 3.6.2 Aplicación del ligante estibínico hidrosoluble, con diferentes sustratos insaturados (ciclohexeno, 1-penteno, 1-hexeno, vinilciclohexeno).

En un tubo Schlenk, se adicionó 0.12 mmol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y 0.12 mmol de ligante hidrosoluble 16, en 10 mL de THF anhidro. Posteriormente, se adicionó 3.46 mmol de sustrato insaturado y se agitó vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor de acero inoxidable (PARR), purgado con N<sub>2</sub>. El reactor se llevó a una presión de 28 atm, con gas de síntesis (CO/H<sub>2</sub>, 3:1). Se calentó (baño de aceite) a una temperatura de 120°C, con agitación vigorosa por 10 h. Después de este tiempo, el reactor fue enfriado a temperatura ambiente, liberando la presión final. La mezcla de reacción se filtró y se analizó por espectrometría de masas acoplado a CFV. Se obtuvo el aldehído correspondiente, con la presencia de trazas de benzaldehído, como producto lateral en todos los casos.

Sustrato insaturado	Espectrometría de Masas		Aldehídos Rend. mmol, %
	M+ / %	PB	
ciclohexeno	112 / 15	55	75
1-penteno	100 / 5	44	36.3 n / 27i
1-hexeno	114 / 5	70	41 n / 39i
vinilciclohexeno	140 / 5	81	19

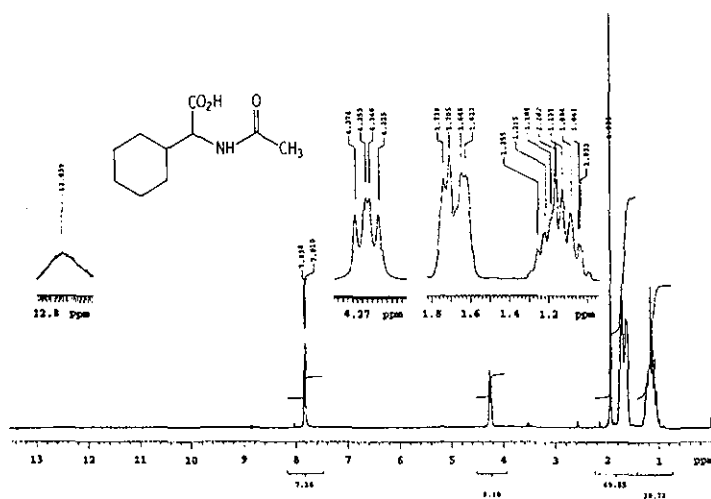
n corresponde a aldehído lineal / i corresponde a aldehídos ramificados.

**Tabla 3.4** Ligante tris(3,5-bencen disulfonato de sodio)estibina (16), resultados del primer paso de la reacción de amidocarbonilación.

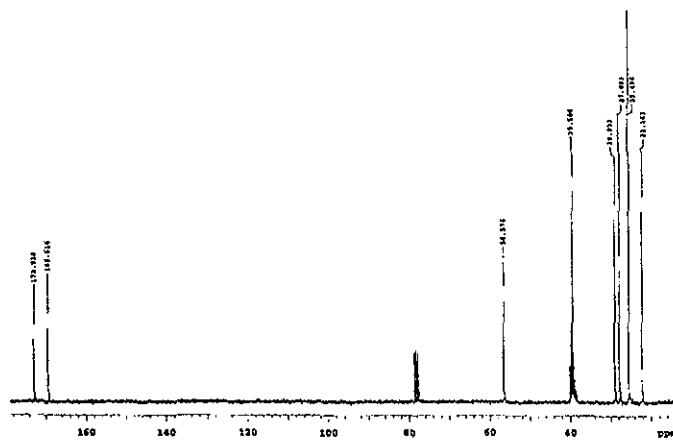
# **Apéndice A**

## **N-acetil- $\alpha$ -aminoácidos**

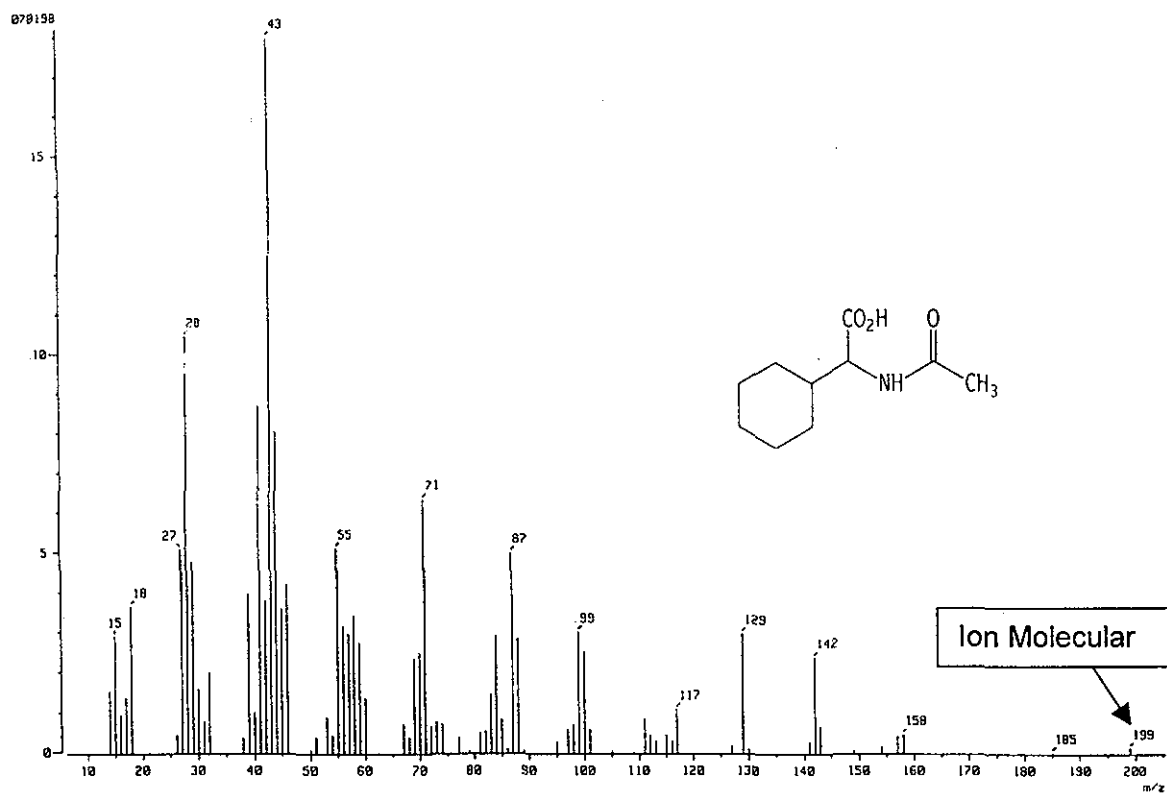




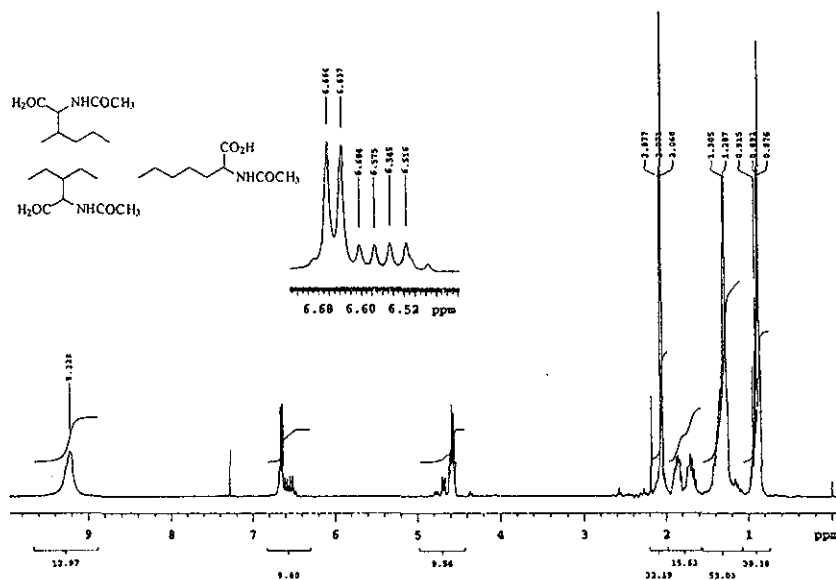
A-1.1 Espectro de RMN <sup>1</sup>H de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina.



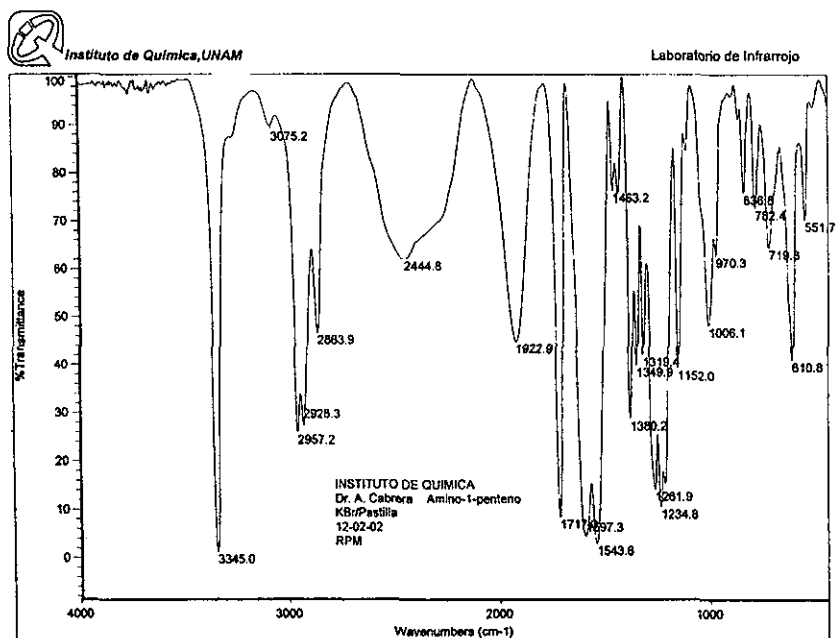
A-1.2 Espectro de RMN <sup>13</sup>C de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina.



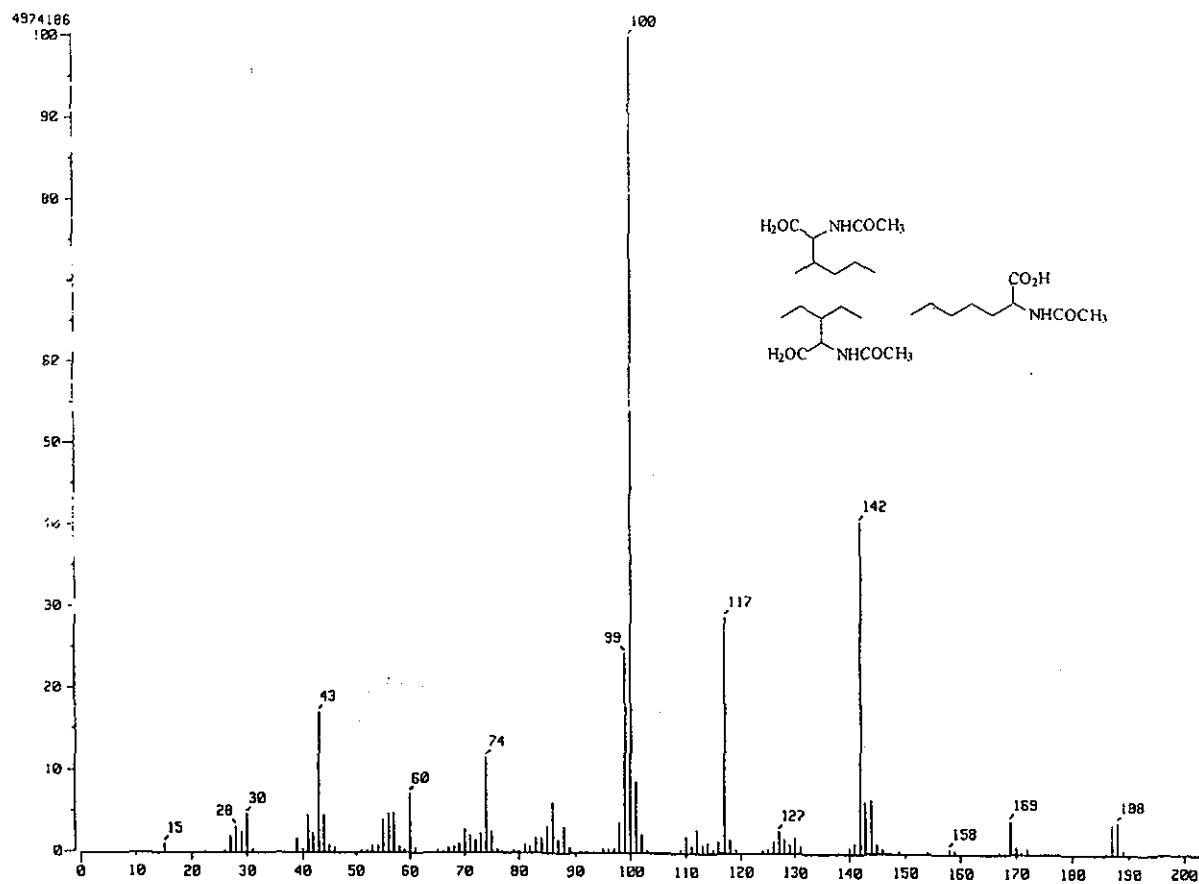
A-1.3 Espectrometría de masas de N-acetil- $\alpha$ -ciclohexilglicina, ion molecular m/z 199.



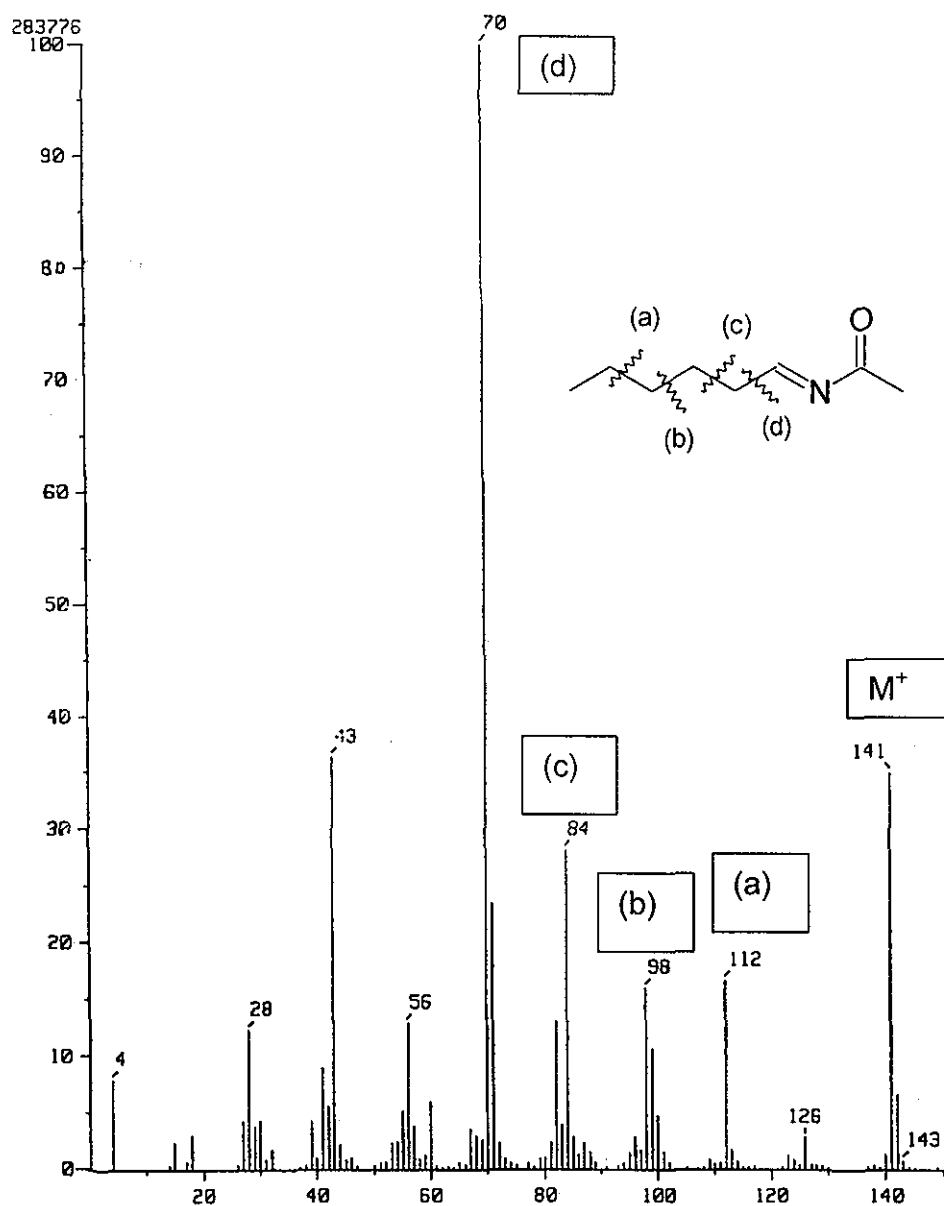
A-2.1 Espectro de RMN 1H de N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina e *iso*-N-acetil-aminoácidos.



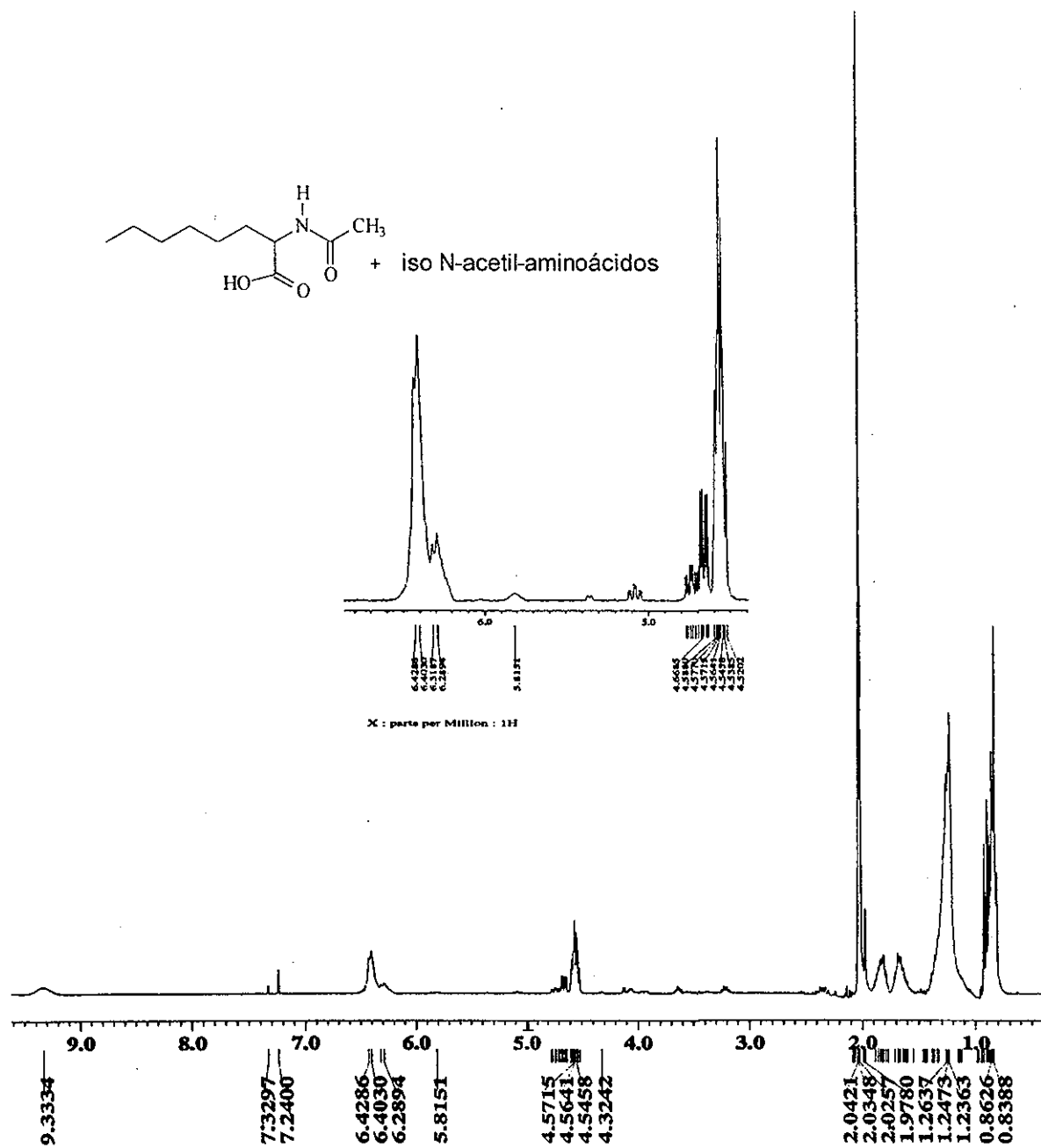
A-2.2 Espectro de IR de N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina e *iso*-N-acetil-aminoácidos.



A-2.3 Espectrometría de masas de N-acetil- $\alpha$ -pentilglicina e *iso*-N-acetil-aminoácidos, ion molecular  $m/z$  188.



**A-2.4** Espectrometría de masa de N-acetil- $\alpha$ -pentilimina, ion molecular m/z 141, patrón de fragmentación.

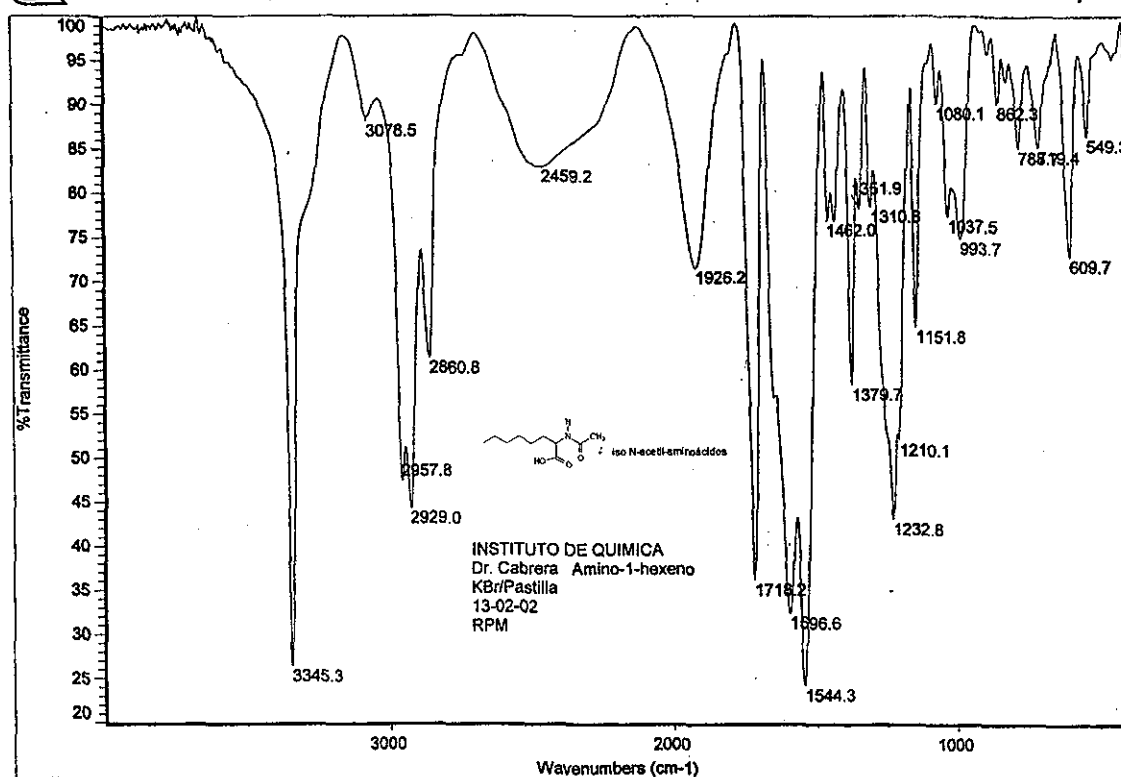


A-3.1 Espectro de RMN <sup>1</sup>H de N-acetil-α-hexilglicina e iso-N-acetil-aminoácidos.

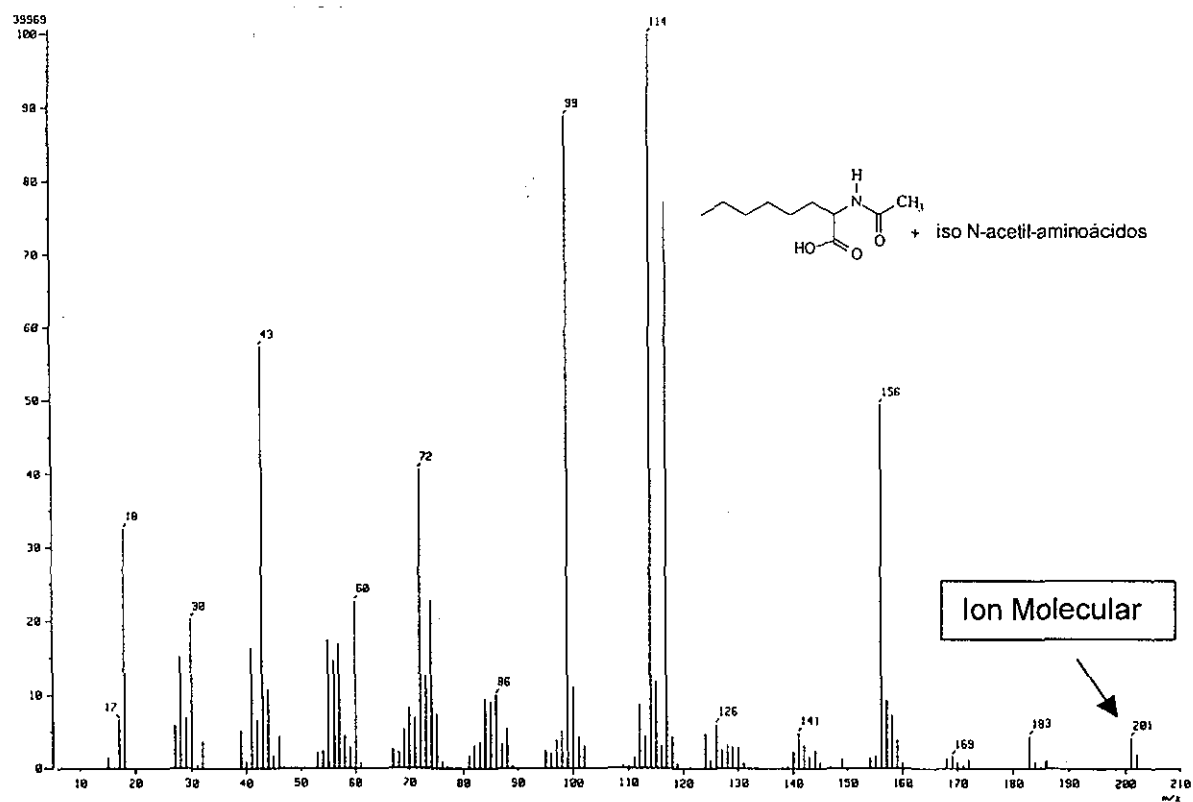


Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Infrarrojo

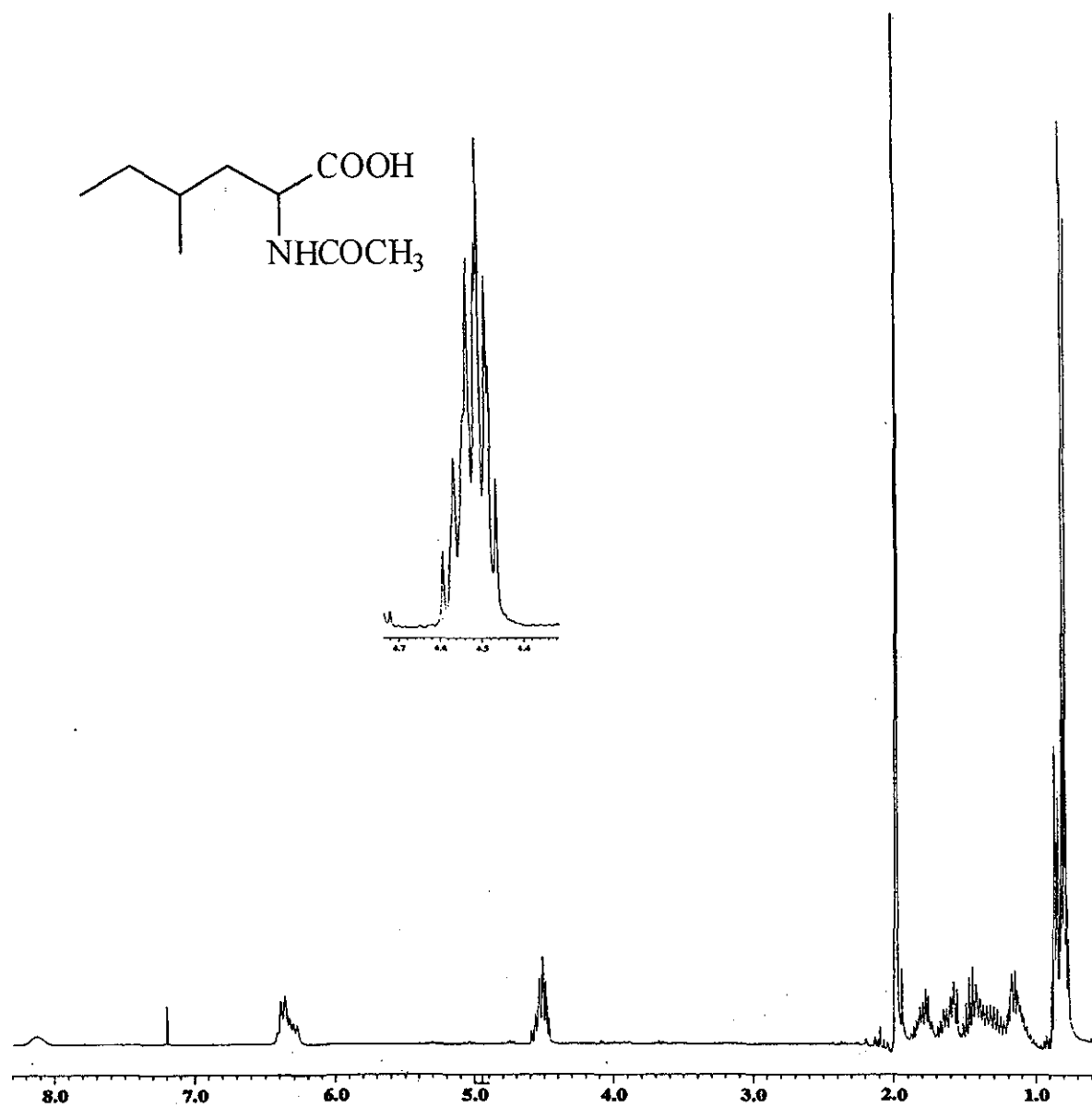


A-3.2 Espectro de IR de N-acetil- $\alpha$ -hexilglicina e iso-N-acetil-aminoácidos.



**A-3.3** Espectrometría de masas de de N-acetil- $\alpha$ -hexilglicina e *iso*-N-acetil-aminoácidos, ion molecular m/z 201.



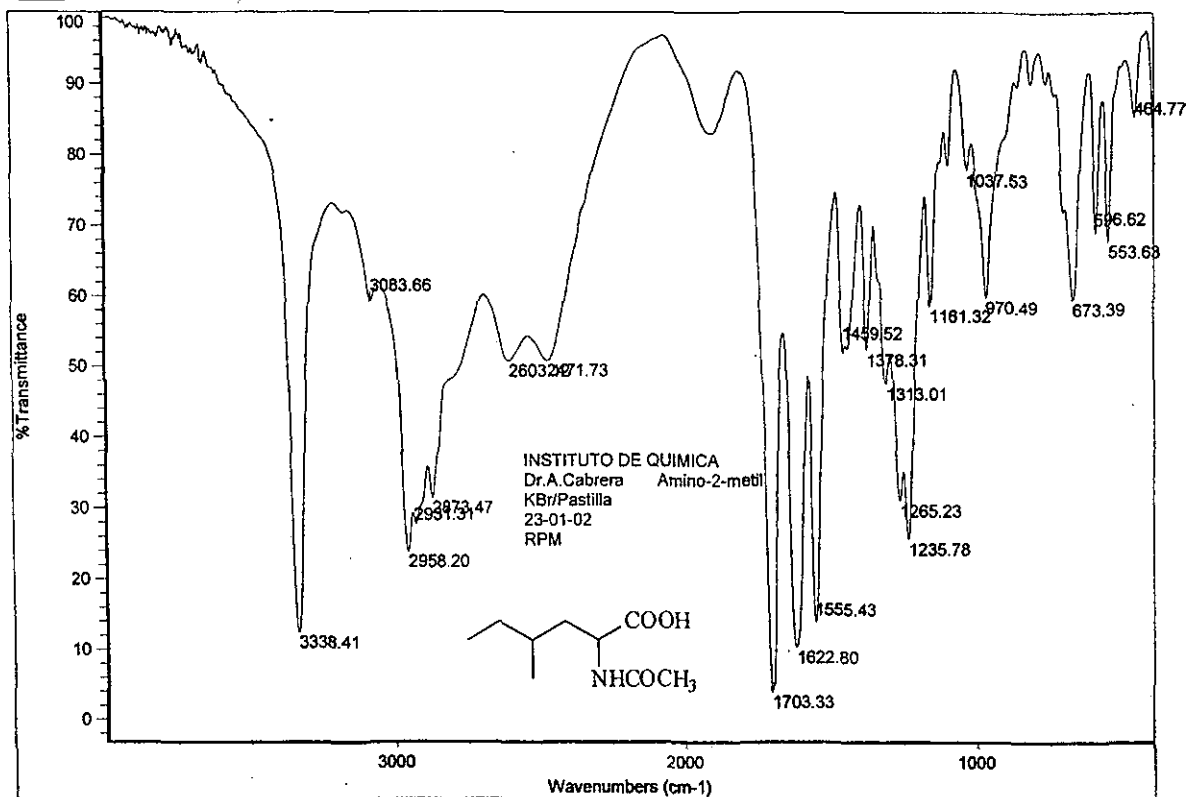


A-4.1 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina.

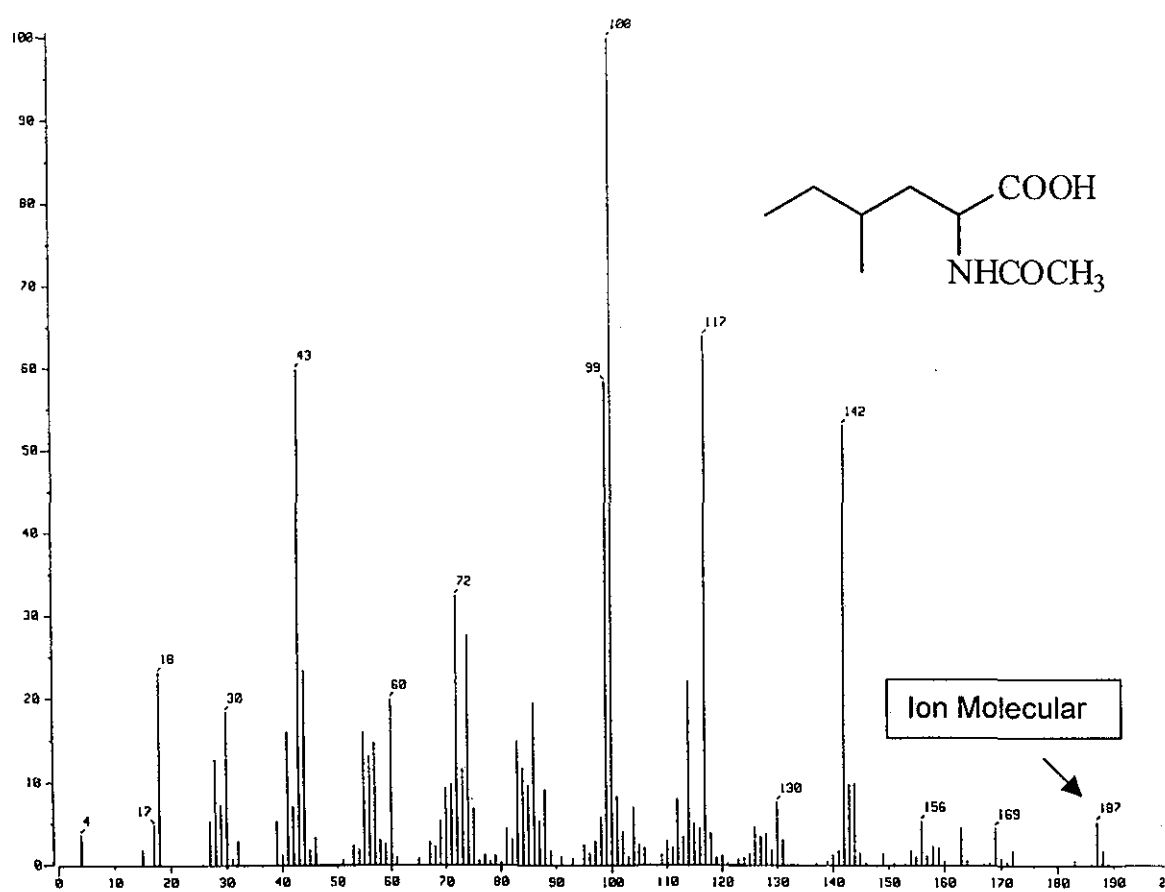


Instituto de Química, UNAM

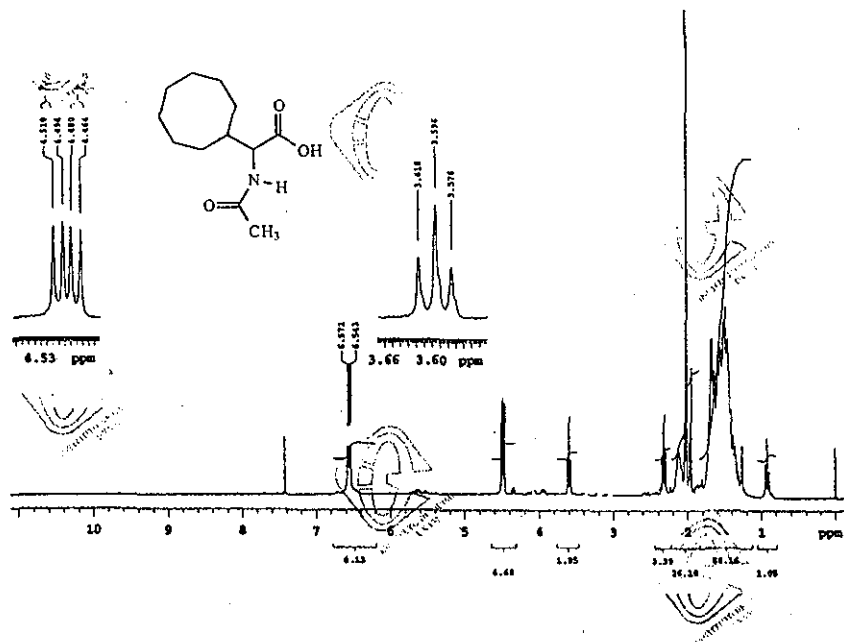
Laboratorio de Infrarrojo



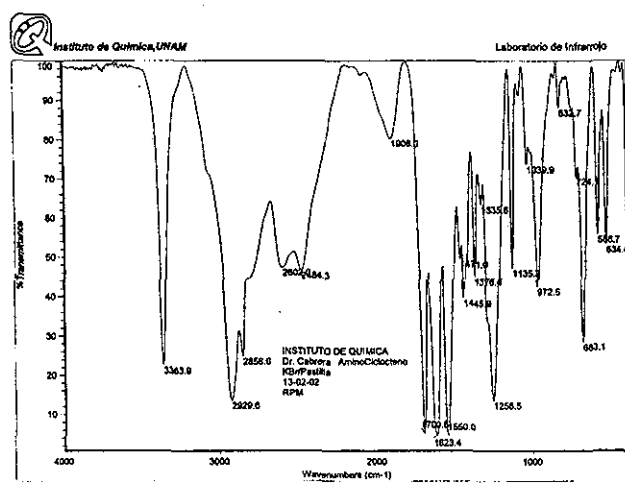
A-4.2 Espectro de IR de N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina.



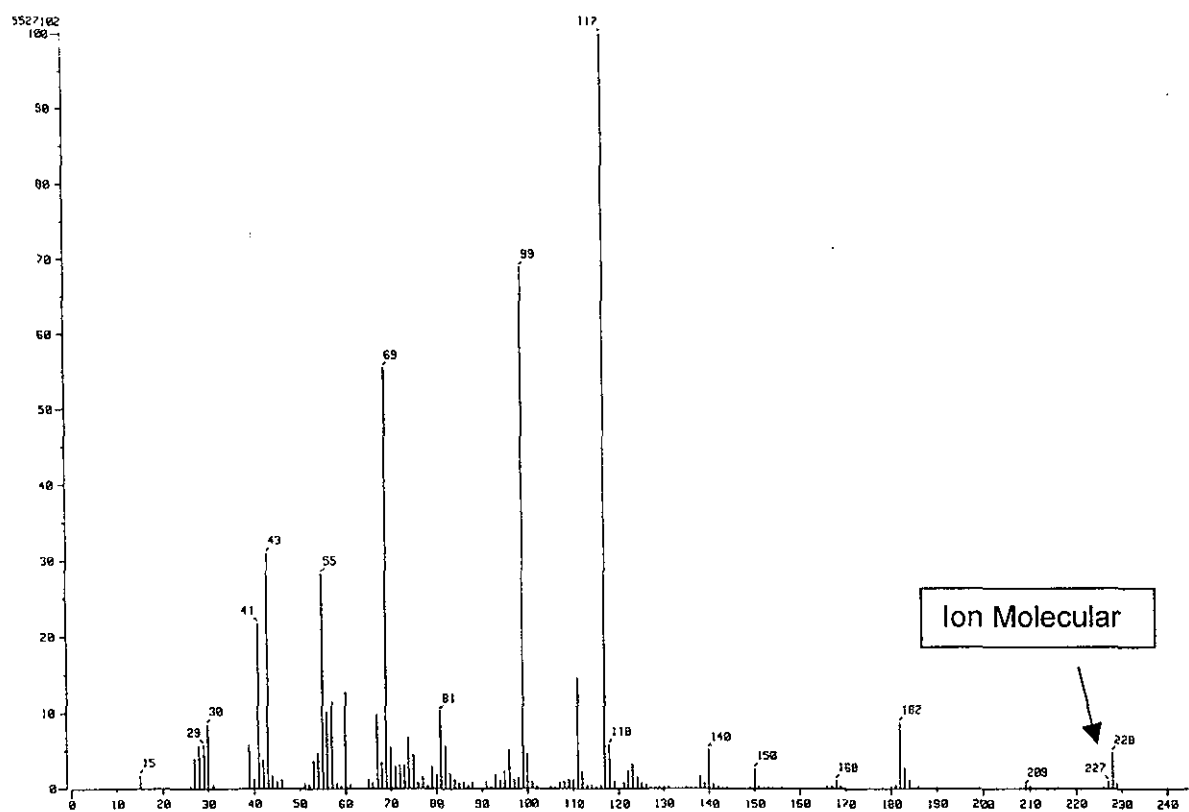
A-4.3 Espectrometría de masas de N-acetil- $\alpha$ -(2-metilbutil)glicina., ion molecular m/z 187.



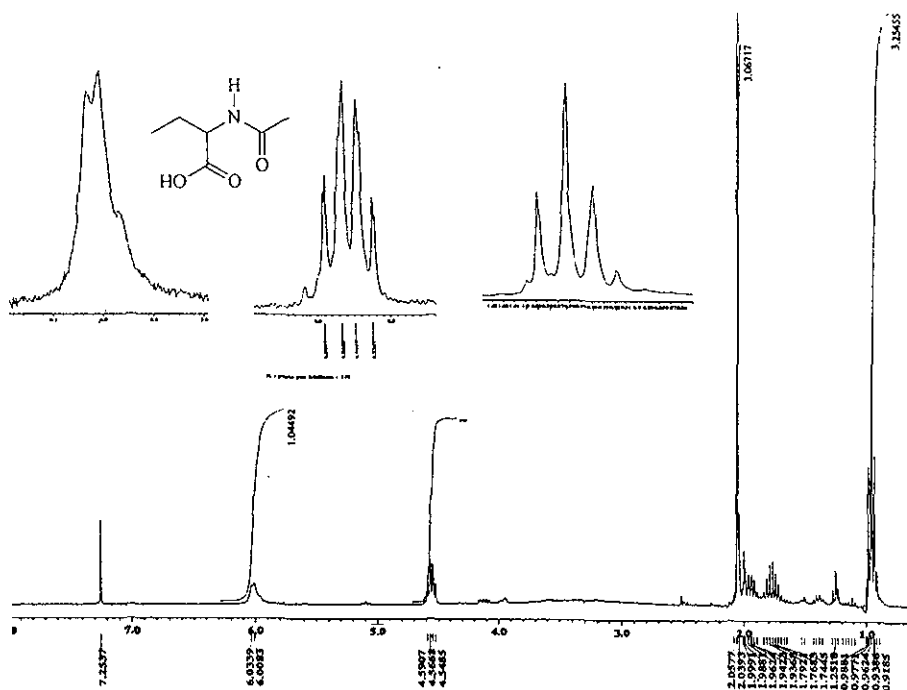
A-5.1 Espectro de RMN 1H de N-cetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina.



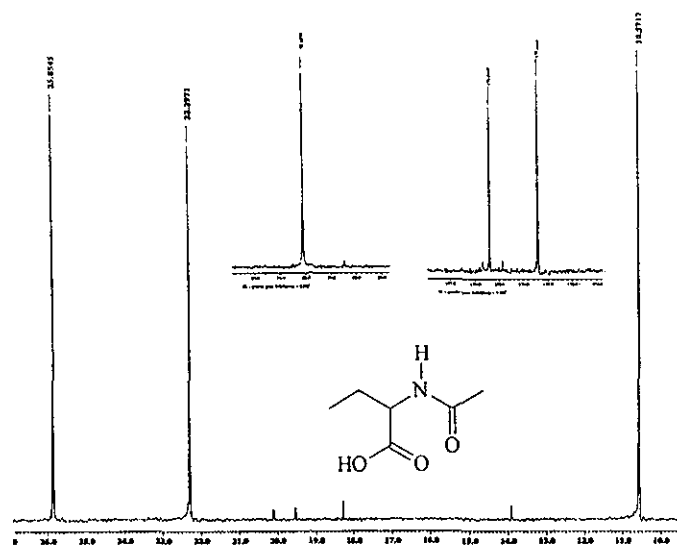
A-5.2 Espectro de IR de N-cetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina.



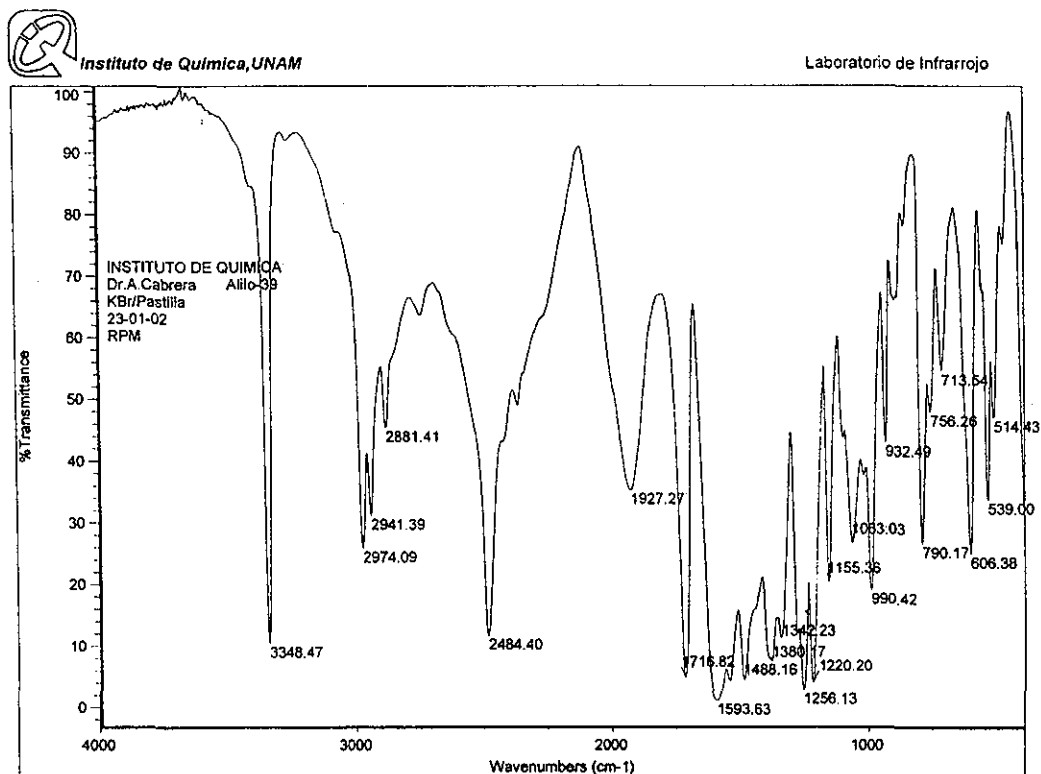
A-5.3 Espectrometría de masas de N-cetil- $\alpha$ -ciclooctilglicina, ion molecular m/z 227.



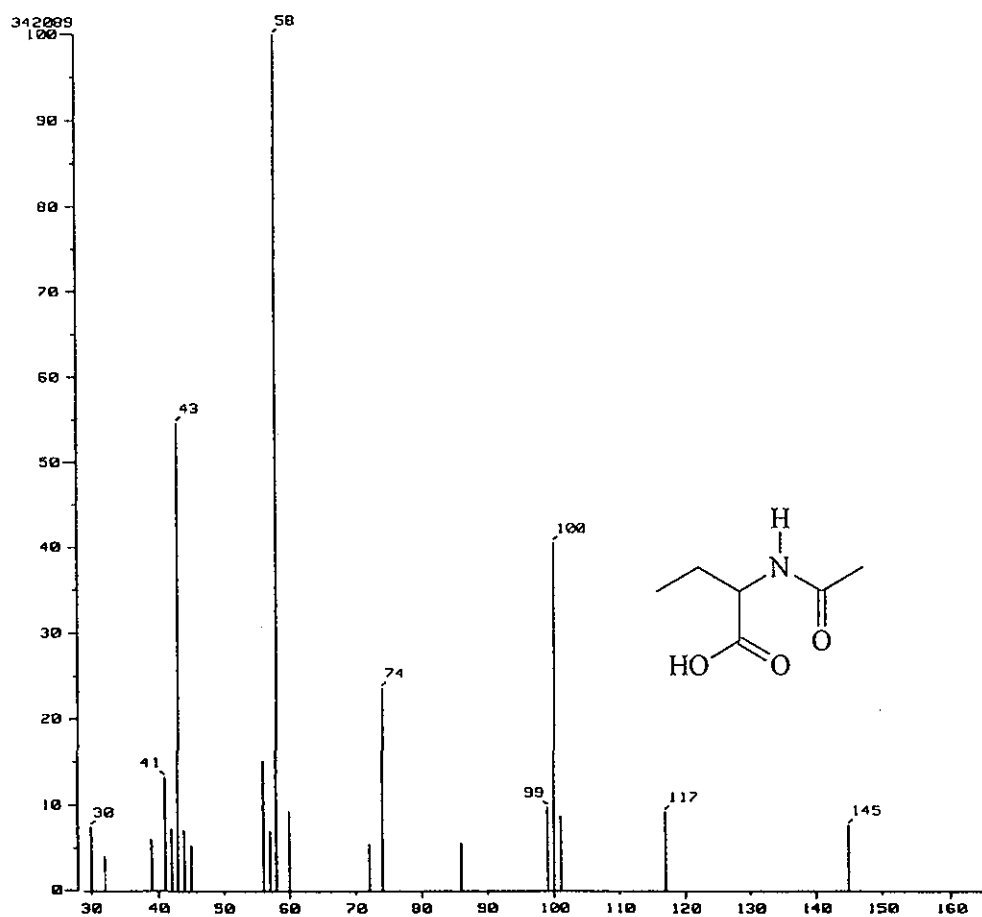
A-6.1 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de N-acetil- $\alpha$ -etilglicina.



A-6.2 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de N-acetil- $\alpha$ -etilglicina.



A-6.3 Espectro de IR de N-acetil- $\alpha$ -etilglicina.

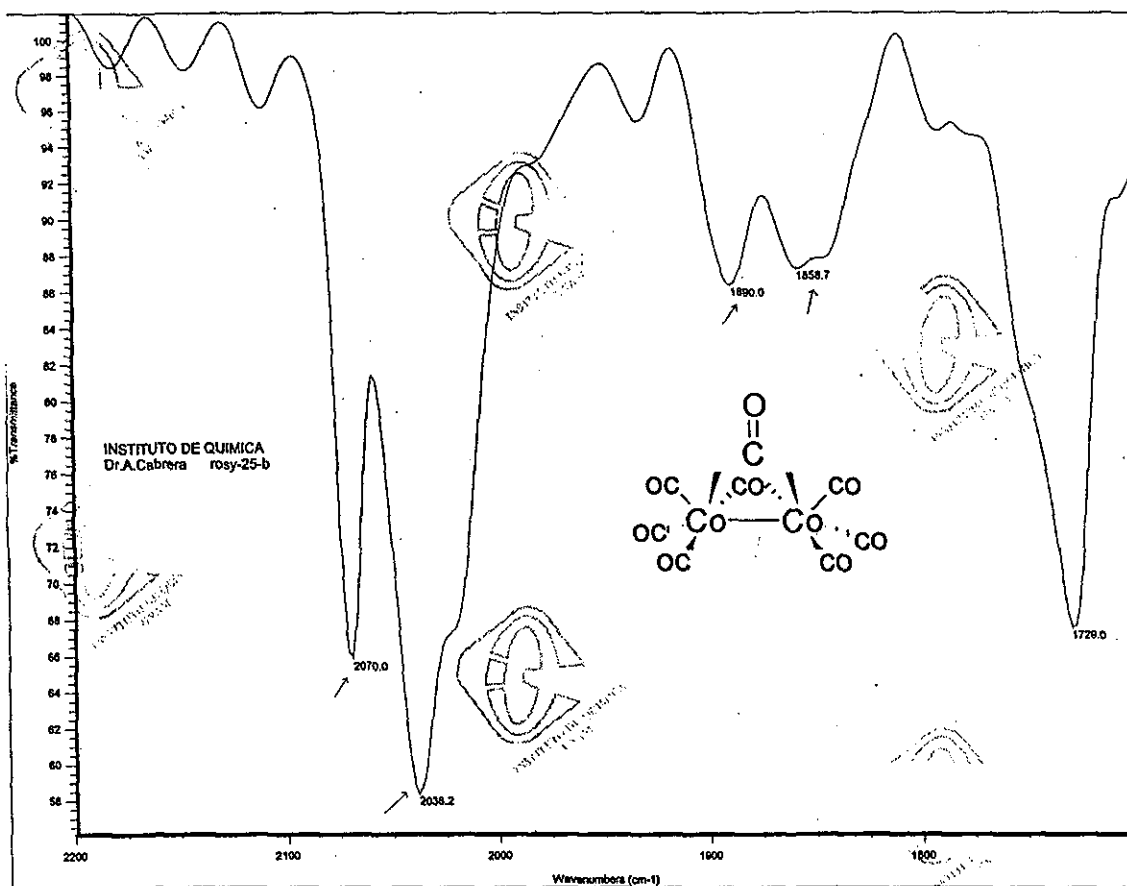


A-6.4 Espectrometría de masas de N-acetil- $\alpha$ -etilglicina, ion molecular m/z 145.

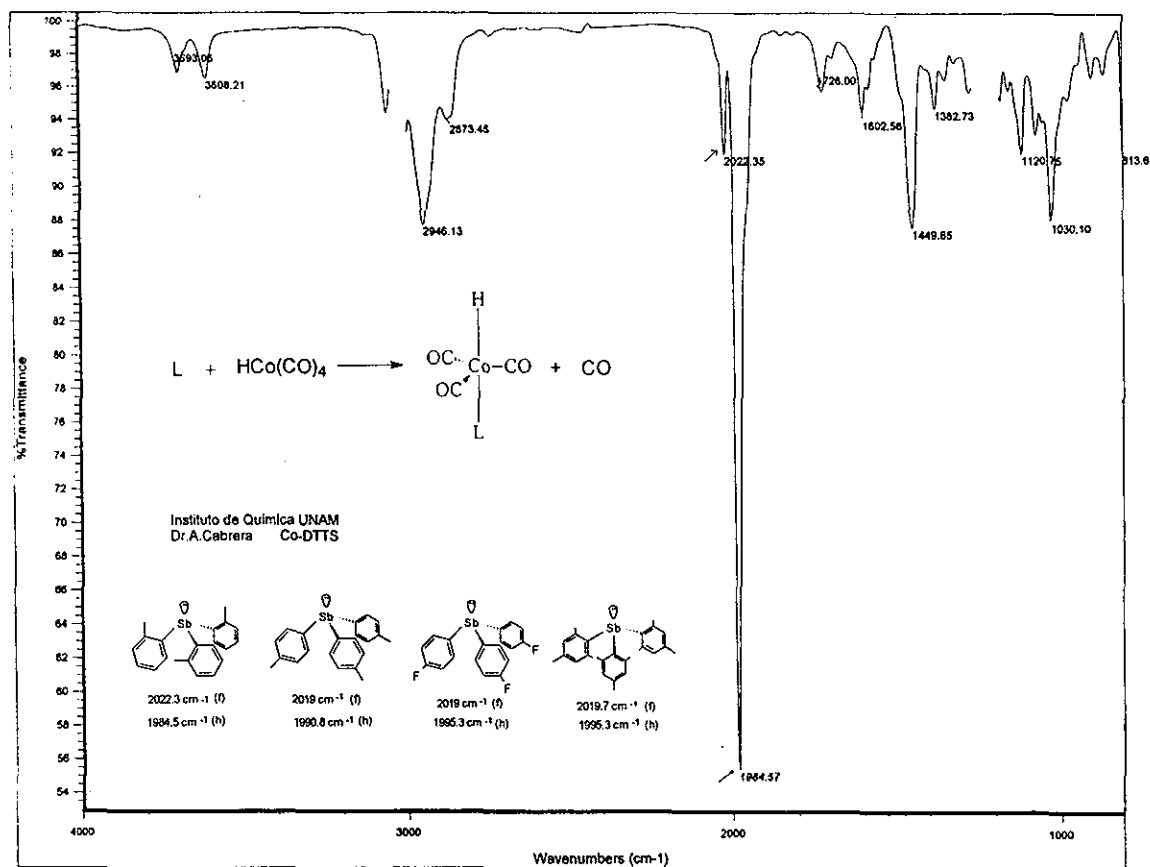


## **Apéndice B**

### **Espectro IR, metal-ligante**



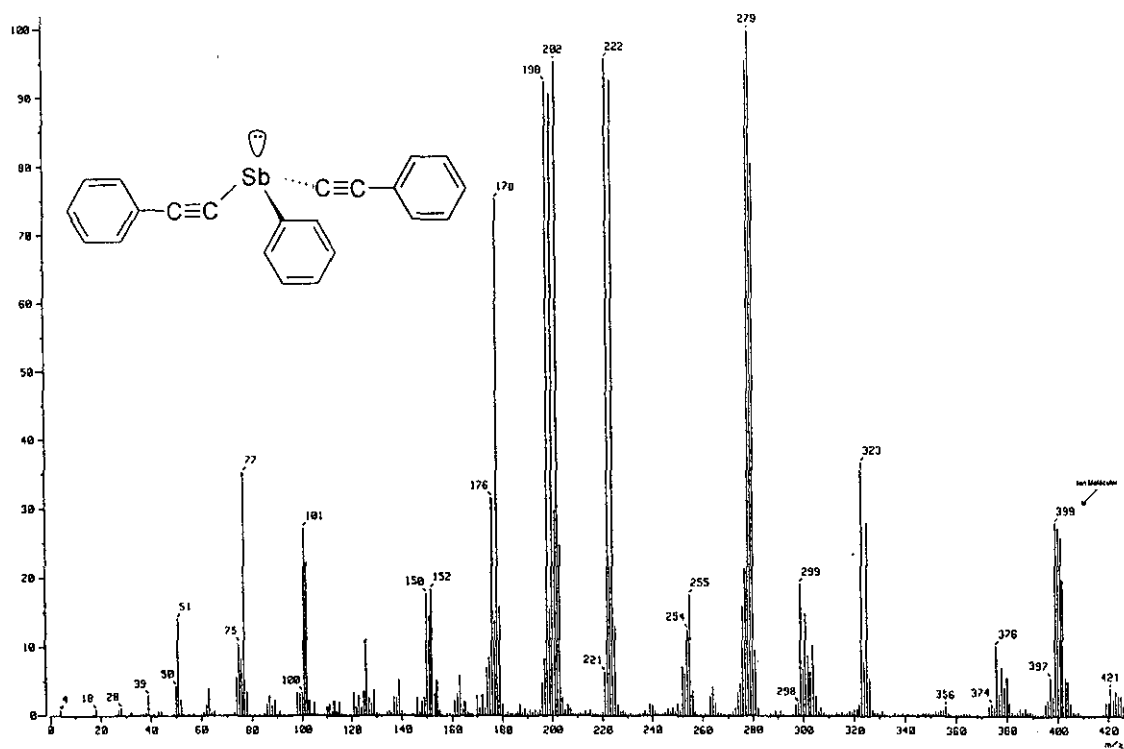
B-1 Espectro de IR de dicobalto octacarbonilo.



B-2 Espectro de IR de complejo HCo(CO)<sub>3</sub>-L, L=ligante estibínico o-TTS.

## **Apéndice C**

### **Ligantes estibínicos asimétricos**

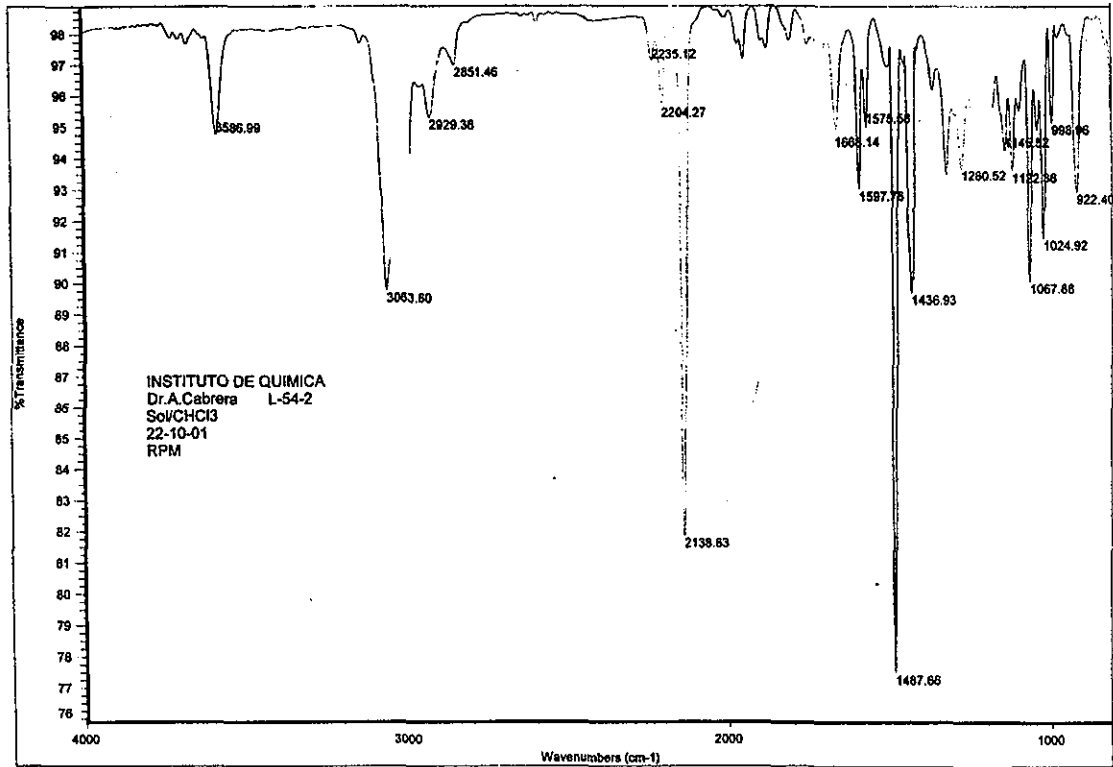


C-1 Espectrometría de masas de bis(1-feniletinil)fenilestibina.

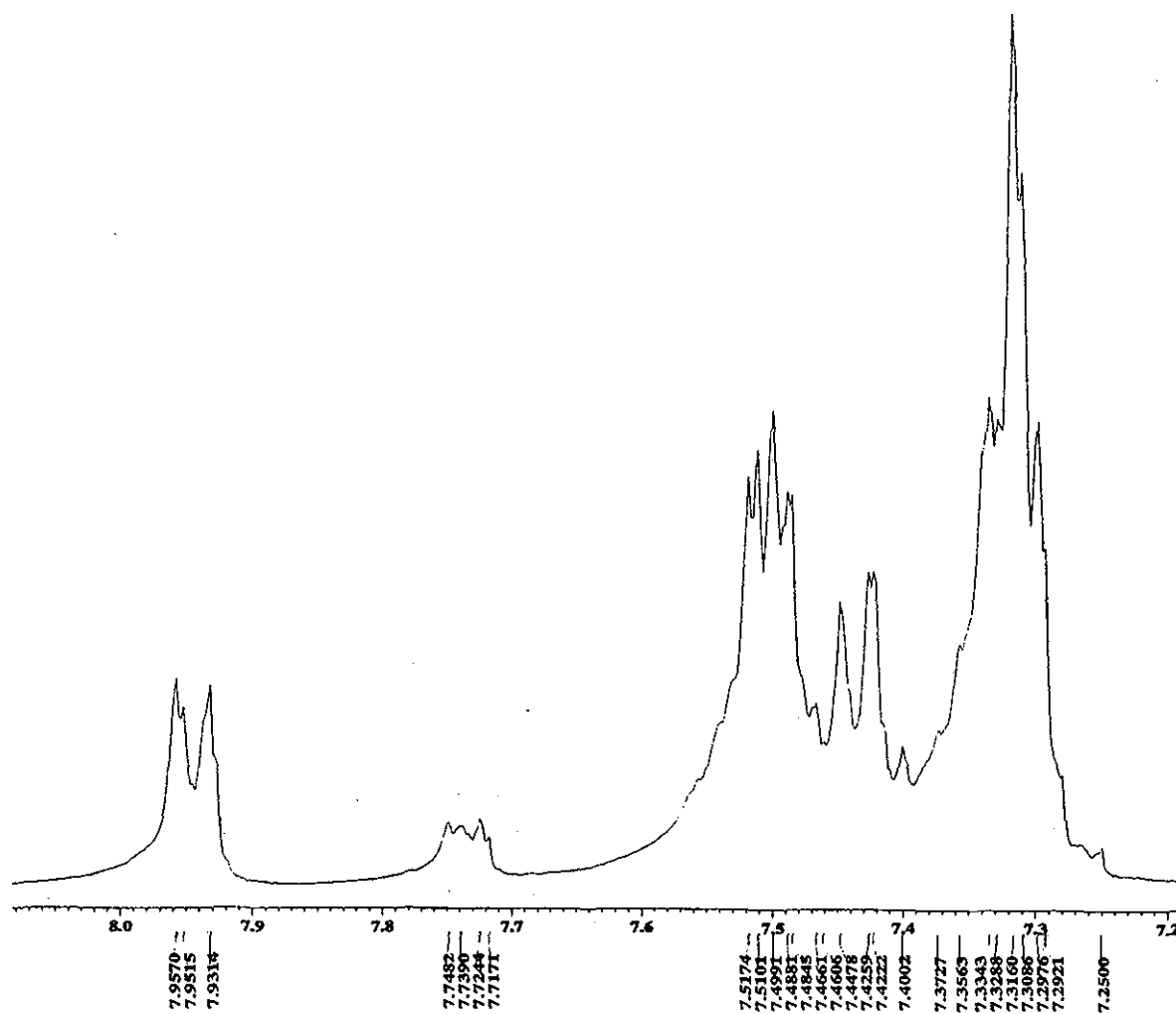


Instituto de Química, UNAM

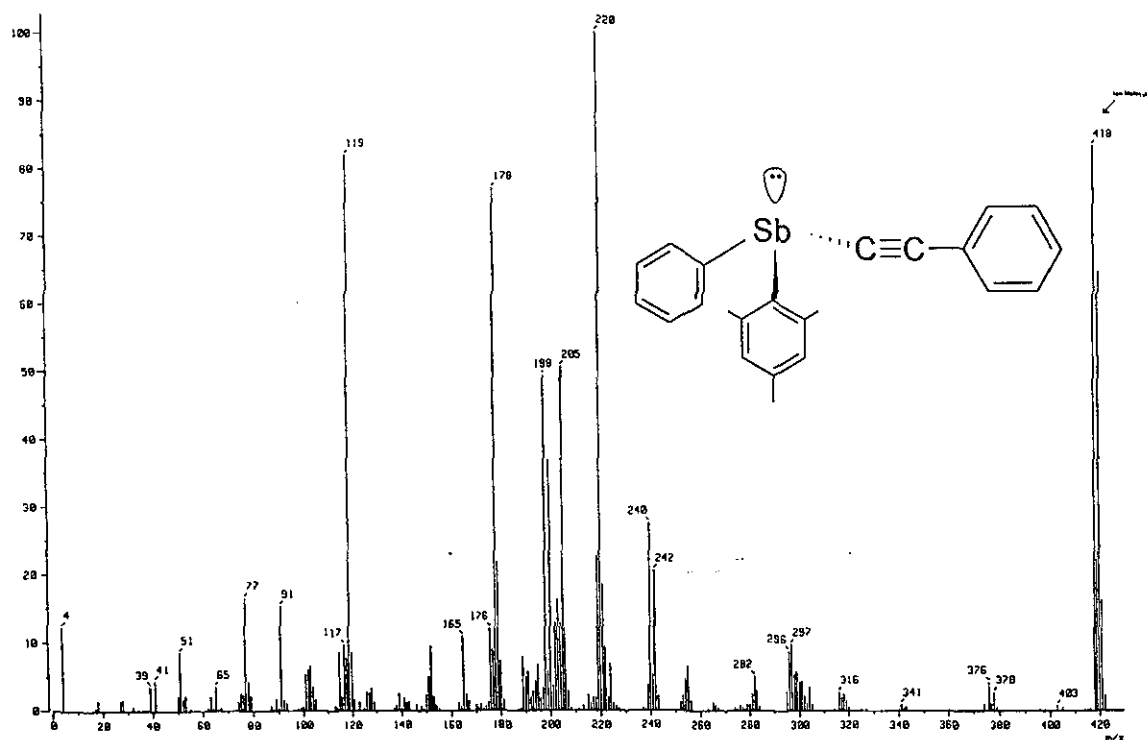
Laboratorio de Infrarrojo



C-1.2 Espectro de IR de bis(1-feniletinil)fenilestibina.

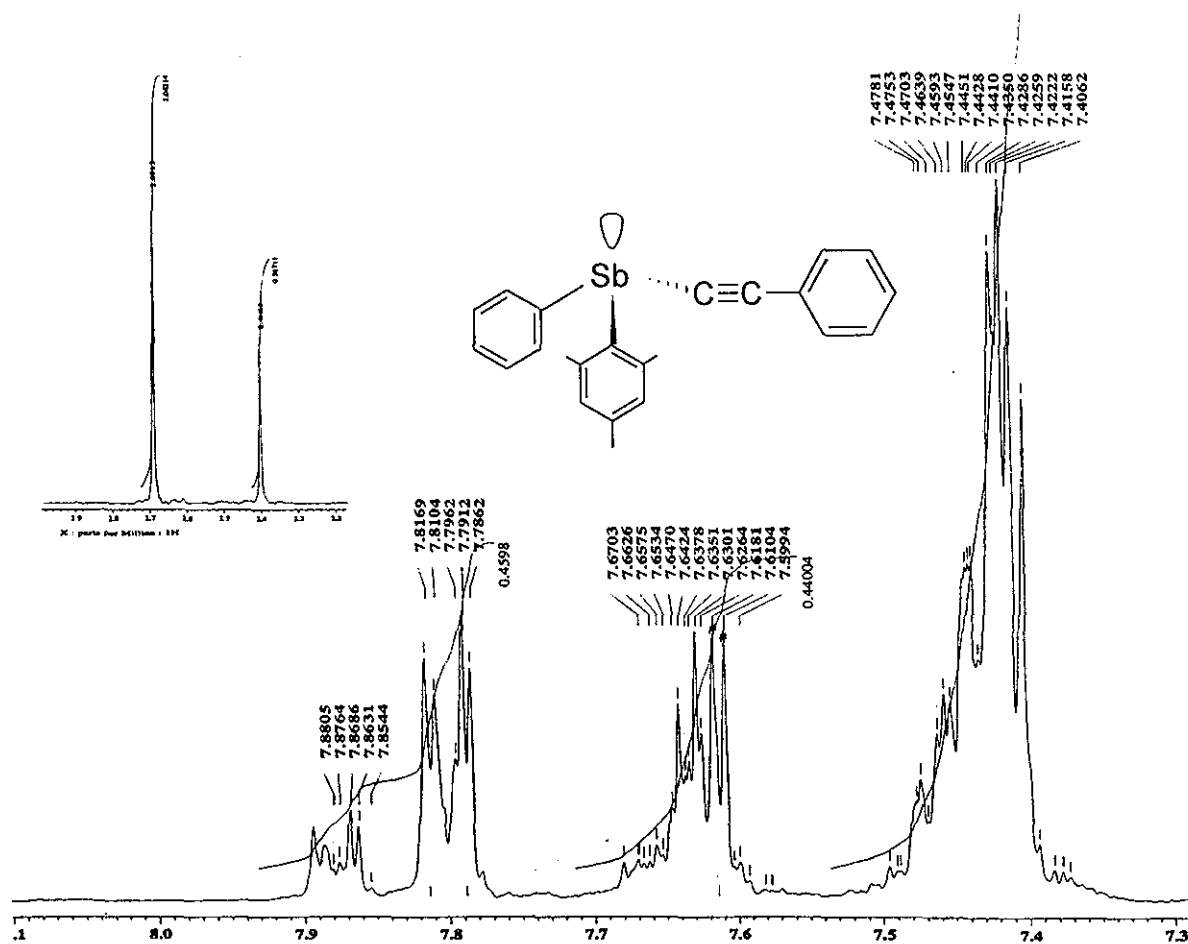


A-C1.3 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de bis(1-feniletinil)fenilestibina.

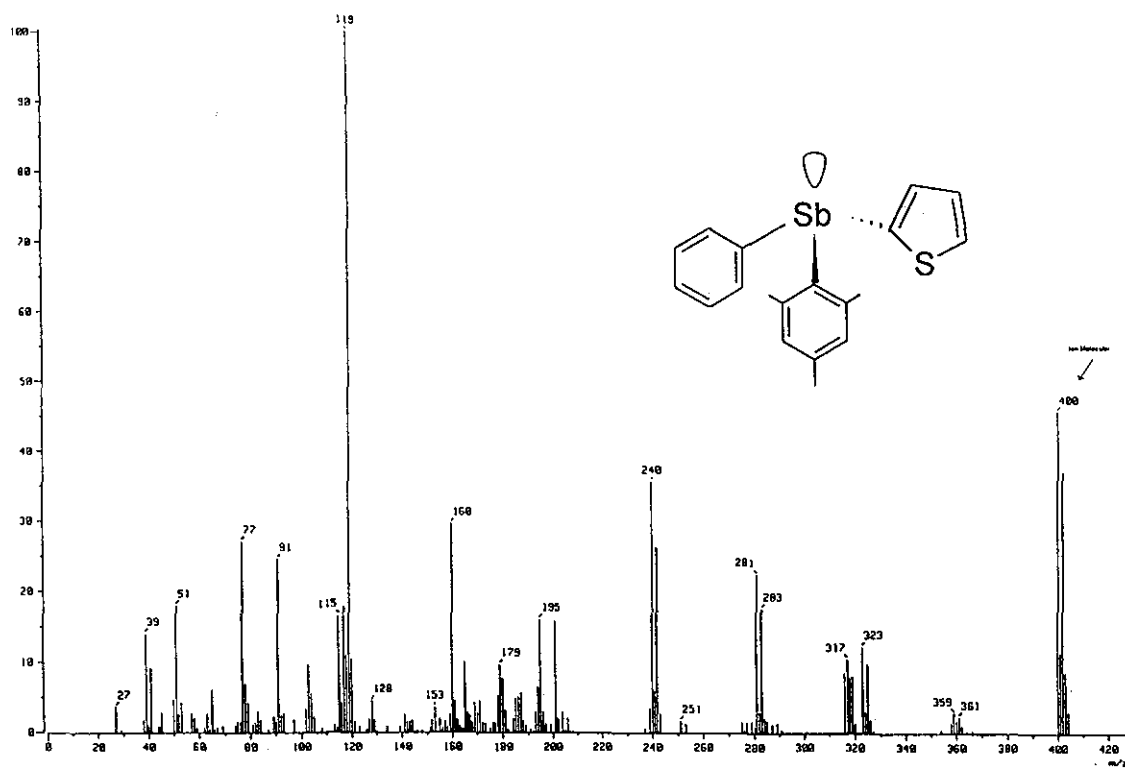


C-2.1 Espectrometría de masas de fenil(1-feniletinil)mesitilestibina.

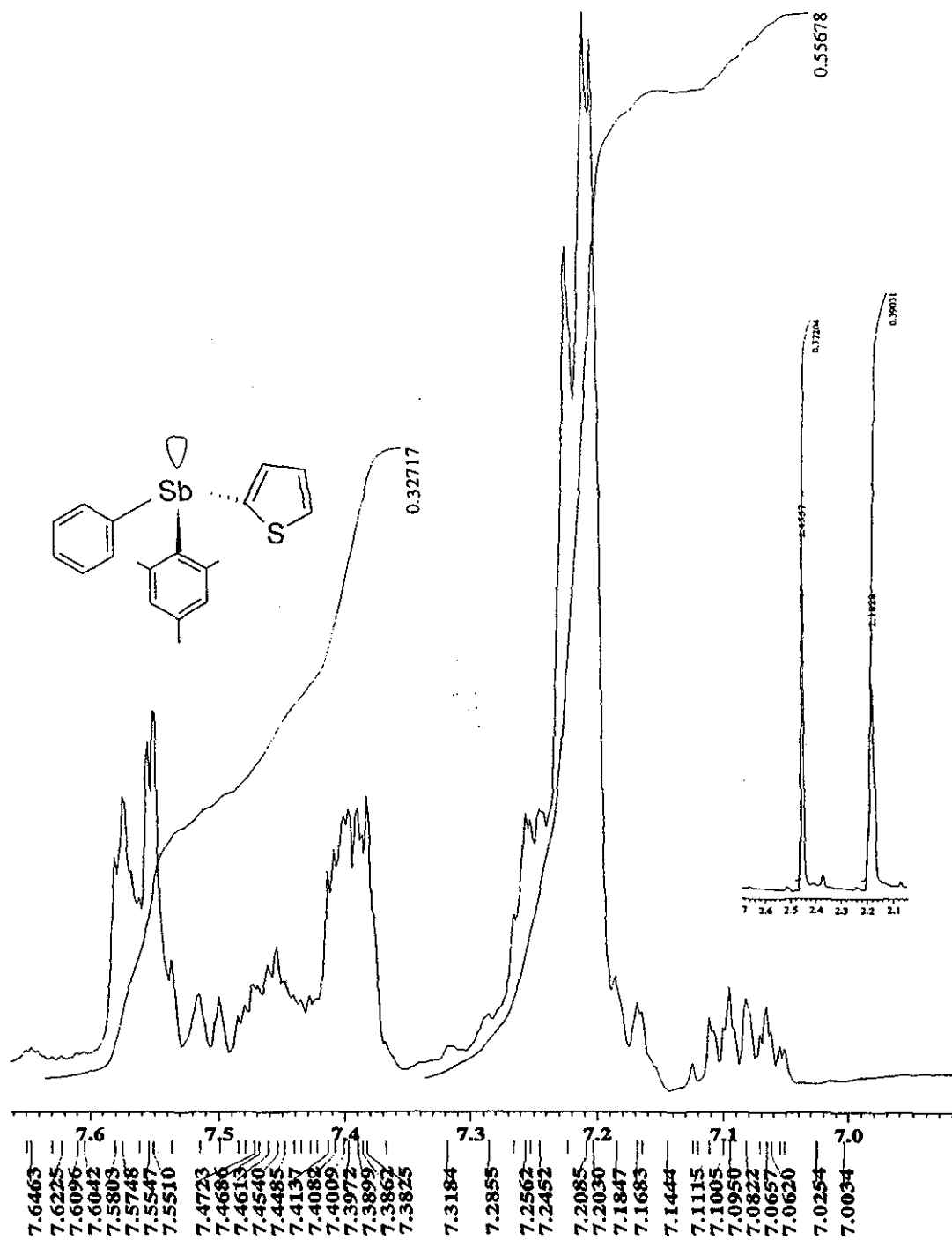




C-2.2 Espectro de RMN <sup>1</sup>H de fenil(1-feniletinil)mesitilestibina.



C-3.1 Espectrometría de masas de fenil(2-tienil)mesitilestibina, ion molecular  $m/z$  400.

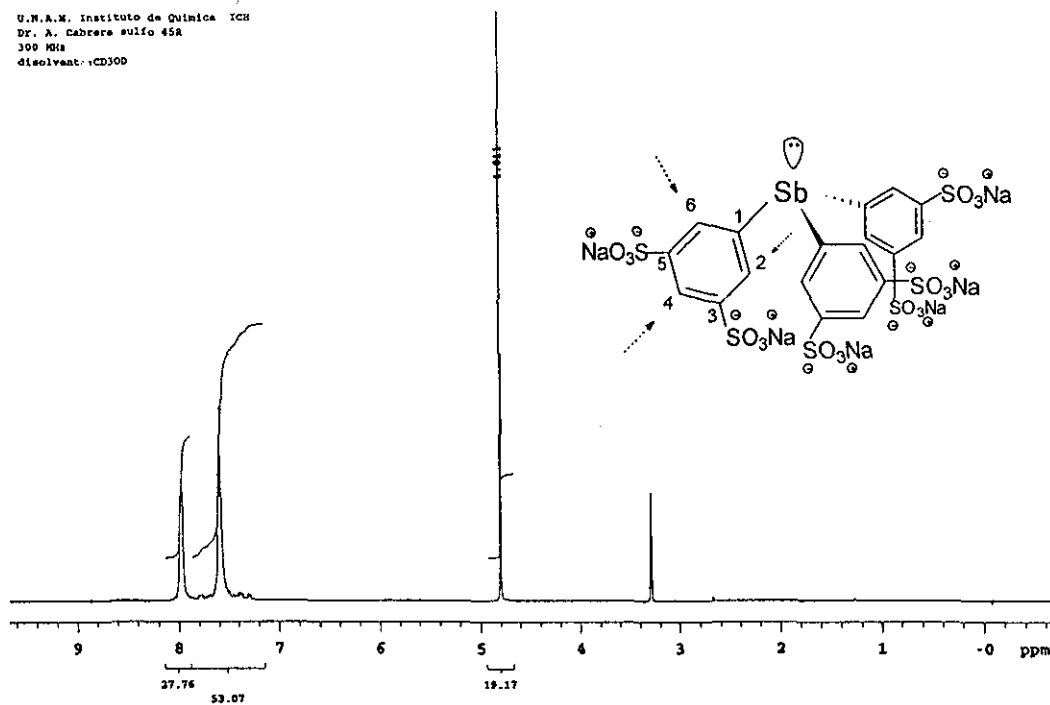


C-3.2 Espectro de RMN 1H de fenil(2-tienil)mesitilestibina.

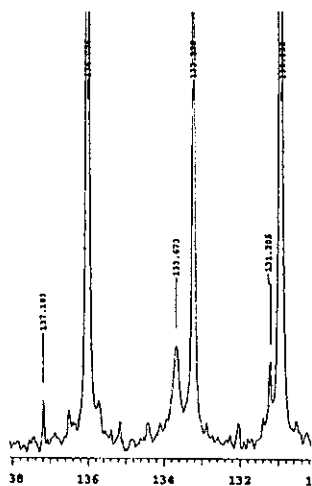
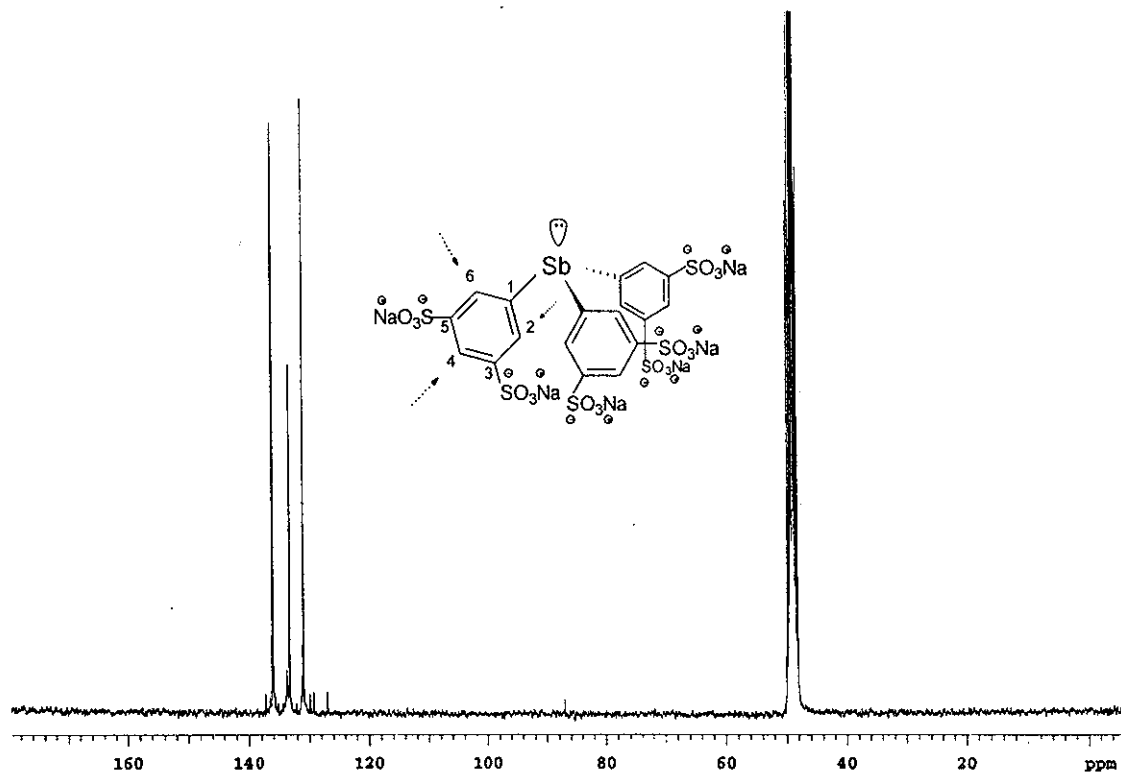
## **Apéndice D**

### **Ligante estibínico hidrosoluble**

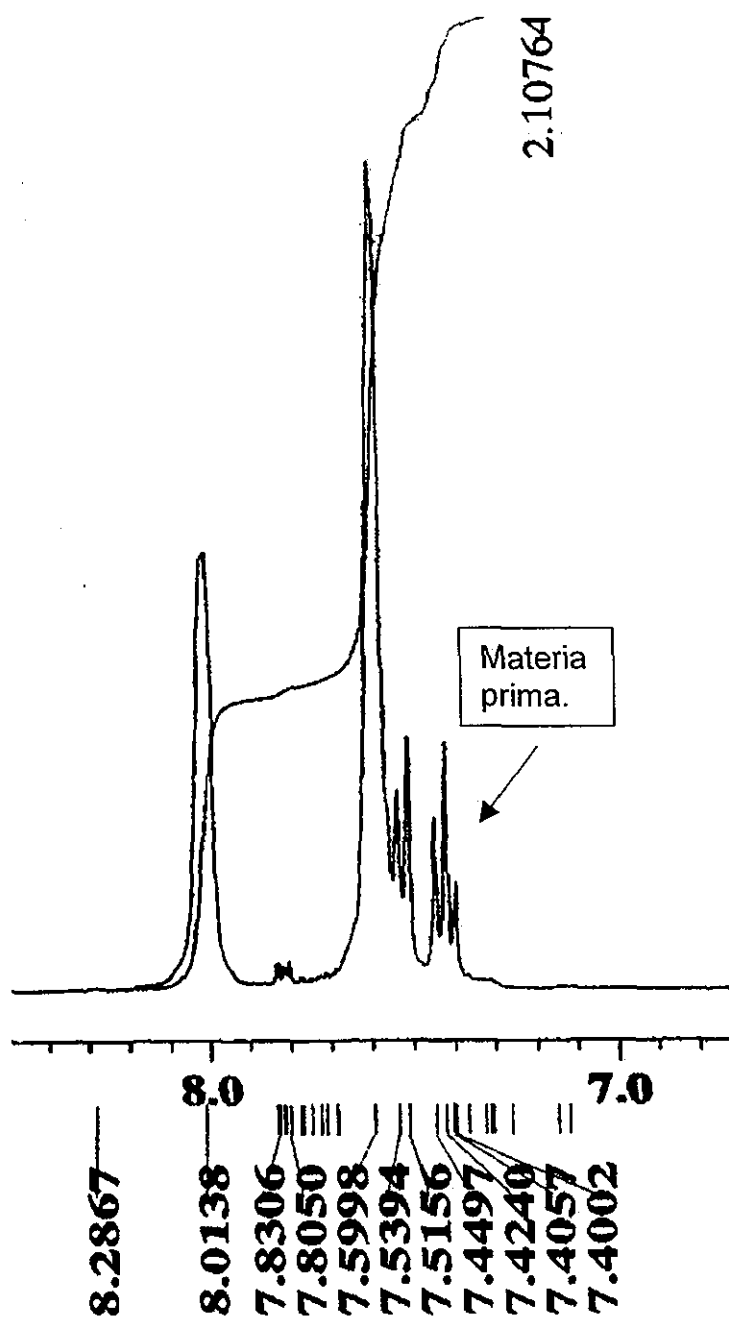
U.N.A.M. Instituto de Química ICM  
 Dr. A. Cabrera sulfo 45A  
 100 MHz  
 disolvent: CD3OD



D-1 Espectro de RMN <sup>1</sup>H de tri(3,5-benzen disulfonato de sodio)estibina.



D-1.2 Espectro de  $^{13}\text{C}$  de tri(3,5-benzen disulfonato de sodio)estibina.



D-2 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de tri(3,5-benzen disulfonato de sodio)estibina, después de 24 horas de haber sido preparado.

## REFERENCIAS

- [1] G. H. Olive, S. Olive; *Coordination and Catalysis*, Edt. Verlag Chemie Weinheim, New York, **1977**, Cap 7, p 108.
- [2] O. Roelen, A.G. Ruhrchemie; DBP 849-489, 1938, *Chem. Aentr.* **1953**, 927.
- [3] C. Ellschenbroich; *Organometallics: A Concise Introduction*, Edt. VCH-Wiley: New York, **1989**, p 479.
- [4] J. W. Ranthke, F. J. Klinger, T R. Krause; *Organometallics*, **1991**, *10*, 1350.
- [5] P. Sharma, A. Cabrera, J.L. Arias, R. Le Lagadec, R.L. Manzo y M. Sharma; *Main Group Metal Chem.*, **1999**, *22*, 95.
- [6] H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami; *Chem. Comum.*, **1971**, 1540.
- [7] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1494.
- [8] R M Gómez, P. Sharma, J.L. Arias, J. Pérez-Flores, L. Velasco, A. Cabrera; *J Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, *170*, 271.
- [9] J. J. Berzelius, Jahresber., *Chem.*, **1836**, *15*, 237.
- [10] R. H. Crabtree, E. Peris, *Química Organometálica de los Metales de Transición*, Publicaciones de la Universtitat Jaume, I, **1997**.
- [11] J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 136.
- [12] F. Calderazzo, R. Ercoli, G. Natta; *Organic Syntheses via Metal Carbonyl*, ed. I. Wender y P. Pino, Interscience, New York, **1968**, Vol. 1, p 1.
- [13] L. A. Hanlan, H. Huber, E. P. Kündig, B. R. McGarvery, G. A. Ozin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7054.
- [14] R. L. Sweany, T. L. Brown; *Inorg. Chem.*, **1977**, *16*, 421.
- [15] E. E. Ernstbrunner, M. Kilner; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1976**, 417.
- [16] P. Chini, *Chim. Ind.*, (Milan), **1960**, *42*, 133.



- [17] P. J. Garder, a. Cartner, R. G. Cunninghame, B. H. Robinson; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1975**, 2582.
- [18] G. G. Sumner, H. P. Klug, L. E. Alexander, *Acta Crystallogr.*, **1964**, 17, 732.
- [19] R. L. Sweany, T. L. . Brown; *Inorg. Chem.*, **1977**, 16, 415.
- [20] D. L. Lichtenberger, T. L. Brown; *Inorg. Chem.*, **1978**, 17, 1381.
- [21] V. Bellagamba, R. Ercoli, a. Gamba, G. B. Suffritti; *J. Organomet. Chem.*, **1980**, 190,381.
- [22] J. Evans, B. F. G. Johson, J. Lewis, T. W. Maatheson, J. R. Norton; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1978**, 626.
- [23] F. Basolo, A. Wojcicki; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 520.
- [24] J. E. Ellis, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 86, 1.
- [25] H.W: Sternberg, I. Wender, R.A. Friedel, M. Orchin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75,2717.
- [26] M. Torrent, M. Sola, G. Frenking; *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 439.
- [27] J. E. Huheey, *Química Inorgánica, Principios de esctructura y reactividad*, Edt. Harla, **1981**, p 525.
- [28] C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**,77,313.
- [29] N. P. Forbus, T. L. Brown, *Inorg. Chem.*, **1981**, 20,4343.
- [30] P. G. Kerr, P. H. Leung, S. B. Wild., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109,4321.
- [31] B., Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; VCH-Wiley: New York,**1996**, Vol 1, p 3-25.
- [32] R.F. Heck, D.S. Breslow; *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4023.
- [33].L. H. Slauch, R. D. Mullineaux; *J. Organometal. Chem.*, **1968**, 13,469.
- [34] F. Piancenti, M. Bianchi, E. Benedetti, P. Frediani, *J. Organometal. Chem.*, **1970**, 23, 257.
- [35] G. F. Ferrari, A. Andretta, G. F. Pregaglia, *J. Organometal. Chem.*, **1972**,43, 213.
- [36] O.F. Wendt, A. Scodinu, L. I. Elding; *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, 237, 277.

- [37] V.P. Glushkova, T.V. Talalaeva, Z.P. Tazmanova, G.S. Zhdanov, K. A. Kochesshkov; *Sbornik Statei Obshch. Khim.*, **1953**, 2, 992, C.A. **1955**, 49, 6859.
- [38] T.V. Talalaeva, K. A. Kochechkov; *J. Gen. Chem. USSR*, **1996**, 16, 777.
- [39] H. J. Breunig, M. Ates, A. S. Neshen; *Organomet, Synth.*, **1988**, 4, 593.
- [40] C. Lowig, E. Schweizer; *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 315.
- [41] W.J.C. Dyke, W.C. Davies, J.Jones; *J. Chem. Soc.*, **1930**, 463.
- [42] G.S. Hiers, *Org. Synth., Coll.* **1941**, Vol. 1, p. 550.
- [43] S. S. Garje, V. K. Jain; *Main Group Metal Chemistry*, **1999**, 22, 45.
- [44] Y. Amino, K. Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 1040.
- [45] I. Ojima, L Hirai, M. Fujita y T. Fuchikami; *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 279,203.
- [46] I. Ojima, *Tetrahedron Letter*; **1982**, 23, 2491.
- [47] I. Ojima, *Chem. Rev.*, **1988**, 88,1011.
- [48] J. J. Lin, J. F. Knifton, *Chemtec., Am. Chem. Soc.*, **1992**, 248.
- [49] A. Strecker, *Ann.*, **1850**,75,27.
- [50] M. Beller, M. Eckert; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2000**, 39, 1010.
- [51] J.J. Parnaud, G. Campari, P. Pino; *J. Mol. Catal.*, **1979**, 6, 341.
- [52] H. Wakamatsu, S. G. Shi, *Sekiyu Gakkaishi*, **1974**, 17, 105.
- [53] K. Izawa, T. Yamashita, Y. Ozawa; Abstr. 26<sup>th</sup> Int. Congr. *Pure and Appl. Chem. Tokyo*, **1977**, p. 80.
- [54] P. Magnus, M. Slater; *Tetrahedon Letters*, **1987**, 28, 2829.
- [55] I. Ojima, *Organometallics*, **1990**, 9, 3122.
- [56] J. F. Knifton, J.J. Lin; *J. Organomet. Chem.*; **1991**, 147, 99.
- [57] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, S. Bogdanovic, H. Geissler; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1494.
- [58] H. Kessler; *Angew. Chem.*, **1993**, 105, 572.
- [59] A. Ohashi, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1099.
- [60] U. Kazmaier; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61,3694.

- [61] I. G. M. Campbell, A. W. White, *J. Chem.Soc.*, **1958**, 1184.
- [62] N. Kakusawa, T. Ikeda, A. Osada, J. Kurita, T. Tsuchiya; *Synlett*, **2000**, *10*, 1503.
- [63] R. Breslow, Water as a Solvent for Chemical Reactions, *Green Chemistry*, Oxford Press: London. **1998**, p 225.
- [64] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *182*, 263.
- [65] E. G. Kuntz; *Chemtech*, **1987**, 570.
- [66] R.F. Ketelare, F.T. Delbeke, G.P. Van der Kelen; *J. Organomet.Chem.*, **1971**, *30*, 365.
- [67] J. L. Vidal, E. Walker, *Inorg. Chem.*, **1981**, *20*,249.
- [68] E. A. McNeill, F. R. Scholer; *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6243.
- [69] F. Jurgen, New Synthesis with Carbon Monoxide, *Springer-Verlag New York*, **1970**, *Vol. II*, p 48.
- [70] F. Mathey, G. Muller, C. Demay, H. Louke; *Informations Chimie*, **1978**,179.
- [71] L. Kollar, B. Floris; *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *117*, 441.
- [72] P. Sharma, A. Cabrera, M. Sharma, C. Alvarez, J.L. Arias, R.M. Gómez, S. Hernandez; *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2000**, *626*,2330.
- [73] D. B. Sowerby, M. Nunn, D. M. Wesolek; *J. Organometal. Chem.*, **1983**, *251*, C45-C46.
- [74] A. B. Goel, H.J. Richards, J.H. Kyung; *Tetrahedron Letters*, **1984**, 391.
- [75] A.B. Goel, H.J. Richards, J.H. Kyung; *Inorganica Chimica Acta*, **1983**, L95.



ELSEVIER

Journal of Molecular Catalysis A: Chemical 170 (2001) 271–274

JOURNAL OF  
MOLECULAR  
CATALYSIS  
A: CHEMICAL

www.elsevier.com/locate/molcata

Letter

# Amidocarbonylation of cyclohexene and 1-pentene with $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ modified with triarylstibines in very mild conditions

R.M. Gómez<sup>a,\*</sup>, P. Sharma<sup>a</sup>, J.L. Arias<sup>b</sup>, J. Pérez-Flores<sup>a</sup>, L. Velasco<sup>a</sup>, A. Cabrera<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510, Mexico

<sup>b</sup> Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, Mexico

Received 18 January 2001

In the memory of Prof. Jacobo Gómez-Lara.

## Abstract

Interesting results, presenting the use of different stibine ligands in amidocarbonylation of cyclohexene and 1-pentene catalyzed by  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , not only enhance the activity of catalyst but also increases the selectivity in comparison to classical phosphinic ligands, have been reported. The stibine and phosphine ligands used were triphenylstibine (TPS), *o*- and *p*-tritolylstibine, (*o*-TTS, *p*-TTS) 2,4,6-trimesitylstibine (TMS), *p*-trifluorophenylstibine (*p*-TFPS), triphenylphosphine (TPP), *o*- and *p*-tritolylphosphine (*o*-TTP, *p*-TTP), respectively. All the reactions were carried out in a very mild syngas pressure (25 bar). © 2001 Published by Elsevier Science B.V.

**Keywords:** Amidocarbonylation; Cobalt; Stibines; Homogeneous catalysis; Aminoacids

## 1. Introduction

The olefin amidocarbonylation (Wakamatsu reaction) [1] constitutes a very convenient method to construct two functionalities in a single step, the reaction has been used to obtain racemic *N*-acyl aminoacids which have a very broad applications as sweeteners, surface active or chelating agents, detergents, etc. The study of cobalt catalyzed amidocarbonylation has reached several interesting progress [2–4] between 70 and 160°C with synthesis gas pressures of 150 and 200 bar [2–4] and in some cases with the presence of different type of ligands [5,6], however, the high operating syn gas and the problems of catalysts stability

leads to a poor selectivity in the products as reported earlier [7]. In order to find an alternative catalyzed process herein, we wish to report the amidocarbonylation of olefins using a cobalt–stibine modified system. A good activity and selectivity was found using different type of stibinic ligands. We have previously reported that the use of these kinds of antimony compounds in the hydroformylation of 1-pentene increases extraordinarily the yield of aldehydes with an appreciable *n*/*iso* ratio [8].

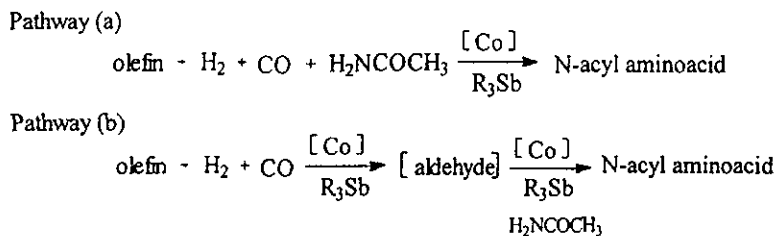
## 2. Experimental

The THF (solvent) was purified, dried and deoxygenated prior to use,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  was purchased from Strem Chemicals Co., cyclohexene, 1-pentene, the phosphinic ligands and triphenyl-

\* Corresponding author. Tel.: +52-5616-2576;

fax: +52-5616-2217.

E-mail address: rosmari@servidor.unam.mx (R.M. Gómez).



Scheme 1.

stibine (TPS) were obtained from Aldrich. CO, H<sub>2</sub> were obtained from Matheson and Aga Gas Inc., respectively, and used without further purification. The ligands *o*- and *p*-tritolylstibine, (*o*-TTS, *p*-TTS) 2,4,6-trimesitylstibine (TMS), and *p*-trifluorophenylstibine (*p*-TFPS), were prepared according to a standard procedure [10–12].

The reaction products were analysed on a JEOL JMS-AX505HA GC-MS equipment with a 25 m × 0.25 mm glass column packed with 5% phenylsilicone and a Hewlett Packard 5890 analyzer with a 30 m × 0.53 mm glass column packed with methylsilicone.

The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were obtained in a JEOL 300 MHz spectrometer using TMS as internal reference in CDCl<sub>3</sub> as solvent at 25°C. The IR spectra were obtained by using a Nicolet FTIR Magna 750 spectrometer.

The isolation of the main products of the reaction (*N*-acyl aminoacids) was performed as follows:

1. cyclohexene derivative: the final solution was concentrated under vacuum and then treated with acetone to obtain the crystalline product of amidocarbonylation;
2. 1-pentene derivatives: the reactor solution was concentrated under vacuum and passed through a chromatographic column (silica gel 60–230 mesh) and eluted with hexene/ethyl acetate 40/60 in order to isolate the products.

## 2.1. General catalytic procedure

### 2.1.1. Pathway (a)

A solution of 3.46 mmol of the olefin, 5.20 mmol acetamide, 0.12 mmol of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> and 0.12 mmol of R<sub>3</sub>Sb in 10 ml of dry THF (in a Schlenk tube) was transferred to a stainless steel reactor (PARR) purged with N<sub>2</sub>. After this, the reaction was taken until the

desired pressure (28 bar, CO/H<sub>2</sub> 3/1) and warmed in an oil bath at 120° for 20 h, at the end of this time, the reactor was cooled, the gases were liberated. The solution was worked up in order to yield the products of the reaction. The named solution was also analyzed by GC and GC-MS to quantify the remanent substrate and secondary products (aldehydes, alcohols).

### 2.1.2. Pathway (b)

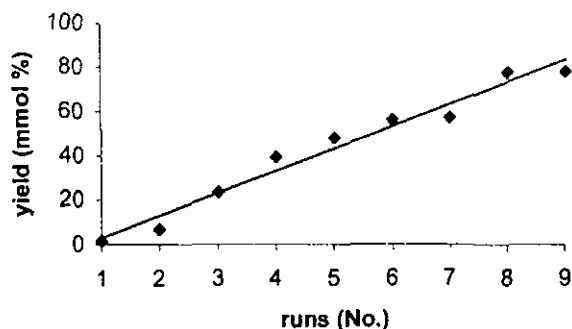
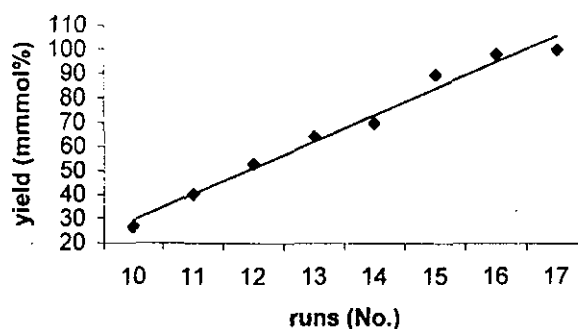
A solution of 3.46 mmol of the olefin, 0.12 mmol of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> and 0.12 mmol of R<sub>3</sub>Sb in 10 ml of dry THF (in a Schlenk tube) was transferred to a stainless steel reactor (PARR) purged with N<sub>2</sub>, taken until the desired pressure (28 bar, CO/H<sub>2</sub> 3/1) and warmed in an oil bath at 120°C for 10 h, at the end of this time, the reactor was cooled and 5.20 mmol of acetamide were added, the reactor was recharged with 28 bar, CO/H<sub>2</sub> 3/1 and warmed at 120°C for 10 h, at the end the solution was analyzed and worked up to give the reaction products.

Table 1

Selected experiments in cobalt-stibine catalyzed amidocarbonylation of cyclohexene pathway (a)<sup>a</sup>

Runs no.	<i>N</i> -acyl aminoacid isolated yield (mmol%)	Ligands
1	1.45	TMS
2	6.68	TPP
3	23.22	<i>p</i> -TTP
4	39.19	<i>o</i> -TTP
5	47.75	TPS
6	56.02	No ligand
7	57.18	<i>p</i> -TTS
8	77.50	<i>o</i> -TTS
9	77.79	<i>p</i> -TFPS

<sup>a</sup> *T* = 120°C; *t* = 20 h; Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/L (1/1) 0.12 mmol. Acetamide 5.20 mmol (1.5 eq), cyclohexene 3.46 mmol (1 eq); syn gas pressure CO/H<sub>2</sub> (3/1) (28 bar); THF (10 ml).

Fig. 1. *N*-acyl aminoacid pathway (a).Fig. 2. *N*-acyl aminoacid pathway (b).

### 3. Results and discussion

This paper presents the early results obtained in the formation of *N*-acyl aminoacids via two different procedures: (a) the direct amidocarbonylation reaction, and (b) the hydroformylation-amidation reaction, both catalyzed by the  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{R}_3\text{Sb}$  system (Scheme 1) under very mild conditions of 25 bar of syn gas pressure and 120°C of temperature.

The results obtained when the reaction was studied using the pathway (a) are shown in the Table 1 and Fig. 1.

As we can see in these very mild conditions (25 bar of syn gas pressure), the reaction yields 60% of conversion in the absence of ligands while the addition of phosphinic ligands decreases the reaction rate because the formation of less active species which inhibits the

aldehyde synthesis as previously reported [9]. However, when stibine ligands were used in the process, the reaction rate was increased and the total *N*-acyl aminoacid yield was almost 80% (in same conditions). In the present study, the ligands *o*-TTS and *p*-TFPS gave the best results, maybe the good  $\pi$ -acceptor character of these antimony species is responsible for the enhancement of exchange of ligands, giving the appropriate nucleophilic cobalt intermediates needed in the amidocarbonylation process.

When the reaction was carried out according to the conditions of pathway (b) the acetamide was added in the media after 10 h of reaction. The results are shown in Table 2 and Fig. 2.

As one can observe, these conditions the reaction is almost quantitative in *N*-acyl aminoacid. In this two steps formation of aminoacid also, the ligands *o*-TTS and *p*-TFPS gave the best results and it seems that the retardatory addition of the amide eliminates in

Table 2  
Selected experiments in cobalt–stibine catalyzed amidocarbonylation of cyclohexene pathway (b)<sup>a</sup>

Runs no.	<i>N</i> -acyl aminoacid isolated (mmol%)	Ligands
10	26.71	TTP
11	40.06	<i>p</i> -TTP
12	52.83	TMS
13	64.15	TPS
14	69.52	No ligand
15	89.40	<i>p</i> -TTS
16	97.68	<i>o</i> -TTS
17	99.71	<i>p</i> -TFPS

<sup>a</sup>  $T = 120^\circ\text{C}$ ;  $t = 20\text{ h}$ ;  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{L}$  (1/1) 0.12 mmol. Acetamide 5.20 mmol (1.5 eq) (added after 10 h of reaction); cyclohexene 3.46 mmol (1 eq); syn gas pressure  $\text{CO}/\text{H}_2$  (3/1) (28 bar); THF (10 ml).

Table 3  
Selected experiments in cobalt–stibine catalyzed amidocarbonylation of 1-pentene pathway (b)<sup>a</sup>

Runs no.	<i>N</i> -acyl aminoacids		Isolated yield (mmol%)	Ligand
	<i>n</i> (%)	<i>iso</i> (%)		
18	51	49	43.17	No ligand
19	63	36	39.38	TMS
20	67	33	47.46	<i>p</i> -TFPS
21	67	33	60.34	<i>p</i> -TTS
22	67	33	60.82	<i>o</i> -TTS

<sup>a</sup>  $T = 120^\circ\text{C}$ ;  $t = 20\text{ h}$ ;  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{L}$ (1/1) 0.12 mmol. Acetamide 5.2 mmol (1.5 eq) (added after 10 h of reaction) 1-pentene 3.46 mmol (1 eq); syn gas pressure  $\text{CO}/\text{H}_2$  (3/1) (28 bar); THF (10 ml). The *n/iso* ratio was determined by  $^1\text{H}$  RMN using the signal at 6.38 ppm corresponding to the amide proton.

137

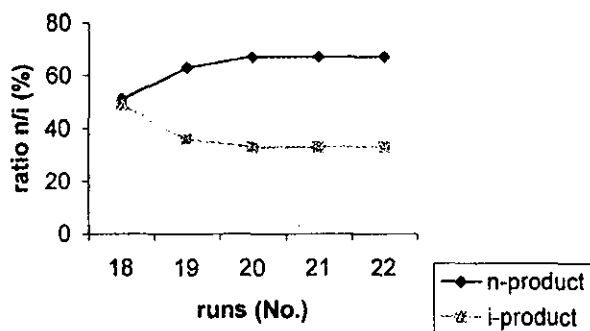


Fig. 3. Amidocarbonylation of 1-pentene.

this case, the possibility of competitive coordination to cobalt atom in the hydroformylation steps.

In order to have some information about the selectivity in amidocarbonylation with the catalytic system  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{R}_3\text{Sb}]$  here studied, we carried up some experiments using 1-pentene as olefinic substrate, reaction pathway (b) was selected and the results are show in Table 3 and Fig. 3.

It was found that the use of named stibinic ligands also improve marginally the selectivity of the process here reported. Studies to explore the stibine effect into the cobalt species and the generalization of the reaction are in progress.

## Acknowledgements

We thank the Mexican Council of Sciences (CONA-CyT 27492E 1999) and (DGAPA UNAM IN 204199 2000) for the financial support.

## References

- [1] H. Wakamatsu, J. Uda, N. Yamakami, *Chem. Commun.* (1971) 1540.
- [2] J. F. Knifton, in: B. Cornil, W.A. Herreman (Eds.), *Applied Homogeneous Catalys with Organometallic Compounds*, VCH, Weinheim, 1996, p. 159.
- [3] I. Ojima, *Chem. Rev.* 88 (1988) 1011.
- [4] M. Beller, M. Eckert, *Angew Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 1010.
- [5] J.K. Knifton, *Chemtech* (1992) 248.
- [6] M. Beller, J.G.E. Krauter, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 143 (1999) 31.
- [7] M. Beller, M. Eckert, F. Vollmüller, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 135 (1998) 23.
- [8] P. Sharma, A. Cabrera, J.L. Arias, R. Le Lagadec, R.L. Manzo, M. Sharma, *Main Group Met. Chem.* 22 (1999) 95.
- [9] P.E. Krote, D.W. Meck, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 319.
- [10] H.J. Brenning, M. Hates, A. Soltani Neshen, *Organomet. Synth.* 4 (1988) 593.
- [11] T.V. Talavera, K.A. Kochechkov, *J. Gen. Chem. (USSR)* 16 (1996) 777.
- [12] R.F. Ketelare, F.T. Delbere, G.P. Van Der Kelen, *J. Organomet. Chem.* 30 (1971) 365.