



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

HIDROGENACIÓN DE CETONAS POR TRANSFERENCIA DE
HIDRÓGENO PROMOVIDA POR EL SISTEMA CATALÍTICO
[Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH].

TESIS

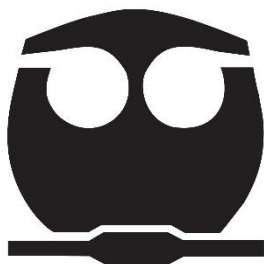
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

ISAAC HAMUD GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Ma. Del Carmen V. Ortega Alfaro.



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: María Eugenia Lugo López
VOCAL: José Norberto Farfán García
SECRETARIO: María Del Carmen Virginia Ortega Alfaro
PRIMER SUPLENTE: Anna Kozina
SEGUNDO SUPLENTE: Jorge Alejandro Serrano Maldonado



El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Precursores Organometálicos del Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica del Instituto de Ciencias Nucleares, de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría de la Dra. Ma. Del Carmen V. Ortega Alfaro.

Asesor del tema: **Dra. Ma. Del Carmen V. Ortega Alfaro** _____

Asesor técnico: **M. en C. Gabriela A. Sosa Ortíz** _____

Sustentante: **Isaac Hamud González** _____

La gente superficial es la única que necesita años para desembarazarse de una emoción. Una persona dueña de sí misma puede poner fin a una pena con tanta facilidad como puede inventar un placer. No quiero vivir a merced de mis emociones. Quiero experimentarlas, gozarlas y dominarlas.

- Oscar Wilde (El retrato de Dorian Gray).

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Porque jamás olvidaré el primer día de clases cuando pisé por primera vez la Universidad siendo parte de ella y por convertirse en mi primera casa en esta etapa de mi vida.

A la Facultad de Química

Por enseñarme que puedo cumplir cada sueño que me proponga si enfoco todas mis energías en lograrlo. A mis profesores que se preocuparon más en formar seres humanos que científicos.

Al Instituto de Ciencias Nucleares

Al PAPIIT IN208117

Por el apoyo económico y por permitir que los alumnos nos enfoquemos en nuestros estudios.

A la Dra. Ma. Del Carmen V. Ortega Alfaro

Por permitirme conocer un poco más sobre la vida que llevan nuestros profesores fuera del aula. Por ser uno de los mejores ejemplos por seguir. Por siempre estar dispuesta a ayudarnos y por llevarme de la mano en la última recta de mi titulación.

A la M. en C. Gabriela A. Sosa Ortíz

Porque sin su incomparable ayuda este trabajo me hubiera resultado sumamente difícil, por escucharme cada vez que lo necesité y por la mutua confianza que formamos.

Al Dr. José G. López Cortés

Por ser un gran ejemplo que seguir, por esa actitud tan agradable y por ser como un segundo padre para sus alumnos.

A los alumnos del laboratorio de Inorgánica IV

En especial a Salvador y a Joel por ayudarme cada vez que lo necesité y hacerme sentir a gusto fuera de mi área de trabajo.

A los miembros del H. Jurado

Por tomarse el tiempo necesario para leer este escrito, por sus valiosas aportaciones y sus futuros cuestionamientos el día de mi examen profesional.

Índice

Introducción.....	i
Abreviaturas y símbolos.....	ii
Índice de compuestos sintetizados.....	iii

Capítulo 1. Antecedentes

1.1. Hidrogenación.....	1
1.1.1. Hidrogenación por transferencia.....	5
1.2. Ligantes bidentados.....	8
1.2.1. Diazoles como ligantes bidentados.....	9
1.3. Pirazolinas.....	10
1.3.1. Reactividad de las pirazolinas.....	11
1.3.2. Síntesis de 2-pirazolinas.....	14

Capítulo 2. Objetivos.....17

Capítulo 3. Análisis y discusión de resultados

3.1. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas.....	18
3.2 Síntesis de ferrocenil-pirazolinas.....	19
3.2.1. Análisis de la espectroscopía de IR de los compuestos 2a-d	22
3.2.2. Análisis de RMN ^1H para los compuestos 2a-d	24
3.2.3. Análisis de RMN ^{13}C para los compuestos 2a-d	25
3.3. Pruebas de coordinación.....	26
3.4. Pruebas de hidrogenación por transferencia.....	29

3.4.1. Determinación del porcentaje de conversión.....	30
--	----

Capítulo 4. Conclusiones.....	38
--------------------------------------	-----------

Capítulo 5. Metodología experimental

5.1. Reactivos y equipo.....	39
------------------------------	----

5.2. Síntesis de cetonas α,β -insaturadas.....	40
---	----

5.3. Síntesis de ferrocenil pirazolininas.....	42
--	----

5.4. Pruebas de coordinación.....	45
-----------------------------------	----

5.5. Pruebas de hidrogenación por transferencia.....	45
--	----

Introducción.

La hidrogenación es una reacción química donde en presencia de un metal como catalizador, el hidrógeno (H_2) se añade a compuestos insaturados. Esta reacción sin duda representa un poderoso y práctico método para reducir cetonas y así producir su correspondiente alcohol secundario, los cuales tienen un alto valor sintético en la industria petrolera, farmacéutica, de cosméticos, agroquímica y de interés biológico.

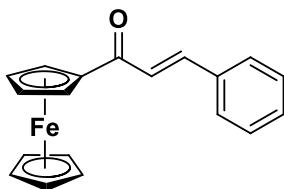
La hidrogenación catalítica utilizando hidrógeno molecular es una ruta potencial; sin embargo, presenta el problema de requerir medidas de protección adicionales y equipo de alta presión. Alternativamente, la hidrogenación por transferencia de compuestos carbonílicos usando diferentes moléculas orgánicas como fuentes de hidrógeno han sido estudiadas intensamente y reportadas en la literatura. En esta reacción se utiliza isopropanol debido a que es seguro, no tóxico y una fuente de hidrógeno ambientalmente amigable. Los catalizadores de metales de transición que se eligen para este tipo de hidrogenación suelen ser complejos metalocénicos de rutenio, en los cuales usualmente se utilizan ligantes bidentados y haluros. Se han utilizado una gran cantidad de ligandos bajo estas condiciones; de los ligantes usados, los donadores de fósforo y más específicamente, fosfinas bidentadas, han contribuido significativamente a este campo de investigación.

Por ello, es de nuestro interés evaluar en el presente trabajo la capacidad catalítica de ligantes [N, N] con el motivo estructural 2-pirazolina en reacciones de hidrogenación por transferencia utilizando como precursor catalítico un complejo de rutenio.

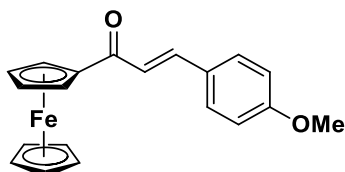
Abreviaturas y símbolos.

AcOEt	Acetato de Etilo	Hz	Hertz
α	Alfa	HT	Hidrogenación por transferencia
ATR	Reflexión total atenuada	IE ⁺	Impacto electrónico
β	Beta	i-PrOH	Isopropanol
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo	IR	Espectroscopía de Infrarrojo
Btz	Benzotiazol	J	Constantes de acoplamiento
°C	Grados centígrados	λ	longitud de onda
C _{ar}	Carbono aromático	m	Señal multiple
cm	Centímetros	mg	miligramos
Cp	Ciclopentadienilo	MHz	MegaHertz
CCF	Cromatografía en capa fina	ml	Mililitros
δ	Desplazamiento químico	mmHg	milímetros de Mercurio
DMSO	Dimetilsulfóxido	m/z	masa/carga
d	Señal doble	Nm	Nanometros
dd	Señal doble de doble	P	Presión
eq.	Equivalente(s)	p.f.	Punto de fusión
eV	Electronvoltio	Ph	Fenilo
EtOH	Etanol	ppm	Partes por millón
ee	Exceso enantiomérico	Py	Piridina
FAB ⁺	Bombardeo con átomos rápidos	RMN	Resonancia magnética nuclear
Fc	Ferroceno	s	Señal simple
FT-IR	Espectroscopía infrarroja por Transformada de Fourier	´s	Años
g	Gramos	TMS	Tetrametilsilano
g/mol	Gramos por mol	v/v	volumen/volumen
H	Horas	W	Watts

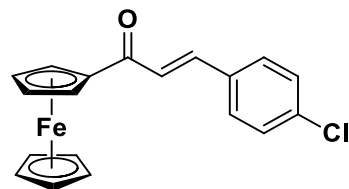
Índice de compuestos sintetizados.



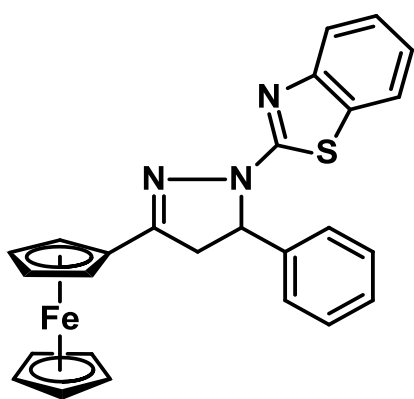
1a



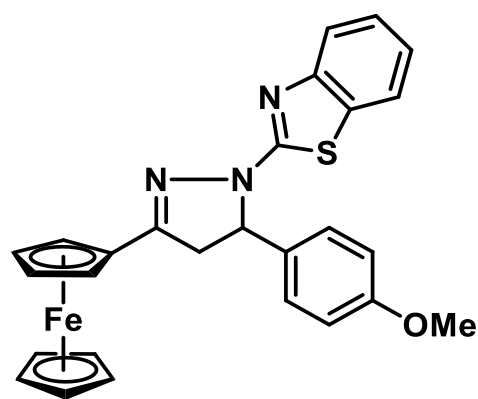
1b



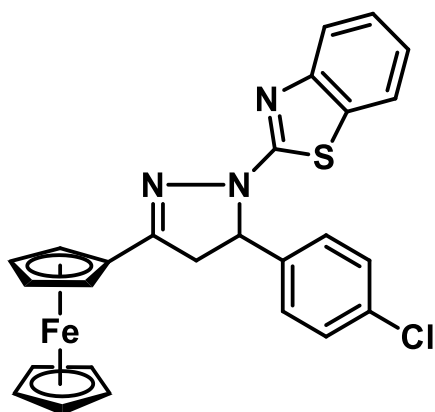
1c



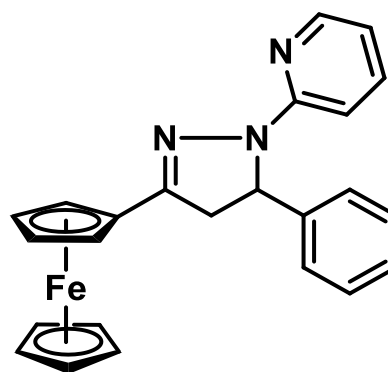
2a



2b



2c



2d

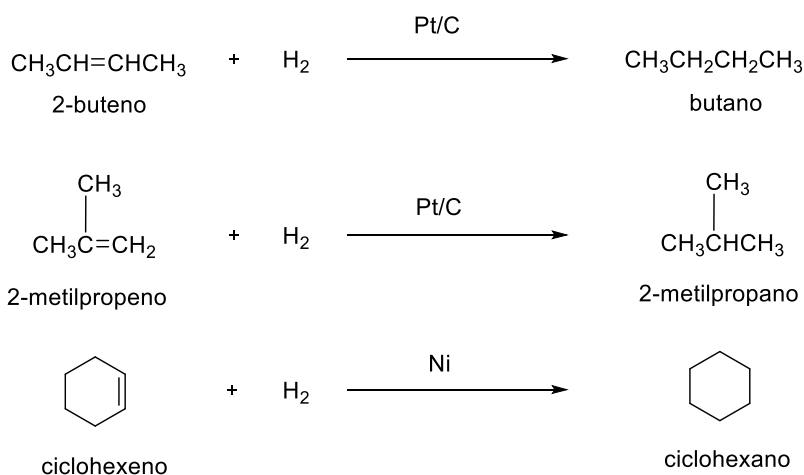
Antecedentes.

1.1. Hidrogenación.

Los alcoholes son una clase de compuestos con alto valor agregado en la industria petrolera¹, farmacéutica², de cosméticos³, agroquímica⁴ y de interés biológico⁵. La hidrogenación representa, sin duda, un poderoso y práctico método para reducir cetonas y así producir su correspondiente alcohol secundario.

La hidrogenación es conocida desde 1897, gracias al descubrimiento del químico Paul Sabatier, quien se percató que la adición de trazas de Níquel u otro metal a su reacción, favorecía la adición de hidrógeno a moléculas de compuestos orgánicos gaseosos, por este descubrimiento se le conoce como el padre de la hidrogenación.⁶

La hidrogenación es una reacción química donde en presencia de un metal como catalizador, el hidrógeno (H₂) se añade a compuestos insaturados como aldehídos, alquenos, nitrilos, cetonas, etc. (**Esquema 1**). Es una *reacción de reducción*, ya que existen más enlaces C – H en el producto que en el reactivo. Las reacciones de hidrogenación pueden ser homogéneas y heterogéneas, dependiendo de la naturaleza del catalizador.



Esquema 1. Ejemplos de reacciones de hidrogenación catalizadas por distintos metales.

¹ L. Chenguang, W. Shutao, A. Changhua, Y. Fang, H. Jie, W. Zongxian, Qin-Hui Z., *Pet. Sci.* **2013**, *10*, 571-576.

² R. Buchi, K. More, L. Gupta, *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 6.

³ G. Ishmuratov, M. Yakovleva, E. Valeeva, V. Vydrina, G. Tolstikov, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, *38*, 667-688.

⁴ K. Tomioka, T. Shioiri & H. Sajiki, *New Horizons of process Chemistry* **2017**, Singapur, Springer Singapur, 41-50.

⁵ M. Kalesse, A. Böhm, A. Kipper, V. Wandelt, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2016**, *398*: 419-445.

⁶ R. Kumar, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2015**, Delhi, India: Ane Books, 179-180.

Esta reacción procede a una velocidad de reacción extremadamente lenta en ausencia de un catalizador, por lo que el proceso no catalizado tiene una energía de activación muy alta. La función del catalizador es abatir la energía de activación, de modo que la reacción pueda proceder rápidamente, sin afectar el cambio neto de energía del proceso, sólo disminuye la diferencia energética entre los reactivos y los productos.⁷ **Figura 1**

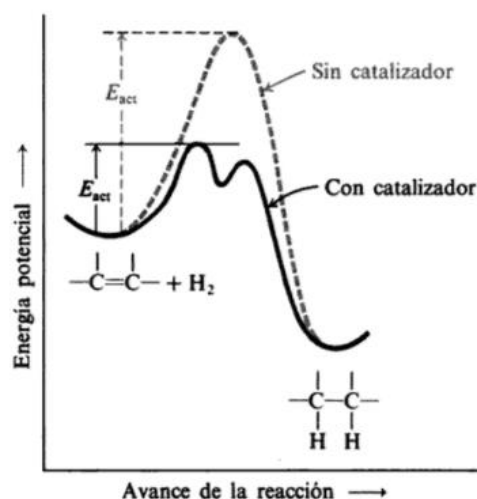


Figura 1. Cambios en la energía potencial durante el avance de la reacción: efecto del catalizador.

Cuando los químicos se enfrentaron al problema de la reacción de hidrogenación, su primera opción fue, invariablemente, el uso de catalizadores heterogéneos, por ejemplo, paladio soportado en carbón. Los catalizadores heterogéneos son fáciles de manejar, eficientes y se pueden remover fácilmente por filtración una vez que la reacción es completada. En contraste, los catalizadores homogéneos, algunas veces son difíciles de manejar, son sensibles a impurezas, como trazas de oxígeno, tienden a causar la isomerización de alquenos y son difíciles de recuperar debido a que son solubles. Sin embargo, tienen enormes ventajas como la selectividad.⁸

En este contexto, la hidrogenación homogénea ofrece una flexibilidad imposible de alcanzar con los catalizadores heterogéneos. Los catalizadores utilizados en las reacciones de hidrogenación son complejos de coordinación u organometálicos de metales de transición, como rodio, iridio o rutenio: por ejemplo, el *catalizador de*

⁷ P. Rylander, *The Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses* 1979, California, EEUU: Academic Press, 1-2.

⁸ O. Hegedus, B. Söderberg, *Transition Metals in the synthesis of complex organic molecules* 2010, California, EEUU: University Science Books.

*Wilkinson y el de Crabtree (Figura 2).*⁹ Son solubles en disolventes orgánicos y debido a esto, la reacción se lleva a cabo en una sola fase. Lo inconveniente del método está en la dificultad de separación del catalizador y el producto una vez terminada la reacción.

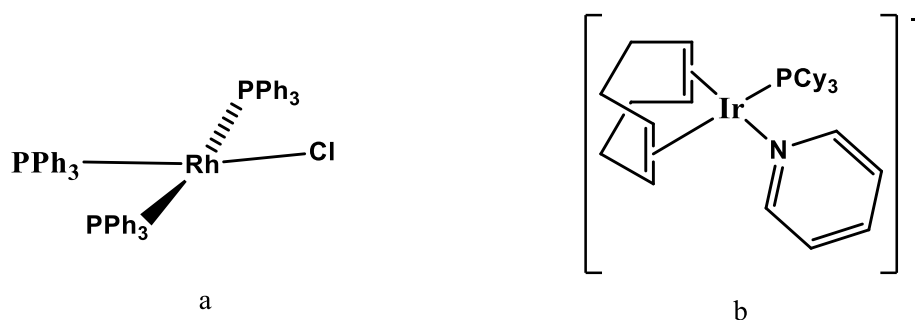
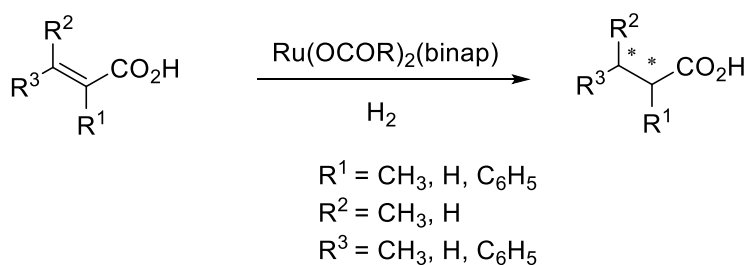


Figura 2. (a) Cat. Wilkinson, (b) Cat. Crabtree.

Una clase mucho más amplia de catalizadores utilizados en la hidrogenación homogénea, que dependen de la coordinación bidentada de quelatos del sustrato, son los sistemas BINAP-Ru(II). Estos complejos reducen una amplia gama de sustratos, basándose en la rigidez de complejación conferida por la quelación para asegurar una alta enantioselectividad. En el presente trabajo nos centraremos en los complejos de Rutenio.

El complejo **Ru(OCOR)₂(binap)** es capaz de reducir selectiva y eficientemente ácidos carboxílicos α , β -insaturados (**Esquema 2**).

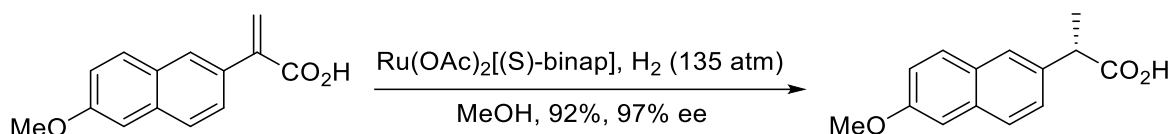


Esquema 2. Reducción de ácidos carboxílicos con el complejo $\text{Ru}(\text{OCOR})_2(\text{binap})$.

Un ejemplo de la aplicación a nivel industrial de estos complejos se puede ver en la síntesis del compuesto antiinflamatorio “naproxeno”, el cual es producido con un

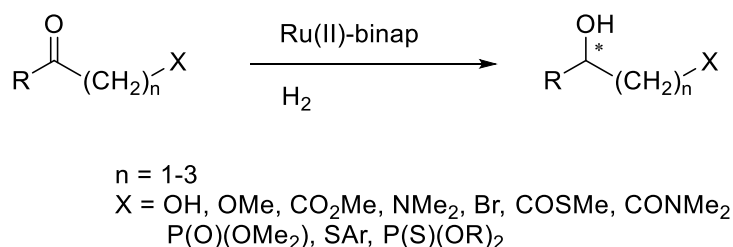
⁹ P. Yurkanis, *Fundamentos de Química Orgánica* 2007, Madrid, España: Prentice Hall, 188-18.

97% ee, en un proceso de reducción a alta presión en metanol utilizando el complejo **Ru(OAc)₂[(S)-binap]** (**Esquema 3**).



Esquema 3. Producción del naproxeno utilizando el complejo Ru(OAc)₂[(S)-binap].

Los complejos de rutenio (II) que contienen halógenos o fragmentos metálicos catalizan eficientemente la reducción del grupo carbonilo, siempre que exista un heteroátomo en la posición α -, β -, o γ -, para proporcionar el segundo punto de unión requerido para el catalizador.¹⁰ (**Esquema 4**)



Esquema 4. Reducción del grupo carbonilo con complejos de Rutenio (II).

El conocimiento de los tipos de enlaces y la reactividad en la química organometálica ha sido de gran apoyo para la catálisis. La reactividad de complejos de metales de transición depende de los ligantes unidos al metal, por lo que muchas investigaciones se han dedicado a perfeccionar la selectividad y la actividad de catalizadores actuando sobre los ligantes, ya sea mediante la modificación de los efectos electrónicos o los estéricos. Aunque el control de la estereoquímica es una preocupación importante en la síntesis orgánica, un catalizador útil debe mostrar alta eficiencia y en su aplicación, las reacciones deben ser, en lo posible seguras y ambientalmente amigables.¹¹

La hidrogenación catalítica utilizando hidrógeno molecular, es una ruta potencial; sin embargo, requiere medidas de protección adicionales y equipos adecuados para la manipulación de alta presión de H₂. Alternativamente, la hidrogenación por

¹⁰ O. Hegedus, B. Söderberg, *Transition Metals in the synthesis of complex organic molecules* 2010, California, EEUU: University Science Books.

¹¹ G. Guillena, *Hydrogen Transfer Reactions* 2016. Alicante. España: Springer, 2.

transferencia (HT) de compuestos carbonílicos usando diferentes moléculas orgánicas como fuentes de hidrógeno se ha comenzado a estudiar intensamente con gran éxito.¹²

1.1.1. Hidrogenación por transferencia.

La hidrogenación por transferencia consiste en la reducción de cetonas e iminas por medio de una reacción en la que un catalizador, selectivo al sustrato, transfiere hidrógeno entre el donador de hidrógeno y el sustrato (**Esquema 5**). Esta reacción, hace uso de catalizadores quirales, es una poderosa, práctica y versátil herramienta para el acceso a alcoholes y aminas quirales en síntesis orgánica debido a su excelente selectividad, a que se lleva a cabo en condiciones suaves de reacción y a su aplicabilidad a una amplia gama de sustratos.¹³



Esquema 5. Reacción de hidrogenación por transferencia de hidruro.

En los últimos años, muchos estudios se han llevado a cabo en esta área buscando identificar una fuente de hidrógeno fácil de manejar, condiciones suaves de reacción y un bajo costo. A pesar de estos avances, los estudios en curso todavía buscan encontrar mejores sistemas catalíticos. En 1995, se logró una gran contribución al campo por Noyori usando un sistema catalítico quiral Ru-NH que mostraba alta actividad en la hidrogenación asimétrica por transferencia de cetonas. Desde esta contribución inicial, numerosos sistemas catalíticos utilizando ligantes tipo NN, NNN, CNN, PNN, NO, NNO, etc. se han preparado (**Figura 3**).¹⁴

¹² D. Tavor, O. Sheviev, C. Dlugy, A. Wolfson. *Can. J. Chem.* **2010**, 88: 305-308

¹³ S. Gladiali, E. Alberico, *Transferhydrogenations. In Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, Second Revised and Enlarged 2008*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag, Vol. 2.

¹⁴ C. Kucukturmen, A. Agac, A. Eren, I. Karakaya, M. Aslantas, O. Celik, S. Ulukanli, S. Karabuga, *Cat. Comm.* **2016**, 74, 122-125.

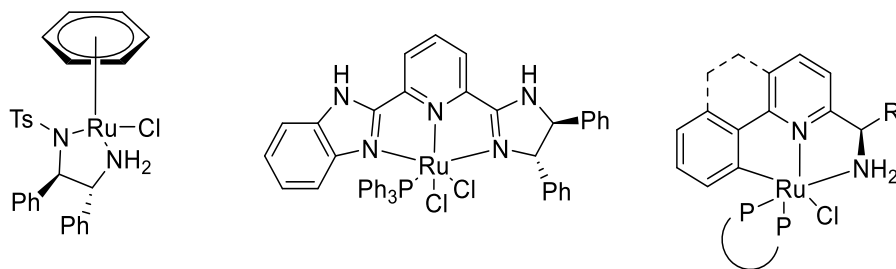


Figura 3. Distintos ligandos coordinados con rutenio.

En este contexto, complejos derivados de ligandos que contienen átomos donadores de nitrógeno han sido ampliamente estudiados y han sido descritos por exhibir una alta reactividad en la HT. Particularmente los complejos basados en rutenio coordinados con ligandos tipo NNN, NN, NO y CNN han sido frecuentemente utilizados como catalizadores. Inspirado en estos sistemas, se han desarrollado una variedad de catalizadores que poseen heteroátomos con ligandos como quinazolininas, piridinas, imidazoles, etc.¹⁵

Entre los compuestos que se pueden utilizar como fuentes de hidrógeno se encuentran el ácido fórmico, isopropanol¹⁶ y glicerol.¹⁷ Los cuales se caracterizan por ser seguros, no tóxicos y ambientalmente amigables. Los catalizadores empleados en esta reacción involucran principalmente a complejos de rutenio, entre los cuáles encontramos a complejos metalocénicos de rutenio $[Ru(L-L)(\eta^6\text{-arene})X]^+X^-$, en los que (L-L) es usualmente un ligante quiral bidentado y X es un haluro, tal es el caso de los trabajos pioneros desarrollados por Noyori,¹⁸ quien incorporó diversos ligandos (N,N) y (N,O) en combinación con el uso de 2-propanol como fuente de hidrógeno y KOH como co-catalizador, para la reducción de la acetofenona. Hoy en día, se conocen otros sistemas catalíticos basados en ligandos como fosfinas bidentadas, sin embargo, esta clase de ligandos suelen ser sensibles a las condiciones de oxidación, lo que limita su uso en condiciones de atmósfera abierta.¹⁹

Es así como la búsqueda de condiciones de trabajo más limpias, seguras y económicas representa para la hidrogenación por transferencia de hidrógeno, una

¹⁵ I. Sahin, S. Emir, E. Ispir, I. Karakaya, S. Gumus, M. Ulusoy, S. Karabuga, *Cat. Comm.* **2016**, 85, 30-33.

¹⁶ D. Tavor, O. Sheviev, C. Dlugy, A. Wolfson. *Can. J. Chem.* **2010**, 88: 305-308.

¹⁷ A. Matsunami, Y. Kayaki. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 504-513.

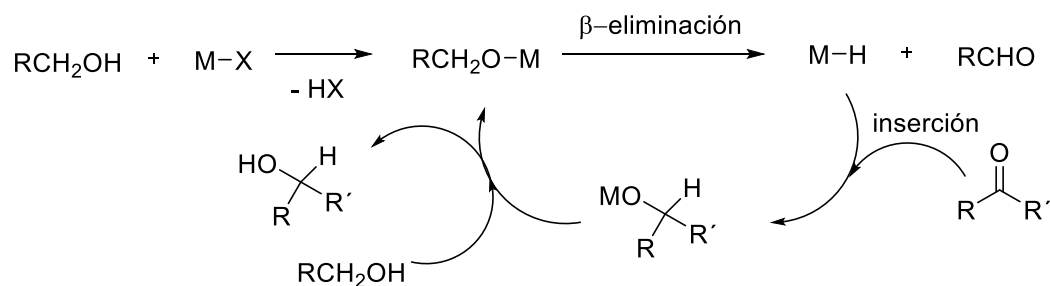
¹⁸ R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5856.

¹⁹ M. Thashree, F. Holger. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, 4, 2090-2095.

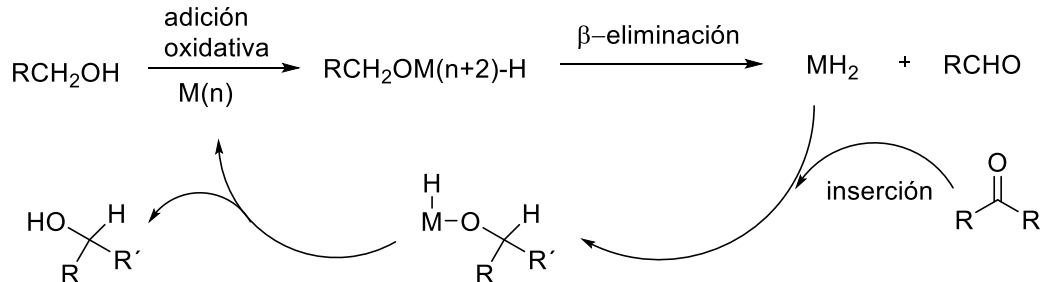
alternativa atractiva, tanto por su simplicidad operativa como por la amplia disponibilidad de las fuentes de hidrógeno.²⁰

En la reacción de hidrogenación por transferencia de hidrógeno se proponen dos mecanismos generales para la generación de hidruros metálicos a partir del alcohol, el cual tiene la función de ser la fuente de hidrógeno en estas reacciones, estos dos mecanismos corresponden al proceso de monohidruro y al proceso de dihidruro.²¹
(Esquema 6)

Monohidruro



Di-hidruro

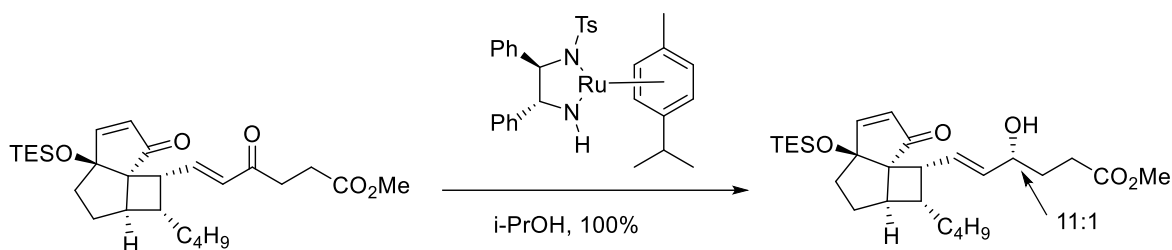


Esquema 6. Mecanismos para la generación de hidruros metálicos a partir de alcoholes.

Entre las aplicaciones de esta reacción, está el uso en la síntesis orgánica para la reducción asimétrica de cetonas catalizadas con rutenio utilizando el catalizador de Noyori. Por ejemplo, la reducción enantioselectiva de una cetona α, β -insaturada capaz de lograr una conformación *S-cis*, se utilizó en la síntesis de (+)-tricloclavulona. **(Esquema 7)**

²⁰ M. Samec, J. Backvall, P. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237.

²¹ O. Hegedus, B. Söderberg, *Transition Metals in the synthesis of complex organic molecules 2010*, California, EEUU: University Science Books.



Esquema 7. Reducción de cetonas utilizando el catalizador de Noyori.

1.2. Ligantes bidentados.

Como se mencionó previamente el papel que juegan los ligandos en los sistemas catalíticos empleados en esta reacción es muy importante y fundamentalmente se utilizan ligandos bidentados. En este contexto, un ligando bidentado es aquel que tiene dos átomos con pares electrónicos disponibles, estos pueden unirse a un metal formando un complejo de tipo *quelato* y su principal función es conferir diferentes propiedades electrónicas al metal.²²

Los complejos de rutenio con piridinas y ligandos multidentados basados en iminas aromáticas han recibido gran atención desde mediados de los 70's. Destacan el complejo $[(Ru(bipy)_3)]^{2+}$ (**Figura 4**) debido a sus propiedades espectroscópicas y el $[Ru(NH_3)_5N_2]^{2+}$ (**Figura 5**) por ser el primer compuesto de di-nitrógeno estable que se aisló, estimulando así el rápido desarrollo de la química de fijación del nitrógeno.²³

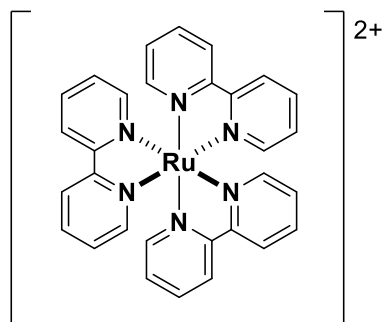


Figura 4. $[Ru(bipy)_3]^{2+}$

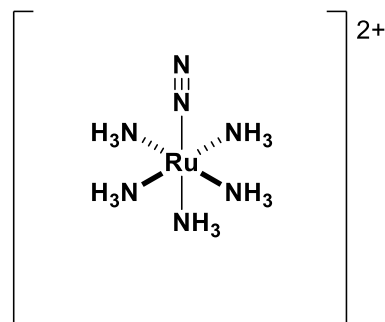


Figura 5. $[Ru(NH_3)_5N_2]^{2+}$

²² K. S. Munawar, S. Ali, M. Iqbal, A. N. Khan, *J. Chem. Rev.* **2013**, 3, 304-322.

²³ R. Bruce, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry* **1994**, New York, John Wiley & Sons Ltd., Vol. 6.

Dentro de los ligantes bidentados existen aquellos del tipo [N, N], los cuales se coordinan a través de los átomos de nitrógeno. Estos ligantes pueden coordinarse con distintos metales como platino²⁴, paladio²⁵ y cobre²⁶ (**Figura 6**).

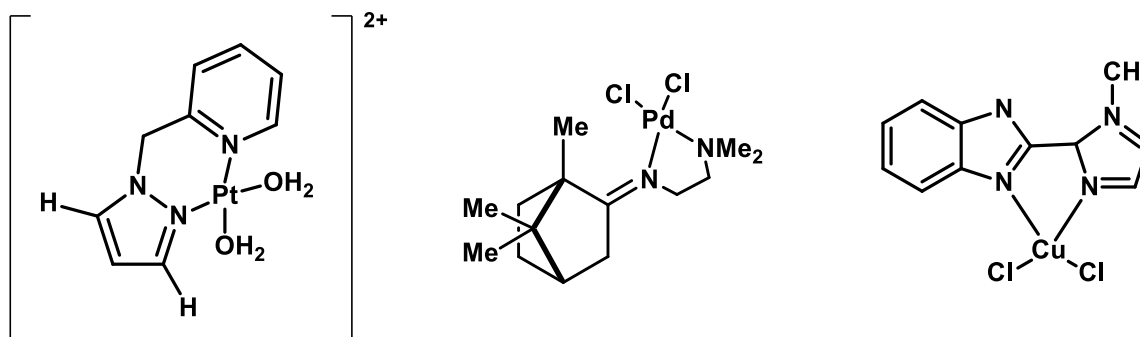


Figura 6. Ejemplos de ligantes [N, N] coordinados con distintos metales.

Así mismo, se pueden encontrar ejemplos de complejos de níquel,²⁷ molibdeno,²⁸ cobalto,²⁹ entre otros.

Asimismo, los complejos con ligantes donadores de nitrógeno han recibido gran atención debido a su versátil coordinación química y a que son muy propensos a formar catalizadores homogéneos activos y estables. En particular, se pueden encontrar complejos de rutenio unidos a ligantes tipo [N, N] que forman catalizadores eficientes enfocados hacia la HT de cetonas. Estos complejos tienen la capacidad de estabilizar el centro metálico y ajustar las propiedades electrónicas de los catalizadores resultantes. Hasta ahora, los catalizadores más significativos y activos son los complejos de rutenio (II) derivados de 1,2-diaminas o aminoalcoholes descubiertos por Noyori y colaboradores.³⁰

1.2.1. Diazaoles como ligantes bidentados.

Existen en la literatura ejemplos de diazaoles como ligantes bidentados coordinados con diversos metales como rutenio,³¹ cobre,³² entre otros³³ (**Figura 7**), los cuales se

²⁴ B. Khushi, A. Mambanda, D. Jaganyi, *Transition Met. Chem.* **2016**, *41*, 191-203.

²⁵ Ya. Gur'eva, I. Alekseev, O. Zalevskaya, P. Slepukhin, A. Kutchin, *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 781-784.

²⁶ V. Sokol, V. Sergienko, L. Baikalova, L. Parshina, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2012**, *57*, 1313-1320.

²⁷ V. Gibson, C. Hallwell, N. Long, P. Oxford, A. Smith, *Dalton Trans.* **2003**, 918-926.

²⁸ R. Keith, M. Bruck, S. Huber, C. Grittini, J. Enemark, W. Gable, A. Weed, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 637-649.

²⁹ T. Kistenmacher, L. Marzilli, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 2089-2093.

³⁰ B. Stefane, F. Pozgan, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 18.

³¹ A. Ogwen, S. Ojwach, M. Akerman, *Dalton Trans.* **2014**, 43, 1228.

³² M. Kalanithi, M. Rajarajan, P. Tharmaraj, S. Johnson, *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 1578-1585.

³³ K. Rurack, J. Bricks, B. Schulz, M. Maus, G. Reck, U. Resch-Genger, *J. Phys. Chem.* **2000**, *104*, 6171-6188.

han explorado debido a su relevancia como catalizadores en reacciones de HT de cetonas y por su actividad antimicrobiana.

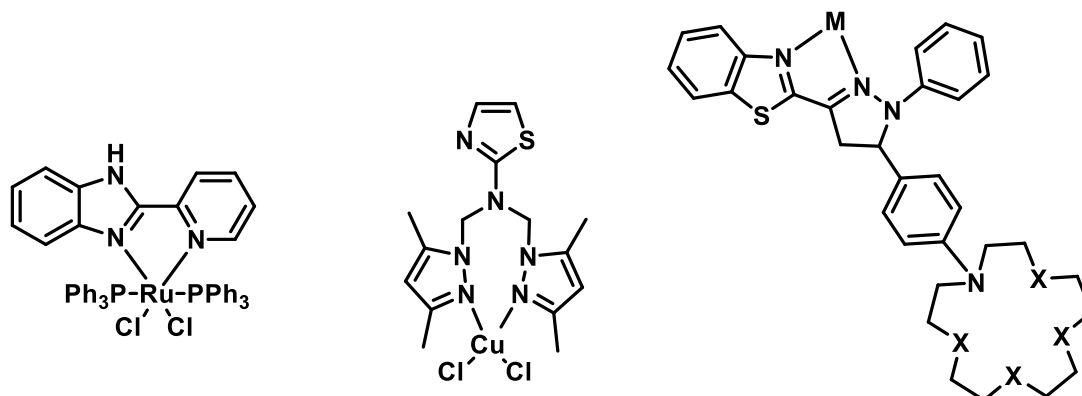


Figura 7. Ejemplos de diazoles como ligantes bidentados.

1.3. Pirazolinas.

El pirazol (**Figura 8**) es un compuesto heterocíclico de cinco miembros con tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno adyacentes.

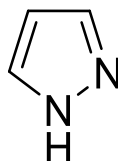


Figura 8. Anillo del pirazol

El di-hidroheterociclo correspondiente del pirazol es llamado pirazolina. La pirazolina tiene solo un doble enlace dentro del heterociclo. Existen tres formas parcialmente reducidas del pirazol (**Figura 9**), que dentro de su estructura tienen el doble enlace en diferente posición y estas tres formas existen en equilibrio. La 2-pirazolina exhibe un carácter monoimino y es más estable que el resto de las otras. La 2-pirazolina es insoluble en agua, pero es soluble en propilenglicol ya que tiene un carácter lipofílico.³⁴

³⁴ R. Kumar, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 2015, Delhi, India: Ane Books, 179-180.

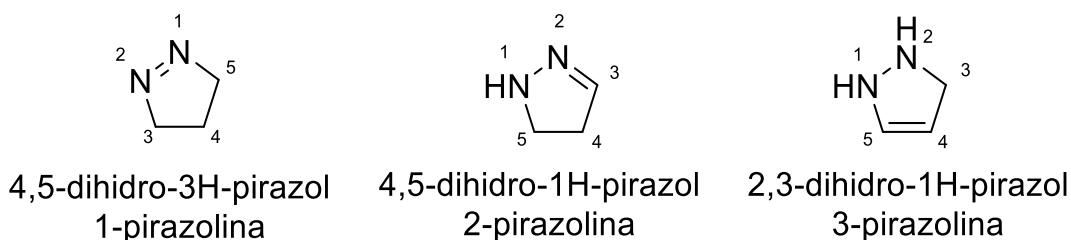


Figura 9. Isómeros de la pirazolina

Las pirazolinas son uno de los sistemas heterocíclicos de gran importancia y que ha atraído la atención de muchos grupos de investigación. El interés de tales compuestos se debe a su importancia biológica, farmacológica e industrial.

Por ejemplo, la di-hidropirazol-3-carboxamida **1** (Figura 10) muestra una significativa actividad antiobesidad “in vivo” y la tetralina fusionada di-hidropirazol **2**, muestra potencial para el tratamiento de la hipertensión y las enfermedades renales.³⁵

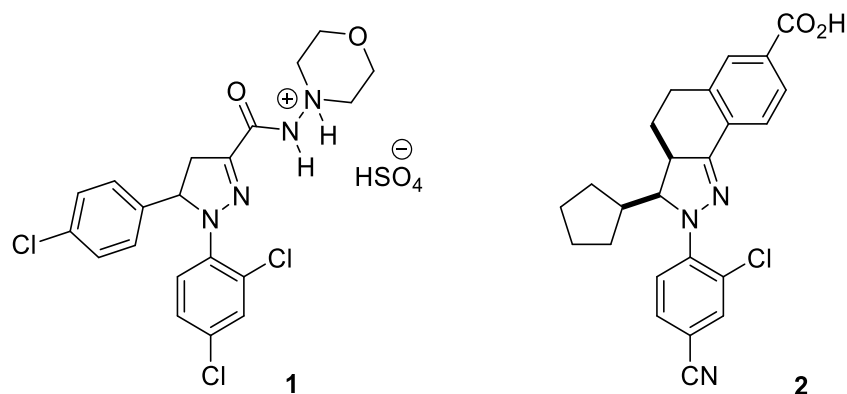


Figura 10. Importancia farmacéutica de las pirazolinas.

Las 3,5-diaril-2-pirazolinas fueron publicadas por mostrar la inhibición de la actividad de enzimas como Acetil-CoA colesterol acetiltransferasa en humanos, así como inhibición de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad.³⁶

Por otra parte, las 1,3,5-triaril-2-pirazolinas fueron reportadas por poseer propiedades antidepresivas, además de actividades inhibitorias de la monoaminaoxidasa.³⁷

³⁵ G. Sathishkannan, V. Tamilarasan, K. Srinivasan, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 1400.

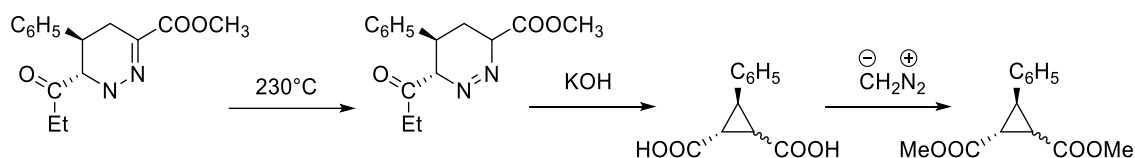
³⁶ T. Jeong, K. Kim, J. Kim, K. Cho, W. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2715-2723.

³⁷ F. Barsoum, H. Hosni, A. Girgis, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3929-3937.

1.3.1. Reactividad de las pirazolininas.

Las 2-pirazolininas son generalmente líquidos incoloros o sólidos, bastante inestables y debido a su estructura, no poseen el carácter aromático de los pirazoles.

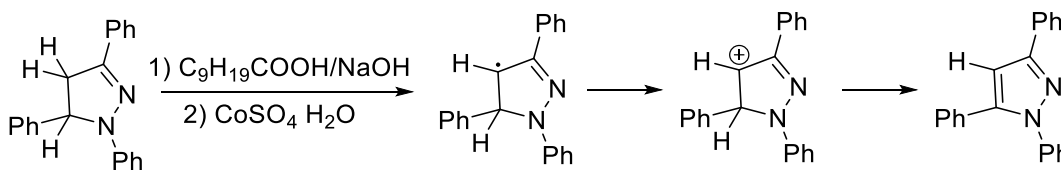
En general, no pueden ser destilados a menos que sea bajo presión reducida y experimentan reacciones de extrusión de nitrógeno, que generalmente son facilitadas por un catalizador alcalino que conduce a la formación de derivados de ciclopropano.³⁸ (**Esquema 8**)



Esquema 8. Descomposición térmica de una 2-pirazolina para la formación de un ciclopropano.

Existe un gran interés en los métodos de preparación de ciclopropanos, generalmente hexasustituídos. Históricamente, se han sintetizado con la termólisis de pirazolininas a 200 °C.³⁹

Las 2-pirazolininas se oxidan a pirazoles por agentes oxidantes como el oxígeno en la presencia de un catalizador de Co^{II} (**Esquema 9**),⁴⁰ con tetracloro-*o*-benzoquinona, comúnmente conocida como *o*-cloroanilo (**Esquema 10**),⁴¹ o bien, con dióxido de manganeso.⁴²



Esquema 9. Oxidación de una 2-pirazolina utilizando como catalizador un compuesto de Co^{II} .

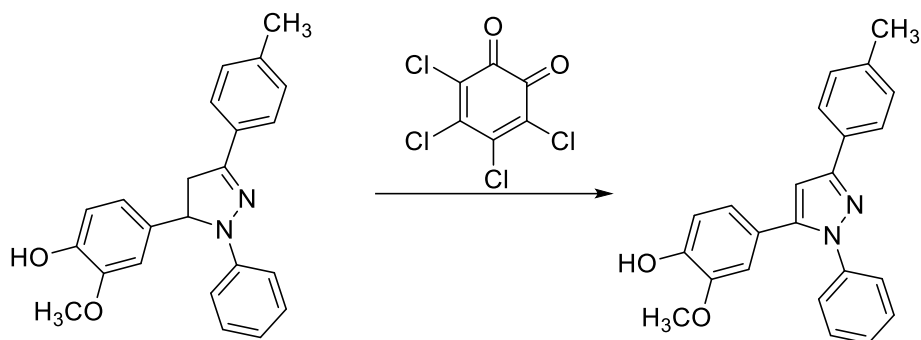
³⁸ W. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 3136-3137.

³⁹ A. Baumstark, G. Kennedy, P. Vasquez, *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1255.

⁴⁰ J. Shah, C. Shah, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1266-1267.

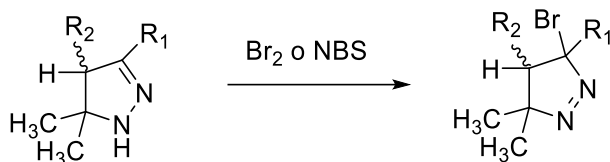
⁴¹ N. Latif, N. Mishriky, N. Girgis, S. Arnos, *Indian J. Chem.* **1980**, 19B, 301-304

⁴² I. Bhanthnagar, M. George, *Tetrahedron* **1968**, 24, 1293-1298.



Esquema 10. Oxidación de una 2-pirazolina utilizando *o*-cloroanilo como agente oxidante.

Algunos de estos reactivos generan complicaciones en ciertos pasos, por ejemplo, el Br_2 puede causar la sustitución simultánea del anillo de pirazolininas o la formación de 3-bromo-1-pirazolina⁴³ o también el ácido perbenzóico convierte cuantitativamente la 1,3,5-trifenil-2-pirazolina a su respectivo pirazol,⁴⁴ el MCPBA (ácido 3-cloroperbenzóico) oxida algunas 2-pirazolininas no sustituidas en N-1, a la respectiva 2-pirazolina.⁴⁵ (**Esquema 11**)



Esquema 11. Formación de 3-bromo-1-pirazolina a partir de una 2-pirazolina por tratamiento con Br_2 .

En general, las 2-pirazolininas son muy sensibles a la oxidación, lo cual puede causar la apertura del anillo, o bien, en medio ácido, dar origen a productos coloridos.⁴⁶ La reducción del anillo a pirazolidina se lleva a cabo mediante el uso de LiAlH_4 ,⁴⁷ o en condiciones más vigorosas (hidrógeno bajo presión empleando como catalizador níquel Raney); particularmente en el caso de las 1-fenilpirazolininas, estas condiciones pueden resultar en la formación de derivados de 1,3-diaminopropano.⁴⁸ (**Esquema 12**)

⁴³ G. Closs, H. Heyn, *Tetrahedron* **1966**, 22, 463-471

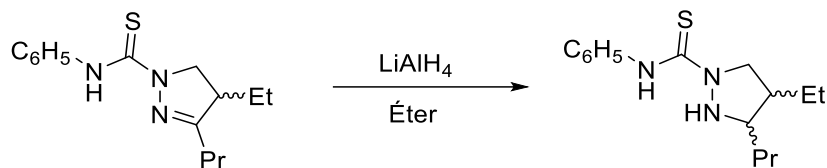
⁴⁴ J. Bapat, St. Black, R. Clark, *Aust. J. Chem.* **1972**, 43, 1321-1323

⁴⁵ E. Abushanab, I. Sytwu, A. Zaboo, L. Goodman, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2017-2020

⁴⁶ L. Knorr, *Chem. Ber.* **1893**, 26, 100-103.

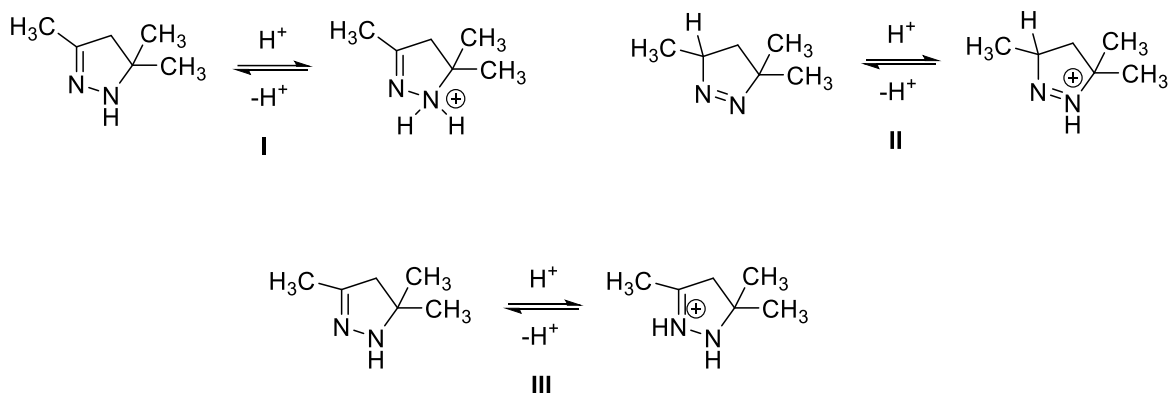
⁴⁷ L. Zirngibi, S. Tam, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 1927-1936.

⁴⁸ H. Carter, F. Van Habeele, J. Rothrock, *J. Biol. Chem.* **1949**, 178, 325.



Esquema 12. Reducción del anillo de 2-pirazolina a su respectiva pirazolidina con LiAlH_4 .

De acuerdo con estudios ácido-base seguidos por espectroscopía de UV-visible,⁴⁹ se ha determinado que la protonación del anillo de 2-pirazolinas ocurre preferentemente en el N-1, lo cual se explica por un equilibrio ácido-base. El hidrógeno del grupo imino es reemplazable por alquilación o acilación directa y por arilación utilizando algún compuesto clorado activo y K_2CO_3 . (**Esquema 13**)



Esquema 13. Estudio de las sales de 3,5,5-trimetil-2-pirazolinas para determinar la posición de protonación en los átomos de nitrógeno.

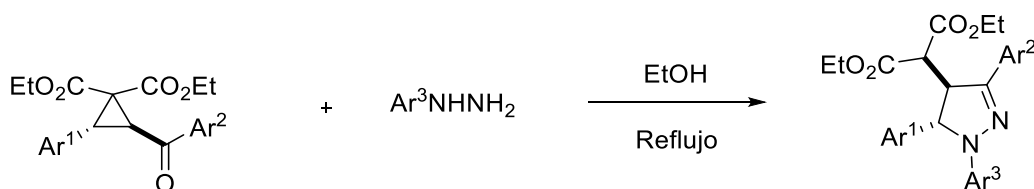
1.3.2. Síntesis de 2-pirazolinas.

Existen diversos métodos de preparación para sintetizar 2-pirazolinas, aunque muchos de ellos están relacionados a aquellos usados para la síntesis de pirazoles.

a) Los compuestos 2,3-diaril-ciclopropan-1,1-dicarboxilatos a reflujo de EtOH con diferentes hidrazinas, sufren una reacción nucleofílica de apertura de anillo para obtener pirazolinas 4,5-*trans*-sustituidas.⁵⁰ (**Esquema 14**)

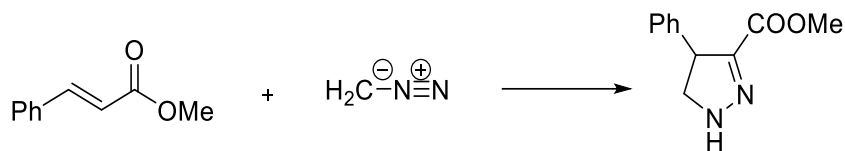
⁴⁹ J. Elguero, R. Jacquier, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1175-1179.

⁵⁰ G. Sathishkannan, V. Tamilarasan, K. Srinivasan, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 1400.



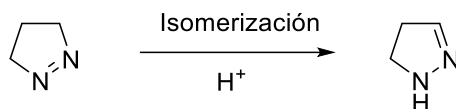
Esquema 14. Obtención de pirazolinas a partir de ciclopropanos.

b) Los diazoalcanos experimentan reacciones de adición con alquenos⁵¹ dando como resultado pirazolinas y es posible que se forme como intermediario la 1-pirazolina, sin embargo, las cetonas o ésteres α , β -insaturados son especialmente reactivos y en el producto, el átomo de nitrógeno de la imina se encuentra unido invariablemente al átomo del carbono alfa. (**Esquema 15**)



Esquema 15. Síntesis de 2-pirazolinis por adición de diazoalcanos a alquenos.

c) En algunos casos, las 2-pirazolinis han sido obtenidas por isomerización catalizada por ácido o por base de 1-pirazolinis aislables, o bien, por la deshidrogenación parcial de pirazolidinis utilizando bromo o tetracloro-*p*-benzoquinona (cloroanilo) u oxidación aérea.⁵² (**Esquema 16**)



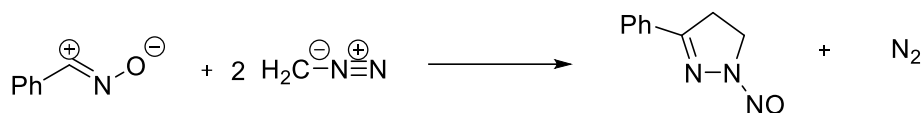
Esquema 16. Síntesis de 2-pirazolinis por catálisis en medio ácido.

d) Otras rutas sintéticas incluyen la cicloadición de nitrilaminas a 2-alcoxibutadienos, sulfonil o ariralquenos, o inclusive a alquenos simples. El óxido de benzonitrilo reacciona con diazometano para producir N-nitroso-2-pirazolina. El mecanismo de esta reacción no ha sido elucidado del todo.⁵³ (**Esquema 17**)

⁵¹ R. Fields, J. Tomlinson, *J. Fluorine Chem.* **1979**, 13, 147-158.

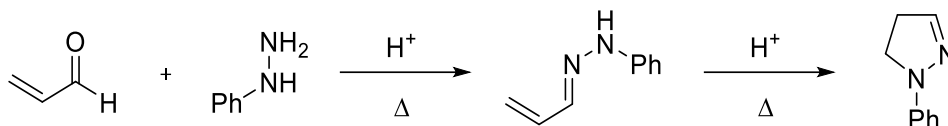
⁵² G. Le Fevre, S. Sinbandhit, J. Hamelin, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1821-1824.

⁵³ G. Lo Vecchio, M. Crisafulli, M. Aversa, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 1909-1912.



Esquema 17. Síntesis de 2-pirazolinas por adición de óxido de benzonitrilo a diazometano.

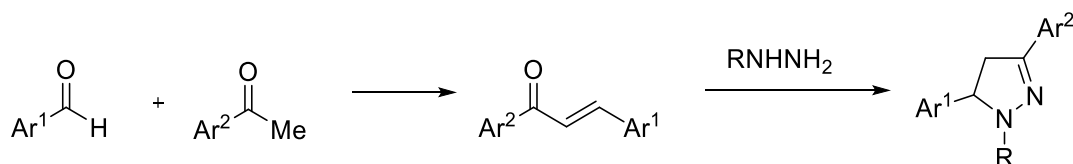
e) Las hidrazinas de aldehídos o cetonas α , β -insaturadas son transformadas a pirazolinas cuando se calientan en presencia de ácido acético o cloruro de hidrógeno en etanol. (**Esquema 18**)



Esquema 18. Síntesis de 2-pirazolinas por isomerización en medio ácido de hidrazonas.

Las 2-pirazolinas son a menudo formadas por la adición directa de la hidrazina o alguno de sus derivados primarios en estos compuestos carbonílicos insaturados, o bien, haciendo uso de sus equivalentes sintéticos como las denominadas bases de Mannich, las β -clorocetonas o cloroalquinos (**Esquema 19**). Los ácidos o ésteres de pirazolina son obtenidos similarmente.

No obstante, debido a que las cetonas α , β -insaturadas, también conocidas como chalconas, son fácilmente accesibles y puede variarse a discreción la naturaleza de los sustituyentes en el sistema insaturado, éstas suelen ser los sustratos de elección para la preparación de este tipo de compuestos heterocíclicos.



Esquema 19. Síntesis de 2-pirazolinas por medio de la adición de derivados de hidrazina a cetonas α , β -insaturadas.

2. Objetivos.

Objetivo general.

- Estudiar la capacidad catalítica de complejos de coordinación derivados de 2-ferrocenil pirazolininas en reacciones de hidrogenación por transferencia.

Objetivos particulares.

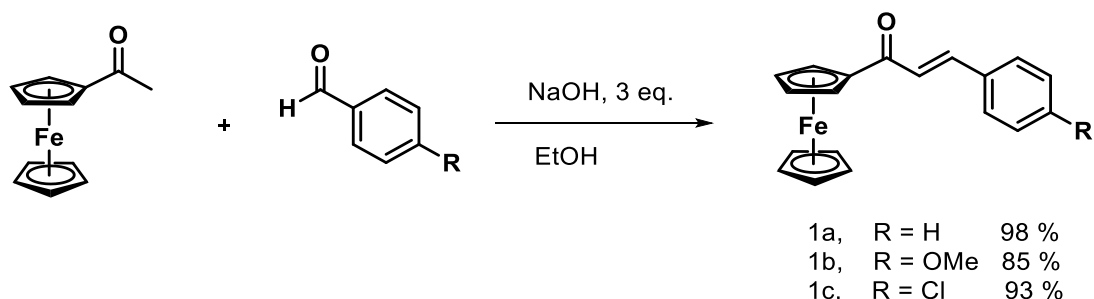
- Sintetizar una familia de 2-ferrocenil-pirazolininas empleando diferentes cetonas α , β -insaturadas.
- Caracterizar los compuestos sintetizados a través de técnicas espectroscópicas convencionales, como la espectroscopía de infrarrojo, de masas, de RMN- ^1H y de RMN- ^{13}C .
- Estudiar la capacidad coordinativa de los ligantes [N, N] con distintos precursores organometálicos.
- Encontrar las condiciones óptimas para la reacción de hidrogenación por transferencia de hidrogeno de la acetofenona, empleando el sistema catalítico [Ru/Ligante (N, N)].
- Evaluar la capacidad catalítica del sistema [Ru/Ligante (N, N)] utilizando distintos sustratos en la reacción de hidrogenación por transferencia de hidrógeno.

3. Análisis y discusión de resultados.

3.1 Síntesis de cetonas α , β -insaturadas.

Como se mencionó en los antecedentes, las pirazolininas, a menudo, son sintetizadas a partir de la adición directa de la hidrazina a compuestos carbonílicos insaturados. Se eligieron tres cetonas α , β -insaturadas para ser las materias primas de partida para la formación de las pirazolininas.

Las cetonas α , β -insaturadas se sintetizaron a través de una reacción de condensación aldólica de Claisen-Schmidt entre acetilferroceno y el correspondiente aldehído bajo las siguientes condiciones:

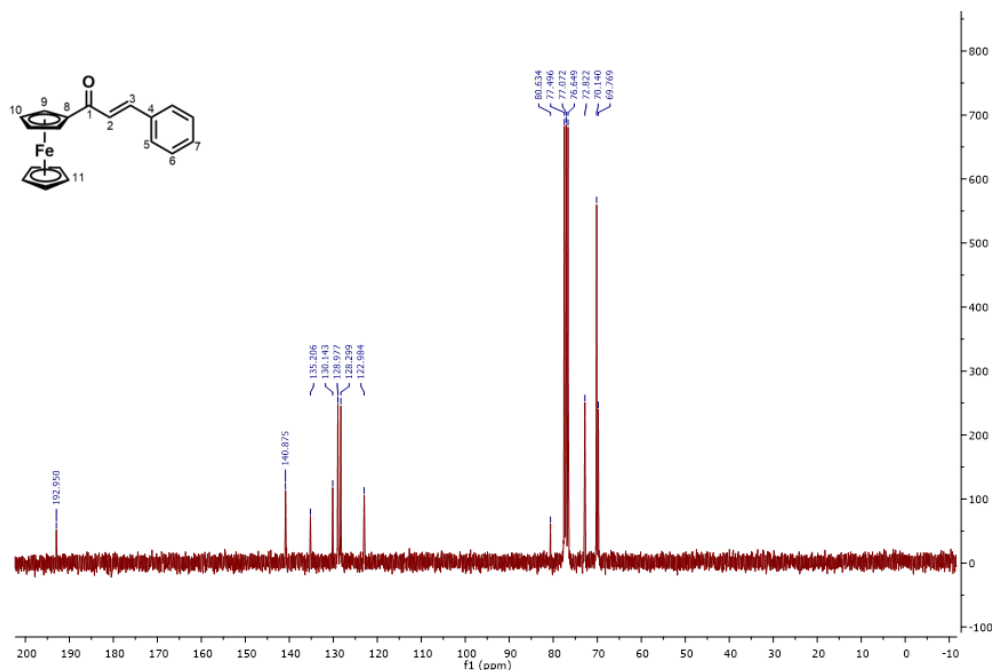


Esquema 20. Formación de cetonas α , β -insaturadas.

Como grupos funcionales se eligió un grupo electro-atractor (Cl), un grupo electro-donador (OMe) y un grupo neutro (Ph) para evaluar la influencia del grupo funcional en la estructura general de la cetona α , β -insaturadas, como puede verse en el rendimiento de las reacciones de formación de los ligantes.

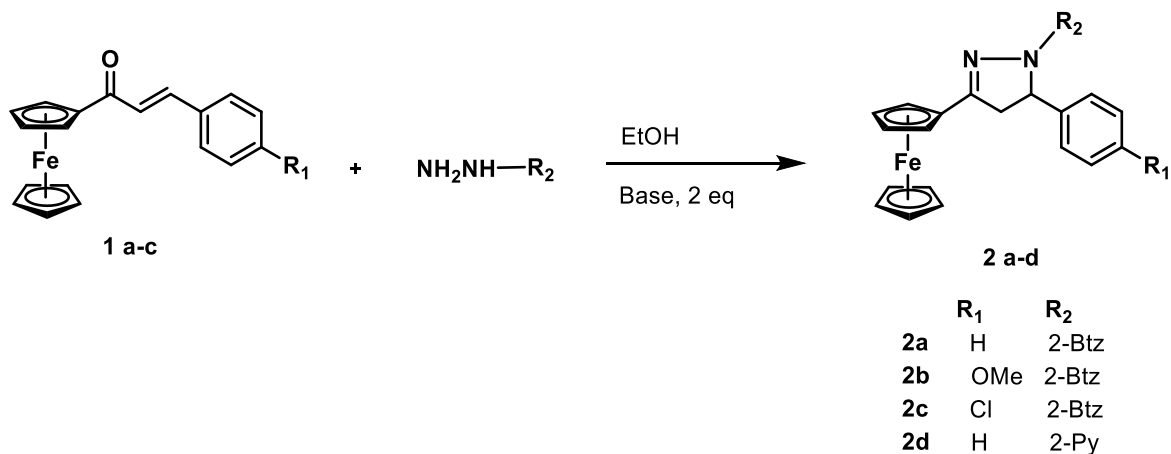
La caracterización de las cetonas α , β -insaturadas se realizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. Como ejemplo, se describirá el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **1a**.

En la **Figura 11** se observa que el compuesto **1a** muestra en total 11 señales. Las señales del Fc se observan en 69.8, 70.1, 72.8 y 80.6 ppm. La señal que más se desplaza a campo bajo es la correspondiente al C1. En la zona de aromáticos encontramos dos señales grandes que corresponden a los carbonos 5 y 6. Asimismo, se puede observar el C4 en 135.2 ppm y las señales restantes entre 123.0 y 140.9 ppm.


 Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **1a**

3.2. Síntesis de ferrocenil-pirazolinas.

Posteriormente, para la formación de las 2-ferrocenil-pirazolinas, se realizó una reacción de adición nucleofílica / anillación intramolecular entre cada una de las cetonas α, β -insaturadas y la hidrazina correspondiente bajo las siguientes condiciones:



Esquema 21. Formación de ferrocenil pirazolinas.

Las reacciones para la formación del compuesto **2a** y **2d** se llevaron a cabo utilizando 2 eq. de KOH como base, mientras que las reacciones para la formación de los compuestos **2b** y **2c**, se llevaron a cabo utilizando una disolución al 40% v/v de NaOH. Estos dos métodos se encuentran descritos en la literatura.^{54,55}

Se logró un aumento en el rendimiento de las reacciones para formar los ligantes **2a-d** al utilizar un equipo *Anton Paar Monowave 50*. (**Tabla 2**) Este equipo está provisto de un sistema que permite realizar reacciones a tubo sellado, que provoca un aumento en la presión del sistema hasta 5 bar de presión, a una temperatura constante de 140°C. Bajo estas condiciones, el tiempo de reacción disminuye de 24 horas a 20 minutos.

Tabla 1. Comparación de los rendimientos de reacción en la formación de ligantes.

Ligante	P = P _{atm}	P = 5 bar
2a	72%	80%
2b	30%	70%
2c	30%	77%
2d	63%	70%

En la **Figura 12** se puede observar el mecanismo de reacción para la formación de las pirazolininas. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte como KOH o NaOH.

⁵⁴ C. Kumar, R. Trivedi, L. Giribabu, S. Niveditha, K. Bhanuprakash, B. Sridhar, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *780*, 20-29.

⁵⁵ M. Liu, Q. Liu, J. Zhang. *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 3753-3755.

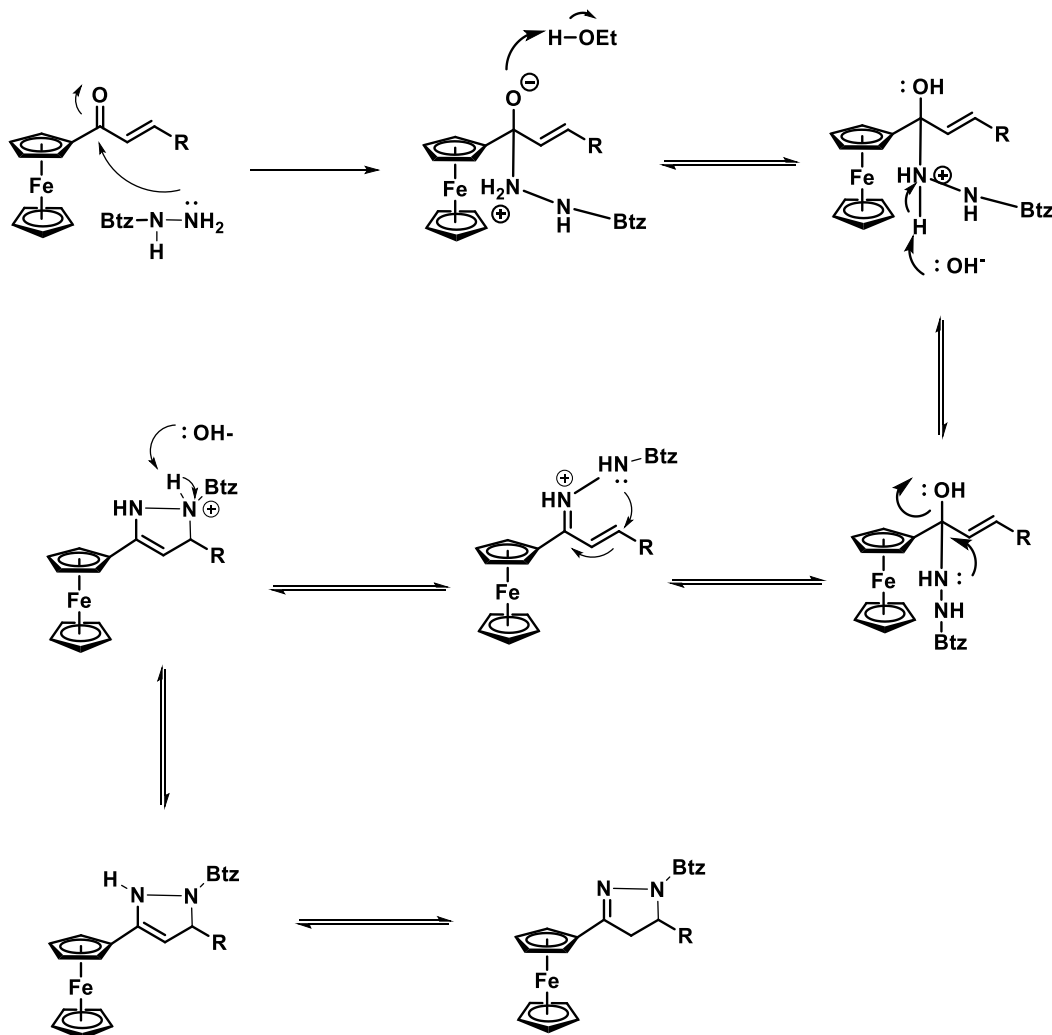


Figura 12. Mecanismo de reacción para la formación de ligantes.

La hidrazina realiza un ataque nucleofílico sobre el carbono del carbonilo de la chalcona, posteriormente, el oxígeno del carbonilo abstrae un protón del disolvente mientras que la base abstrae uno de los protones del nitrógeno. El par electrónico del nitrógeno ataca nuevamente al carbono α y se pierde el OH como buen grupo saliente en medio básico. El par electrónico del nitrógeno unido al benzotiazol ataca la olefina conjugada de forma 1, 4, de esta forma ocurre un desplazamiento electrónico. Una vez formado el anillo de cinco miembros, la base abstrae un protón al segundo nitrógeno. Por último, se establece un equilibrio imina-enamina que favorece la formación de la pirazolina deseada.

Si bien los compuestos sintetizados en este trabajo se encuentran descritos en la literatura, esta modificación en las condiciones de reacción permitió obtenerlos en mejores rendimientos, disminuyendo de manera considerable los tiempos de reacción. Asimismo, para el caso del compuesto **2a** y **2d**, su espectroscopía se

encuentra totalmente publicada^{56,57}, mientras que, para los compuestos restantes, su caracterización mediante espectroscopía de RMN ¹³C no está disponible.⁵⁸

La caracterización de los compuestos **2a**, **2b**, **2c** y **2d** se realizó utilizando las técnicas espectroscópicas siguientes: Infrarrojo, RMN ¹H, RMN ¹³C y espectrometría de masas. A continuación, como ejemplo, se describen los resultados obtenidos al analizar de manera detallada la caracterización espectroscópica para el compuesto **2a**, considerando la numeración siguiente:

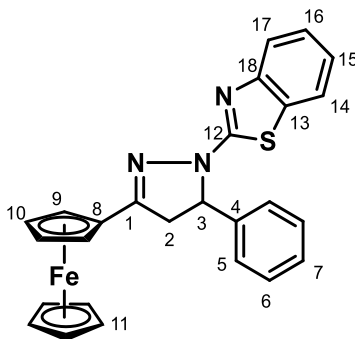


Figura 13. Estructura del compuesto 2a.

3.2.1. Análisis de la espectroscopia de Infrarrojo de los compuestos 2a-d.

En el espectro de infrarrojo del compuesto **2a** (**Figura 14**) se pueden observar dos bandas de absorción características. En 1598 cm^{-1} observamos la vibración del enlace C=N y en 1539 cm^{-1} se observa la correspondiente al enlace C=C. Comparando con la literatura, se observa la banda para (C_{sp2}-H) en 3089 cm^{-1} , en 2927 cm^{-1} se observa la asignación para (C_{sp3}-H) y en 1108 cm^{-1} se observa la vibración para el enlace (C-N).

⁵⁶ C. Kumar, R. Trivedi, L. Giribabu, S. Niveditha, K. Bhanuprakash, B. Sridhar, *J. Org. Chem.* **2015**, 780, 20-29.

⁵⁷ V. Kudar, V. Zsoldos-Mády, K. Simon, A. Csámpai, P. Sohár, *J. Org. Chem.* **2005**, 690, 4018-4026.

⁵⁸ M. Liu, Q. Liu, J. Zhang, *Asian J. Chem.* **2015**, 27, 3753-3755.

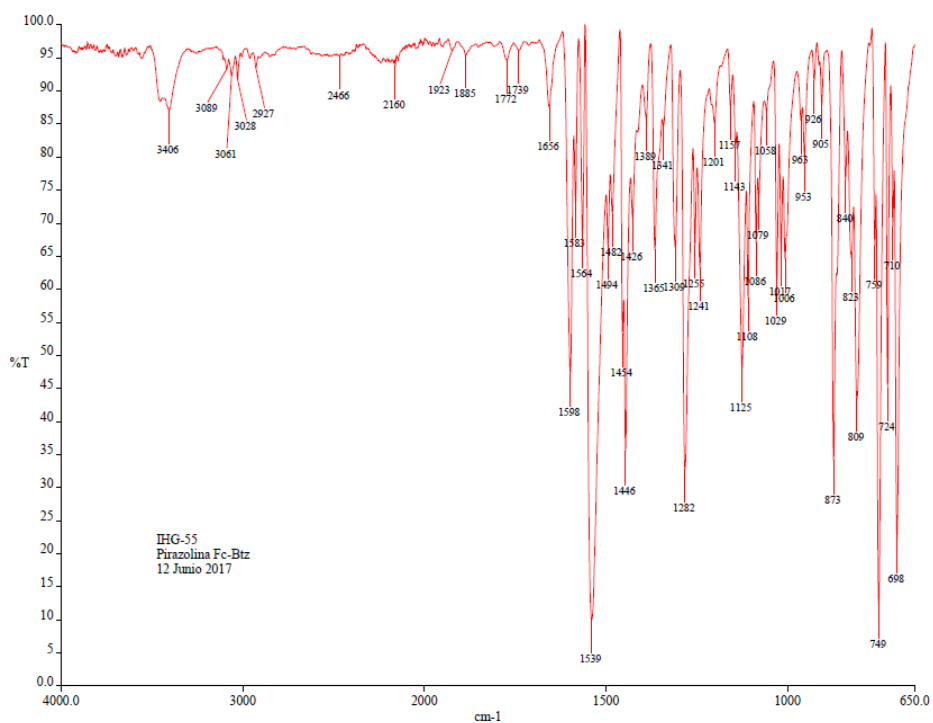


Figura 14. Espectro IR para el compuesto **2a**

La **Tabla 3** muestra un resumen de las señales observadas en los espectros IR de los compuestos sintetizados en el presente trabajo:

Tabla 2. Resumen de las señales observadas en los espectros IR de los compuestos **2a-d**.

Ligante	C=N	C=C	(C-H) _{Ar}	(C-H) _{Al}	(C-N)
2a	1598	1539	3089	2927	1108
2b	1600	1540	3090	2919	1105
2c	1599	1541	3081	2923	1103
2d	1587	1587	3090	2920	1107

3.2.2. Análisis de RMN ^1H para los compuestos 2a-d.

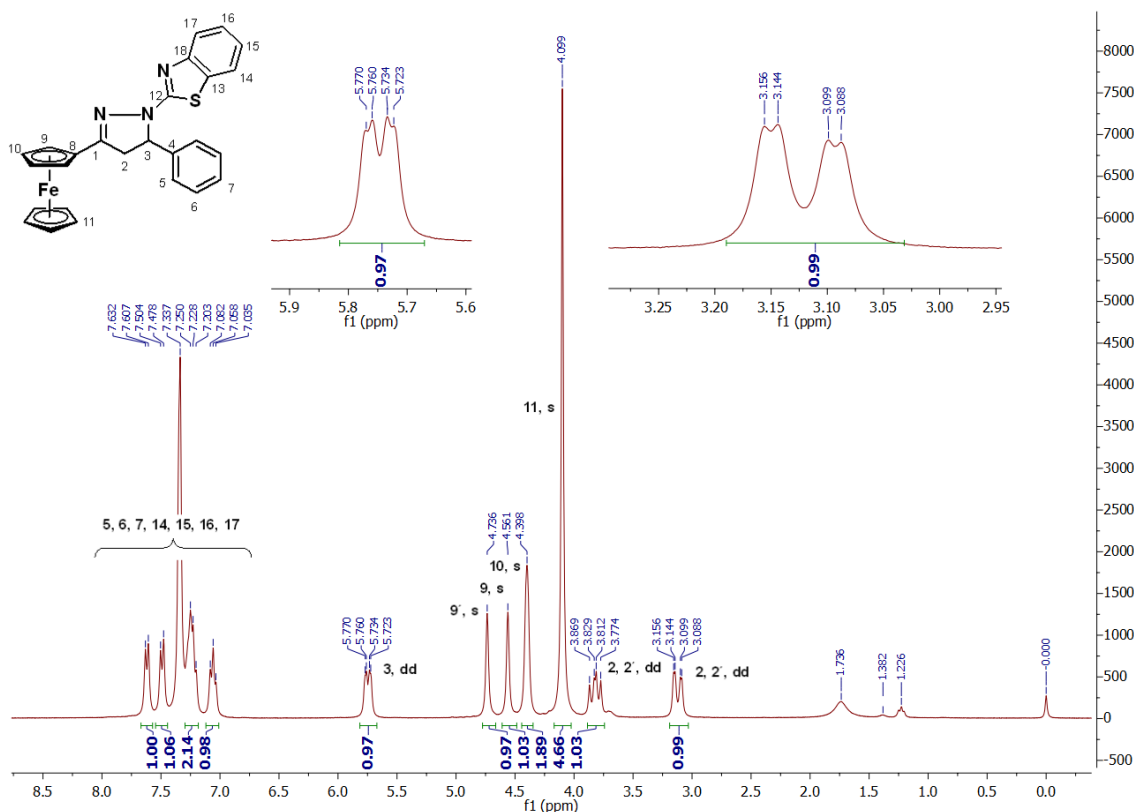


Figura 15. RMN ^1H para el compuesto **2a**.

En la **figura 15** se pueden observar 21 señales en total correspondientes a cada protón dentro de la molécula del compuesto **2a**. Observamos 9 señales correspondientes al Fc desde 4.74 a 4.10 ppm, la señal más grande corresponde a los 5 protones del ciclopentadienilo (Cp) sin sustituir, para los protones 10 y 10' se observa una señal que integra para dos protones y, por último, se observan las señales de 9 y 9' que integran para un protón y debido a la estructura de la molécula se logran diferenciar. Se observa un grupo de señales desde 7.63 hasta 7.03 ppm que corresponde a los hidrógenos aromáticos de los grupos fenilos dentro de la molécula. El carbono 2 cuenta con dos hidrógenos que se muestran como una señal doble de dobles y debido a la estructura de la molécula, también se logran diferenciar, mostrando una señal en 3.82 ppm y la otra en 3.15 ppm. Por último, observamos la señal para el hidrógeno del carbono 3 en 5.76 ppm, esta señal es un doble de dobles debido a que se acopla a los dos hidrógenos del carbono 2.

La **Tabla 4** muestra un resumen de las señales observadas en los espectros de RMN ^1H del presente trabajo:

Tabla 3. Resumen de las señales observadas en los espectros de RMN ^1H para los compuestos 2a-d.

Ligante	H2	H2'	H3
2a	5.76	3.16	3.869
2b	5.72	3.15	3.84
2c	5.73	3.13	3.88
2d	5.74	3.03	3.75

3.2.3. Análisis de RMN ^{13}C para los compuestos 2a-d.

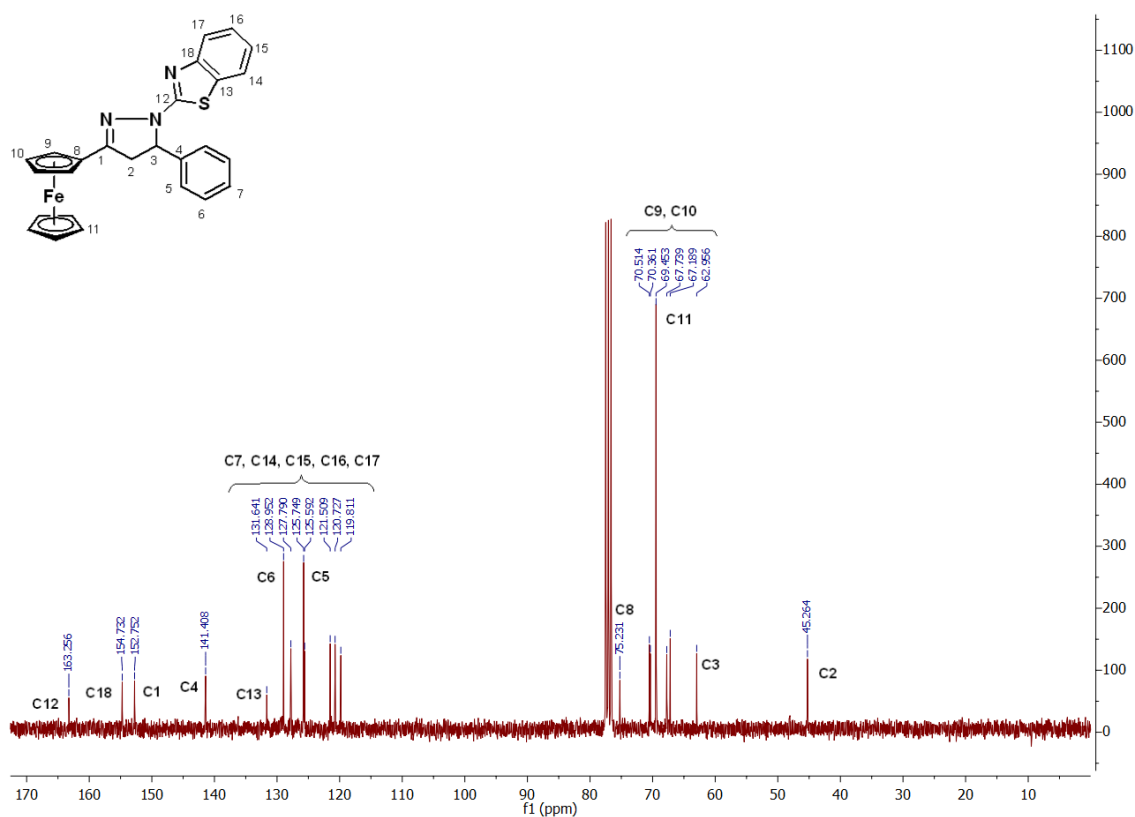


Figura 16. RMN ^{13}C para el compuesto **2a**.

En el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **2a** se observan 20 señales, correspondientes a cada átomo de carbono de la molécula **2a**. La señal más grande es la del C11 debido a que los cinco carbonos del Cp inferior del Fc son equivalentes. En 75.2 ppm se observa la señal para el C8, mientras que en 70.5,

70.4, 67.7 y 67.2 ppm, se observan las señales para los carbonos 9, 9', 10 y 10'; esto completa los carbonos del Fc. A campo alto se observan dos señales para los carbonos alifáticos correspondientes a los C3 y C2 del anillo de pirazolina. A campo bajo, tenemos un grupo de señales entre 128.9 y 119.8 ppm, estas siete señales corresponden a los carbonos en los anillos aromáticos, siendo las señales para C6 y C5 más grandes que las demás debido a que cada uno tiene un carbono químicamente equivalente (C6' y C5'). En 131.6 ppm aparece la señal para el C13, esta señal es más pequeña que las demás debido a que es un carbono cuaternario. En 152.7 ppm se observa otra señal del anillo de pirazolina que se encuentra en campo bajo debido a la desprotección causada por la imina. Por último, observamos las dos señales más desplazadas a campo bajo, C12 y C18, siendo el C12 el más desplazado a campo bajo debido a la influencia del azufre.

La **Tabla 5** muestra un resumen de las señales observadas en los espectros de RMN ^{13}C del presente trabajo:

Tabla 4. Resumen de las señales observadas en los espectros de RMN ^{13}C para los compuestos 2a-d.

Ligante	C4	C5	C6	C12
2a	141.41	125.75	128.95	163.26
2b	133.53	127.04	114.27	163.23
2c	140.01	127.27	129.13	163.20
2d	143.37	125.67	128.72	155.54

3.3. Pruebas de coordinación.

Como se mencionó en los antecedentes, los complejos de rutenio coordinados con ligantes tipo [N, N] han sido estudiados y reportados por exhibir una alta reactividad en las reacciones de hidrogenación por transferencia. Por ello, se procedió a estudiar la formación de los complejos utilizando como fuente de rutenio el complejo $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. **Figura 17**

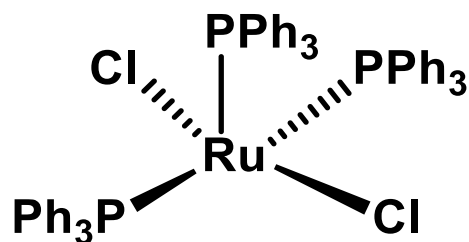


Figura 17. Precursor organometálico $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$.

En la **Tabla 6** se muestran las condiciones de reacción para la formación del complejo de coordinación que serviría como catalizador en las reacciones de hidrogenación por transferencia. Estas condiciones se escogieron en base a lo informado en la literatura para complejos análogos:⁵⁹

Tabla 5. Condiciones de reacción para la formación del complejo de coordinación.

Exp.	Equivalentes		Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento (%)
	Ligante	Precursor			
1	1	1	CH ₂ Cl ₂	24	13
2	1	1	CHCl ₃	4	15
3	1.2	1	CHCl ₃	19	25

En los experimentos 1 y 2, se obtuvieron 15mg y 20 mg de un sólido, respectivamente. Estos dos sólidos tuvieron puntos de fusión mayores a los 260°C y no fueron solubles en ninguno de los disolventes orgánicos utilizados.

En el experimento 3, después del trabajo de reacción, se obtuvieron 22.6 mg de un sólido color negro muy parecido al precursor. Este sólido (**3a**), después de analizarlo por IR, resultó ser el complejo esperado.

En la **Figura 18**, se presenta la comparación de los espectros IR del ligante, el precursor de rutenio y el compuesto **3a**, donde se observan dos bandas de absorción características en 1598 cm⁻¹ y 1539 cm⁻¹, las cuales se asignan a la vibración de los enlaces C=N y C=C, respectivamente. Por otro lado, en el espectro del precursor se observan tres señales importantes: en 3058 cm⁻¹ la señal para CH y dos señales correspondientes al enlace C=C, una en 1480 cm⁻¹ y la otra en 1432 cm⁻¹.

Si comparamos los espectros tanto del ligante como del precursor de rutenio podremos observar que las cinco señales mencionadas anteriormente se observan en el espectro del compuesto **3a**.

⁵⁹ A. Ogwen, S. Ojwach, M. Akerman, *Dalton Trans* **2014**, 43, 1228.

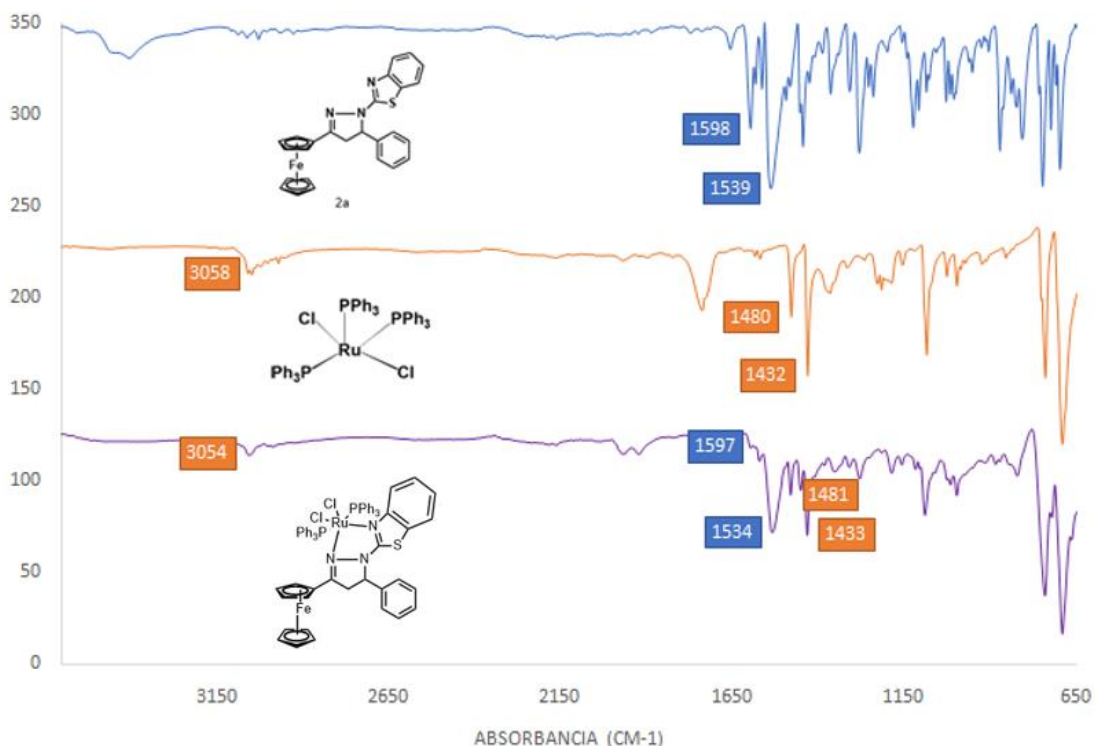
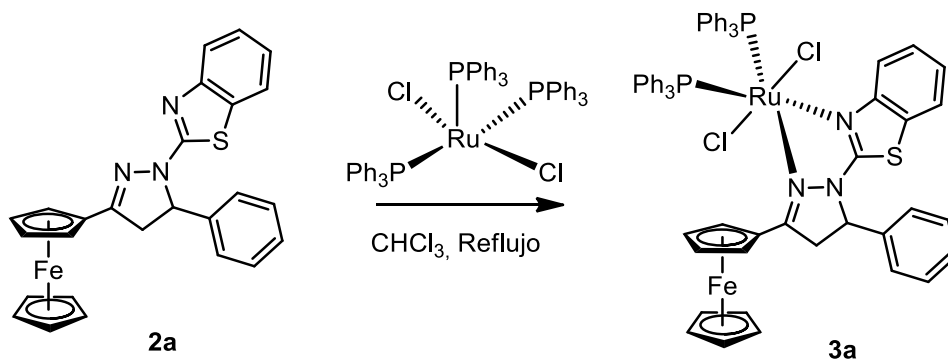


Figura 18. Comparación de los espectros de IR de los reactivos contra el sólido obtenido.

También se observa la desaparición de la señal en 1738 cm^{-1} , observada en el precursor de rutenio y la aparición de dos señales en 1968 cm^{-1} y en 1923 cm^{-1} , las cuales se atribuyen a los sobretonos de los grupos aromáticos.

A este compuesto se le asignó la estructura de un complejo de Rutenio (II) de tipo quelato, (**Esquema 22**) en donde el ligante se encuentra coordinado de forma bidentada [N, N]. No obstante, sus características de insolubilidad no permitieron llevar a cabo un análisis mediante RMN que permitiera confirmar la estructura propuesta.

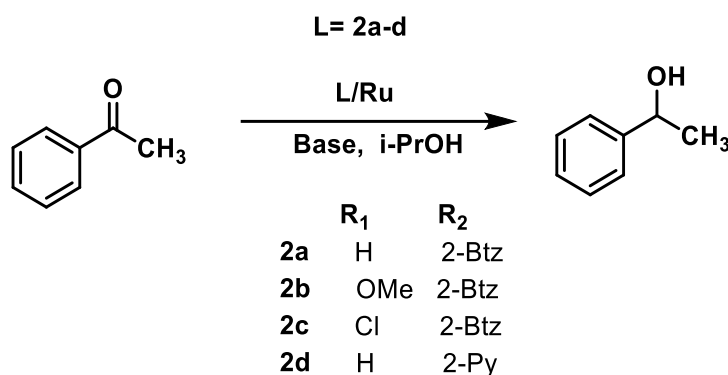


Esquema 22. Reacción modelo para la formación del complejo de coordinación.

3.4. Pruebas de hidrogenación por transferencia.

Debido a que no se logró caracterizar el complejo de rutenio esperado, pero se comprobó su existencia por medio del análisis por IR, se decidió realizar las pruebas de hidrogenación formando el complejo de rutenio “in situ”.

Las pruebas de hidrogenación se llevaron a cabo a través de la reacción de la acetofenona:



Esquema 23. Reacción modelo de hidrogenación por transferencia utilizando los ligantes 2a-d.

Como se puede ver en el **Esquema 23**, el donador de hidrógeno que se utilizó en todas las pruebas fue *i*-PrOH.

Las primeras pruebas de hidrogenación se llevaron a cabo utilizando 1% mol de precursor de rutenio, 1.1% mol del ligante **2a**. Los porcentajes mol se calcularon en base a la acetofenona. En las primeras pruebas de hidrogenación se buscó variar los tiempos de reacción e inducción, así como la base utilizada.

En la **Tabla 7** se muestra cómo se variaron los parámetros ya mencionados.

En esta primera fase se encontró que el mejor tiempo de inducción y de reacción son 2 y 20 h, respectivamente. Mientras que la mejor base resultó ser KOH. Los experimentos posteriores se realizaron utilizando estos tiempos de inducción y reacción y como base KOH.

Tabla 6. Variación de parámetros de reacción (tiempo de reacción, de inducción y base utilizada) en la reacción modelo, empleando el ligante **2a**.

Exp.	Base	Tiempo de inducción (h)	Tiempo de reacción (h)	Conversión
1	KOH	0	20	10%
2	KOH	1	20	25%
3	KOH	2	20	90%
4	KOH	3	20	50%
5	KOH	2	5	15%
6	KOH	2	12	32%
7	C ₄ H ₉ KO	2	20	4%
8	C ₃ H ₇ LiO	2	20	1%

Además, los resultados para el tiempo de inducción son una prueba de la existencia del complejo de rutenio. Al comparar el resultado obtenido en el experimento sin tiempo de inducción contra el experimento con dos horas de inducción, se puede observar que al permitir la formación del complejo antes de añadir el sustrato la conversión aumenta considerablemente, llegando hasta un 90% de conversión.

3.4.1 Determinación del porcentaje de conversión.

En la **figura 19**, se muestra un espectro de RMN ¹H para la hidrogenación por transferencia de la acetofenona.

Las reacciones de hidrogenación por transferencia fueron evaluadas a través de la integración de curvas mostradas en la RMN ¹H. Para calcular la conversión, se utilizó como referencia la señal simple observada cerca de 2.6 ppm.

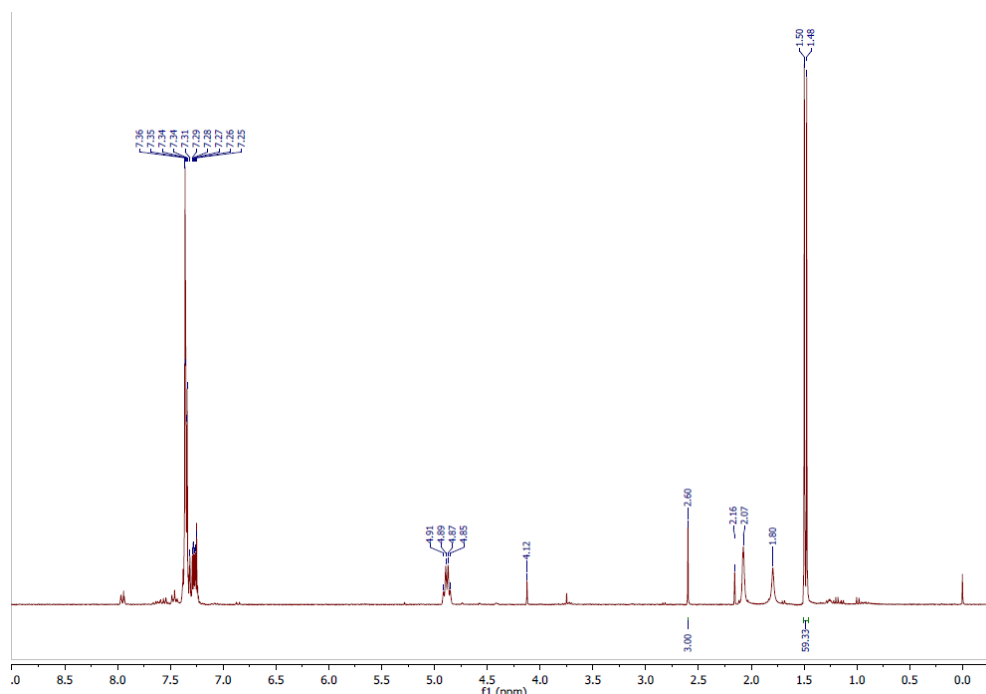


Figura 19. RMN ^1H para la hidrogenación por transferencia de la acetofenona.

Esta señal corresponde al metilo de la acetofenona e integra para tres protones. Tomando esta señal como referencia al integrar la curva de la señal simple, se observa la señal correspondiente al metilo del alcohol. Esta se muestra como una señal doble cerca de 1.5 ppm. El área bajo la curva de esta señal mostrará la cantidad de alcohol en la muestra en base a la cantidad de acetofenona. Para calcular la conversión se utilizó la siguiente ecuación:

$$\% \text{ conversión} = \frac{\text{área bajo la curva del alcohol}}{(\text{área bajo la curva del alcohol} + \text{área bajo la curva de la acetofenona})} (100)$$

Por lo tanto, tomando como ejemplo la **figura 19**, la conversión sería:

$$\% \text{ conversión} = \frac{59.33}{(59.33 + 3)} (100) = 95\%$$

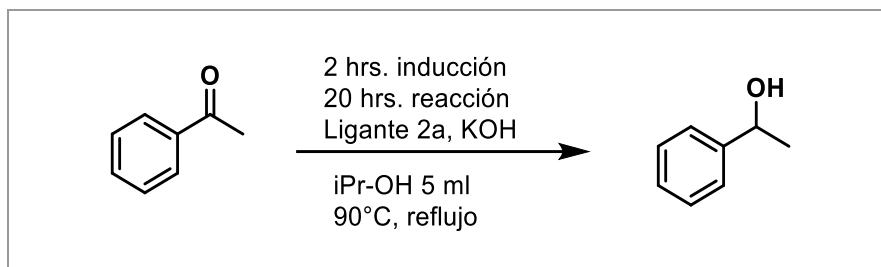
Además de la señal doble en 1.5 ppm, se observa el cuarteto correspondiente al hidrógeno del carbono base del átomo de oxígeno en 4.88 ppm y la señal simple en

4.12 ppm correspondiente al hidrógeno del alcohol. Estas dos señales confirman la existencia del alcohol.

Posteriormente, se procedió a variar el porcentaje de ligante, precursor y KOH como se muestra en la **Tabla 8**:

Tabla 7. Variación de parámetros de reacción (porcentajes de reactivos) en la reacción modelo, empleando el ligante 2a.

Exp.	Porcentajes			Conversión
	Ligante	Precursor	Base (KOH)	
9	1.1%	1.0%	5.0%	90.0%
10	0.6%	0.5%	5.0%	96.0%
11	1.1%	0.5%	5.0%	99.0%
12	1.1%	1.0%	10.0%	98.0%
13	1.1%	0.5%	10.0%	98.0%
14	0.6%	0.5%	10.0%	93.0%



En estos experimentos encontramos que al disminuir a la mitad el porcentaje de precursor, la conversión aumenta de 90% a 99%, también se puede observar una conversión del 98% al aumentar el porcentaje de KOH de 5% a 10%. Por esta razón, las reacciones posteriores se realizaron utilizando 0.6% de ligante, 0.5% de precursor de rutenio y 5.0% de KOH.

Se puede observar que las variaciones en el porcentaje de reactivos no afectan en gran medida la conversión, por lo que concluimos que la relación entre equivalentes de ligante y precursor es 1:1, de manera que únicamente se une una molécula de ligante a cada molécula de precursor.

A continuación, se utilizaron los ligantes sintetizados anteriormente. Utilizando los datos previos para obtener la mayor conversión de reacción posible. En la **Tabla 9** se muestran los ligantes utilizados y la conversión obtenida en cada reacción:

Tabla 8. Variación de parámetros de reacción (ligante utilizado) en la reacción modelo.

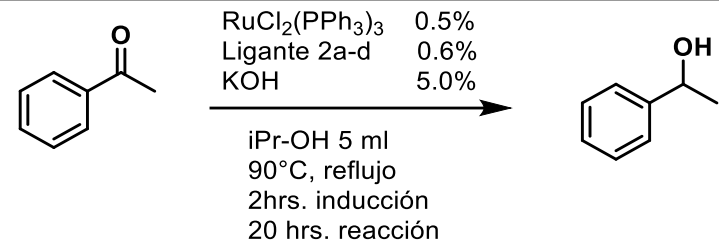
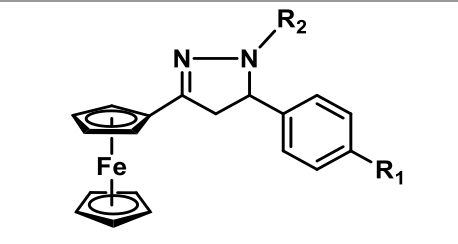
		
Exp.	Ligante	Conversión
15	2a	96%
16	2b	95%
17	2c	95%
18	2d	90%

Tabla 9. Estructura de los ligantes 2a-d.

		
2 a-d		
Ligante	R ₁	R ₂
2a	H	2-Btz
2b	OMe	2-Btz
2c	Cl	2-Btz
2d	H	2-Py

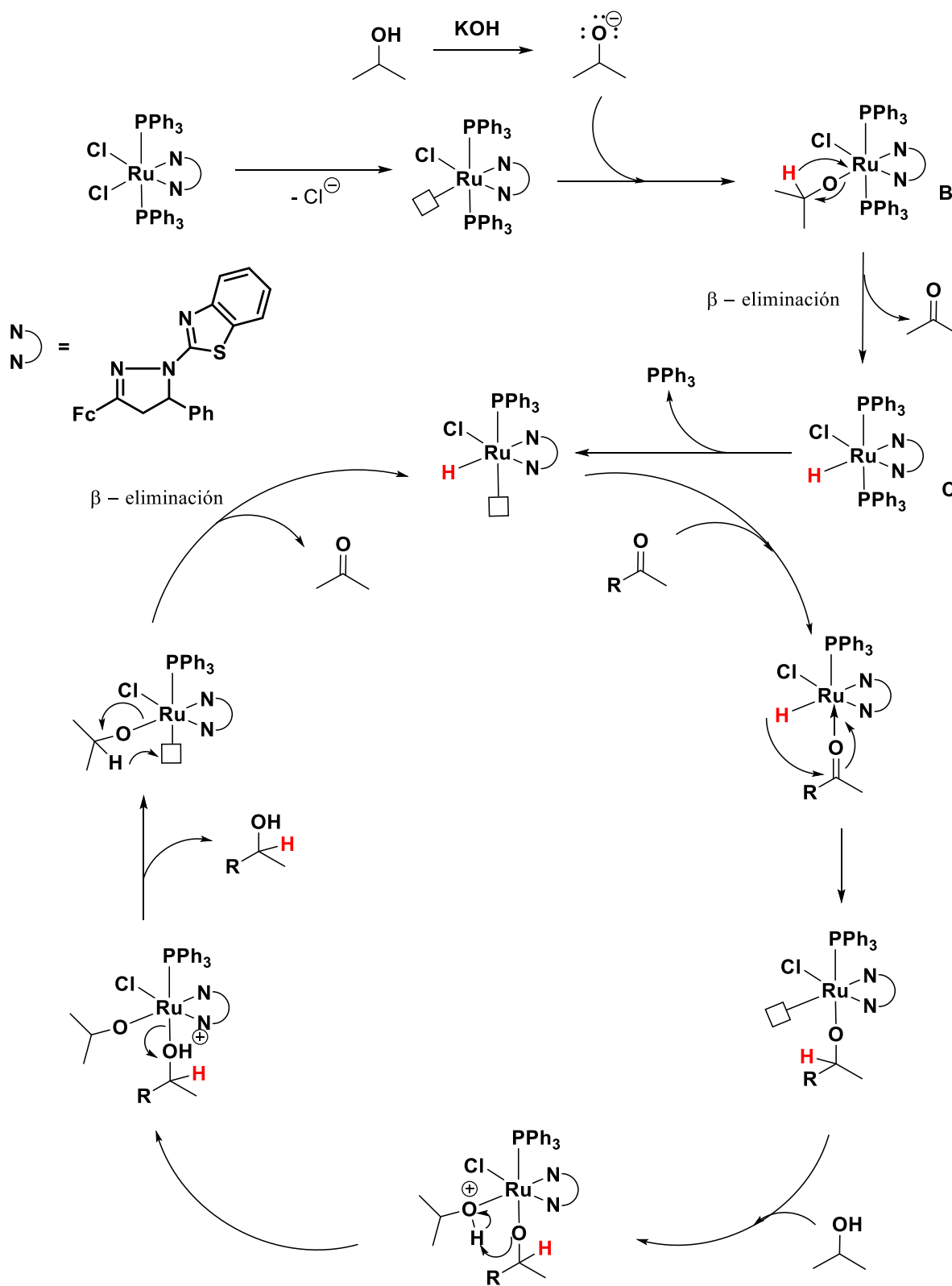
Las reacciones de hidrogenación con cada uno de los diferentes ligantes dieron buenas conversiones, siendo el menor de ellos, aquel obtenido con el ligante **2d**. El mejor resultado obtenido fue con el ligante **2a**, reacción que previamente ya se había llevado a cabo obteniendo un 96% de conversión. El ligante **2a** fue el ligante utilizado en la última serie de experimentos.

Propuesta para el mecanismo de reacción:

En la figura 20, se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la hidrogenación por transferencia.

En un primer paso, se disocia uno de los cloruros para generar un sitio vacante en la esfera de coordinación del complejo metálico, el cual es ocupado por el alcóxido previamente formado entre el isopropanol y el hidróxido de potasio, para formar el intermediario **B**, y se lleva a cabo una eliminación β del isopropilo para la formación del hidruro metálico y la consecuente liberación de la acetona.

Una vez formado el complejo **C**, se propone la pérdida de una fosfina para generar un sitio vacante, permitiendo la coordinación del oxígeno de la cetona correspondiente, el cual, a través de una migración del hidruro metálico, se une al carbono carbonílico para formar el eterato correspondiente. Al perder el hidruro metálico, queda un sitio vacante donde se une el oxígeno de una molécula de isopropanol formando una especie inestable en la que ocurre una migración del hidrógeno del isopropanol al oxígeno de la cetona. Posteriormente, el alcohol formado a partir de la cetona se libera y vuelve a quedar un sitio vacante, en el cual ocurre una eliminación β del isopropilo para volver a formar el hidruro metálico y comenzar el ciclo catalítico nuevamente.



Esquema 24. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de HT.

Por último, se llevó a cabo la reacción de hidrogenación utilizando diferentes cetonas aromáticas y alifáticas como se muestra en las tablas 10 y 11:

Tabla 10. Hidrogenación por transferencia de hidrógeno utilizando el sistema [Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH] de cetonas aromáticas.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ </div> <div style="text-align: center; margin-right: 20px;"> $\xrightarrow{\hspace{10em}}$ </div> <div style="text-align: center; margin-left: 20px;"> $\text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ </div> </div> <div style="margin-top: 10px; text-align: center;"> <p>RuCl₂(PPh₃)₃ 0.5% Ligante 2a 0.6% KOH 5.0%</p> <p>iPr-OH 5 ml 90°C, reflujo 2hrs. inducción 20 hrs. reacción</p> </div>		
Exp.	R	Conversión
19	C ₆ H ₄	95%
20	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	99%
21	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	86%
22	C ₄ H ₃ S	16%
23	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	10%
24	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	-
25	<i>p</i> -OMe-C ₆ H ₄	-
26	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	-
27	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	-

Se observa que cuando se utiliza *p*-nitroacetofenona, la reacción de transferencia de hidrógeno, no se lleva a cabo; sin embargo, cuando es *p*-trifluorometilacetofenona, la reacción se lleva a cabo con un 99% de rendimiento. De tal manera, que no se observa una relación entre los efectos electrónicos del grupo electroattractor en posición *para* y la conversión en la reacción de transferencia de hidrógeno. Lo mismo ocurre con grupos electrodonadores; ya que observamos que la reacción con metilo se lleva a cabo con un 86% de conversión mientras que la reacción con *metoxilo* no se lleva a cabo.

Tabla 11. Hidrogenación por transferencia de hidrógeno utilizando el sistema [Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH] de cetonas alifáticas.

Exp.	Sustrato	Nombre	Conversión
28		Tropinona	90%
29		2-adamantanona	77%
30		Ciclohexanona	54%
31		Alcanfor	35%
32		Ciclopentanona	30%
33		Mentona	20%

Al analizar las conversiones en las reacciones de hidrogenación con sustratos alifáticos, se observa una pequeña tendencia en la cual al aumentar la complejidad de la molécula se lleva a cabo más fácilmente la hidrogenación. El impedimento estérico no es una variable que afecte la conversión ya que, al observar la estructura de los tres sustratos con mejor rendimiento, se observa que el impedimento estérico es alto en cada uno de ellos.

4. Conclusiones

- Se obtuvieron cuatro ligantes bidentados [N, N] (**2a-d**), mediante una secuencia de adición nucleofílica / anillación intramolecular entre una serie de cetonas α , β -insaturadas, utilizando dos hidrazinas distintas.
- Por medio de un aumento de presión a 5 bar en la reacción de formación de los ligantes, se logró disminuir el tiempo de reacción de 24 h a 30 min. Además, los rendimientos de los cuatro ligantes aumentaron hasta en un 80%.
- Los cuatro ligantes (**2a-d**) fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales como resonancia magnética de nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas.
- Se encontraron las mejores condiciones para trabajar el sistema catalítico [Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH] en reacciones de hidrogenación por transferencia, logrando una conversión de hasta 96%:

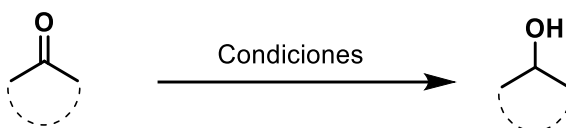


Tabla 12. Mejores condiciones para el sistema catalítico [Ru-(N,N)/KOH/2Pr-OH].

Condición	Mejor resultado
Tiempo de inducción	2 hrs.
Tiempo de reacción	20 hrs.
Base	KOH
% base	5%
Ligante	2a
% ligante	0.6%
% precursor	0.5%

- Se evaluó la hidrogenación por transferencia utilizando el sistema catalítico [Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH] para diferentes cetonas aromáticas y alifáticas.

5. Metodología experimental.

Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios de gel de sílice en aluminio (Alugram Sil G/UV₂₅₄) como fase estacionaria y sistemas de hexano/AcOEt y hexano/CH₂Cl₂ como fase móvil en distintas proporciones v/v. Como reveladores se emplearon luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), vapor de I₂ y vainillina.

5.1. Reactivos y equipo.

Reactivos y disolventes.

Los reactivos (Sigma Aldrich®) y disolventes empleados se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

Equipo.

La determinación de puntos de fusión se realizó con un aparato Stuart Melting Point SMP10 y los valores no están corregidos.

Se utilizó un reactor de síntesis “Monowave 50”, en la Tabla 13 se describen sus especificaciones técnicas.

Tabla 13. Especificaciones técnicas Monowave 50.

Máxima presión de funcionamiento	20 bares
Volumen máximo de llenado	6 ml
Temperatura máxima	250 °C
Potencia máxima	315 W
Material del vial	Vidrio borosilicato
Material de la tapa	Silicona
Material de sellado	Teflón

Los espectros de IR se obtuvieron con un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR equipado con un accesorio de polarización ATR. Los espectros se registraron en el intervalo de 4000 a 600 cm⁻¹, las frecuencias de las bandas se reportan en cm⁻¹.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA a 70 eV, presión de 10⁻⁵mmHg a 10⁻⁴mmHg, usando las técnicas impacto electrónico (IE⁺) y bombardeo con átomos rápidos (FAB⁺, por sus siglas en inglés).

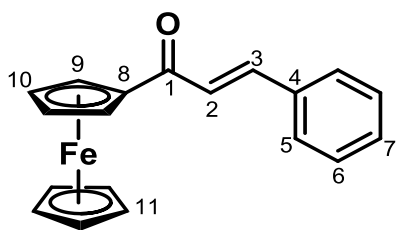
Los valores de picos se muestran en unidades de masa/carga (m/z), seguidas de la intensidad relativa con respecto al pico base (100%).

Las espectroscopias de RMN de ^1H (300 MHz) y de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (75 MHz) se obtuvieron con un equipo Bruker 300, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

5.2. Síntesis de cetonas α , β -insaturadas.

Todas las reacciones para la formación de las ferrocenil chalconas se llevaron a cabo en un matraz de bola de 100 ml. Se añadieron 500 mg de acetilferroceno (1 eq.) que se disolvieron en 50 ml de EtOH, una vez disuelto el acetilferroceno, se añadieron 1.2 eq. del correspondiente aldehído y 0.26g de NaOH (3 eq.). La reacción se dejó en agitación constante durante 24 horas a temperatura ambiente. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina. Una vez consumida la materia prima, se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida en un rota-vapor. Se realizaron 3 lavados con 20 ml de agua destilada cada uno, filtrando el sólido en un embudo Buchner; las aguas de lavado se neutralizaron para posteriormente ser desechadas y el sólido se dejó secar por completo.

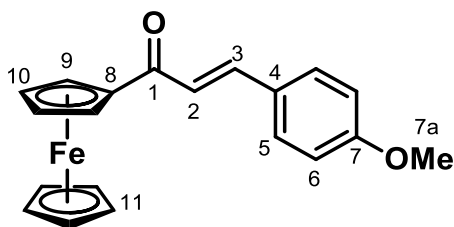
3-fenil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona. (1a)



Sólido guinda (98%). $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FeO}$: 318.19 g/mol.⁶⁰ **p.f.** 134-135 °C **ATR-FTIR** ν_{max} (cm^{-1}): 3101, 3086 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-H}$); 1648 ($\text{C}=\text{O}$); 1594 ($\text{C}=\text{C}$). **RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm)**: 4.22 (s, 5H, H11); 4.59 (s, 2H, H10); 4.91 (s, 2H, H9); 7.13 (d, 1H, H2, $J = 15.6$ Hz); 7.42 (s, 3H, H6 y H7); 7.66 (s, 2H, H5); 7.80 (d, 1H, H3, $J = 15.6$ Hz). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm)**: 69.8 (C10); 70.2 (C11); 72.8 (C9); 80.5 (C8); 123.1 (C2); 128.3 (C5); 129.0 (C6); 130.2 (C7); 135.3 (C4); 140.8 (C3), 193.0 (C1). **EM-FAB $^+$ (70 eV) m/z (%)**: 318 (100) [M^+]; 251 (16) [$\text{M}^+\text{-Cp}$]; 121 (9) [$(\text{Cp-Fe})^+$].

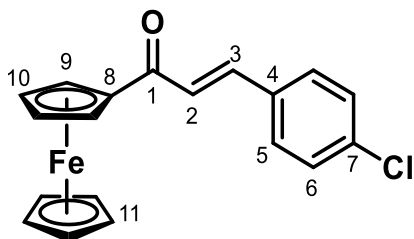
⁶⁰ M. Liu, Q. Liu, J. Zhang. *Asian J. Chem.* **2015**, 27, 3753-3755.

3-(6-metoxifenil)-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona. (1b)



Sólido rojo ladrillo (85%). $C_{20}H_{18}FeO_2$: 348.22 g/mol.⁶¹ p.f. 149 -150 °C ATR-FTIR ν_{max} (cm^{-1}): 3008, 3083 ($C_{ar}-H$); 1645 ($C=O$); 1579 ($C=C$). RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 3.8 (s, 3H, H7a); 4.2 (s, 5H, H11); 4.56 (s, 2H, H10); 4.90 (s, 2H, H9); 6.94 (d, 2H, H6); 7.02 (d, 1H, H2, $J = 15.6$ Hz); 7.60 (d, 2H, H5; 7.76 (d, 1H, H3, $J=15.3$ Hz). RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 55.5 (C7a); 69.7 (C10); 70.1 (C11); 72.6 (C9); 80.6 (C8); 114.4 (C6); 120.8 (C2); 127.9 (C4); 130.0 (C5); 140.7 (C3); 161.4 (C7), 193.1 (C1). EM-FAB $^+$ (70 eV) m/z (%): 348 (100) [M^+]; 331 (4) [M^+-CH_3]; 281 (17) [(M^+-Cp)]; 121 (11) [$(Cp-Fe)^+$].

3-(4'-clorofenil)-1-ferrocenilprop-2E-en-1-ona. (1c)



Sólido púrpura (93%). $C_{19}H_{15}ClFeO$: 350.5 g/mol.⁶² p.f. 152-153°C ATR-FTIR ν_{max} (cm^{-1}): 3094 ($C_{ar}-H$); 1650 ($C=O$); 1593 ($C=C$). RMN- 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 4.2 (s, 5H, H-11); 4.6 (s, 2H, H-10); 4.91 (s, 2H, H-6); 7.58 (d, 2H, H-5); 7.74 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz, H-3), Falta H2. RMN- ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 69.8 (C-10); 70.2 (C-11); 73.0 (C-9); 80.5 (C-8); 124.0 (C-2); 129.2 (C-6); 129.4 (C-5); 133.7 (C-4); 136.0 (C-7); 139.4 (C-3); 192.7 (C-1). EM-FAB $^+$ (70 Ev) m/z (%): 350 [M^+] (100%); 352 [$M^+ + 2$] (34%); 316 [$M^+ - Cl$] (5%); 285 [$M^+ - Cp$] (10%); 165 [$M^+ - (CpFeCp)$] (14%); 121 [$Fe - Cp$] $^+$ (9%).

⁶¹ M. Liu, Q. Liu, J. Zhang. *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 3753-3755.

5.3. Síntesis de ferrocenil pirazolinas.

- Reacción a presión atmosférica.

Estas reacciones se llevaron a cabo en un matraz de bola de 50 ml. Se disolvieron 300 mg de chalcona y 1 eq. de la hidrazina correspondiente en 10 ml de EtOH, una vez disueltos, se añadieron; para el caso de **2a** y **2d**, 2 eq. de KOH, mientras que para el caso de **2b** y **2c**, se añadieron 1.4 ml de una solución de NaOH al 40% v/v. La reacción se dejó en agitación constante durante 24 h a reflujo de EtOH (90°C). Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se vertió en 100 ml de hielo y se realizaron lavados con agua, filtrando el sólido en un embudo Buchner.

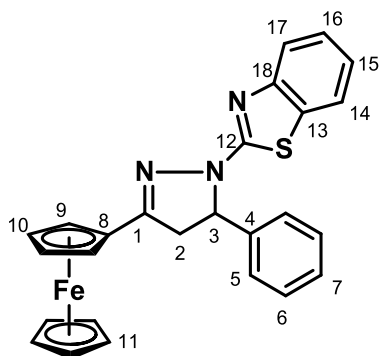
Para el tratamiento de reacción del compuesto **2a**, después de filtrar el precipitado, se realizaron lavados con hexano para retirar la chalcona. Después de los lavados con hexano, se obtuvo la pirazolina pura. Para las demás pirazolinas, el precipitado se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un sistema hexano:CH₂Cl₂ 1:1.

- Reacción bajo presión.

En un tubo de 5 ml se añaden 150 mg de chalcona con 1.1 eq. de la hidrazina correspondiente y 2 eq. de KOH. Se añaden 3 ml de EtOH y se cierra el sistema. El tubo se inserta en un equipo Anton Par Monowave 50 que provoca un aumento de presión dentro del sistema aumentando la temperatura. El sistema se mantiene a una presión de 4 bares y a una temperatura de 120°C. Transcurridos 20 min de reacción, el sistema se enfría y el tubo se retira.

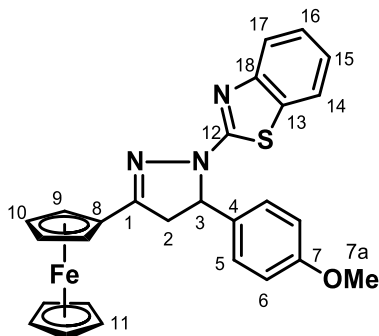
Una vez terminada la reacción, se realizaron lavados al sólido obtenido con EtOH frío. La mezcla resultante se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un sistema Hex:AcOEt 9:1.

1-benzotiazolil-3-ferrocenil-5-fenil-2-pirazolina. (2a)



Sólido naranja (80%). $C_{26}H_{20}FeN_3S$: 462.42 g/mol.⁶² p.f. 205°C **ATR-FTIR** ν_{max} (cm^{-1}): 3088 ($C_{ar}-H$), 3028 (C-H), 1656 (C=C), 1598 (C=N), 1539 (C=C), 1200 (N-C), 748 (C-S). **RMN-¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $C_{ar}-H$), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $C_{ar}-H$), 7.38 (d, $J = 4.2$ Hz, 4H, $C_{ar}-H$), 7.29 (m, 2H, $C_{ar}-H$), 7.08 (m, 1H, $C_{ar}-H$), 5.77 (dd, $J = 3.0, 3.3$ Hz, 1H, pirazolona-H), 4.74 (s, 1H, Cp), 4.56 (s, 1H, Cp), 4.40 (s, 2H, Cp), 4.10 (s, 5H, Cp), 3.87 (dd, $J = 12.0, 11.4$ Hz, 1H, pirazolona-H), 3.16 (dd, $J = 3.6, 3.3$ Hz, 1H, pirazolona-H). **RMN-¹³C** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ (ppm): 45.2, 62.9, 67.1, 67.7, 69.4, 70.3, 70.5, 75.2, 119.8, 120.7, 121.5, 125.5, 125.7, 127.7, 128.9, 131.6, 141.4, 152.7, 154.7, 163.2. **E.M. [FAB⁺] m/z (%ar)**: 463 (70) [M^+]; 398 (2) [M^+-Cp].

1-benzotiazolil-3-ferrocenil-5-(p-metoxifenil)-2-pirazolina. (2b)

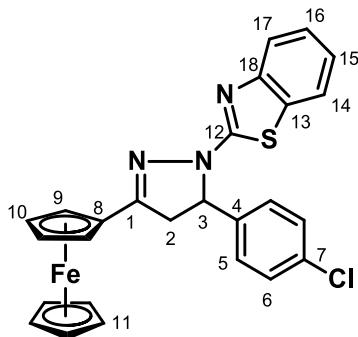


Sólido naranja claro (70%). $C_{27}H_{24}FeN_3OS$: 494.40 g/mol.⁶³ p.f. 209-210°C **ATR-FTIR** ν_{max} (cm^{-1}): 3057 ($C_{ar}-H$), 2958 (C-H), 1600 (C=N), 1538 (C=C); **RMN-¹H** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (ppm): 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, $C_{ar}-H$), 7.52 (d, $J = 9$ Hz, 1H, $C_{ar}-H$), 7.29-7.20 (m, 3H, $C_{ar}-H$), 7.08 (m, 1H, $C_{ar}-H$), 6.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H, $C_{ar}-H$), 5.72 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H, pirazolona-H), 4.77 (s, 1H, Cp), 4.60 (s, 1H, Cp), 4.44 (s, 2H, Cp), 4.15 (s, 5H, Cp), 3.84 (dd, $J = 16.8, 11.6$ Hz, 1H, pirazolona-H), 3.78 (s, 3H, $-OCH_3$), 3.15 (dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H, pirazolona-H). **RMN-¹³C** ($CDCl_3$, 75 MHz)

⁶² V. Zsoldos-Mády, O. Ozohanics, A. Csámpai, V. Kudar, D. Frigyes, P. Sohár. *J. Org. Chem.* **2009**, 694, 4185-4195

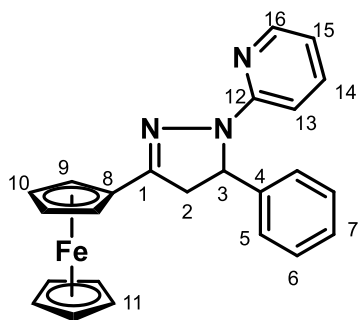
δ (ppm): 45.2, 55.2, 62.5, 67.2, 67.7, 69.4, 70.3, 70.4, 75.3, 114.2, 119.8, 120.6, 121.4, 125.5, 127.0, 131.6, 133.5, 152.8, 154.6, 159.1, 163.2. **E.M. [FAB⁺] m/z (%ar):** 493 (100) [M⁺]; 428 (5) [M⁺-Cp].

1- benzotiazolil-5-(*p*-clorofenil)-3-ferrocenil-2-pirazolina. (2c)



Sólido naranja oscuro (77%). C₂₆H₂₁ClFeN₃S: 498.04 g/mol.⁶³ **p.f.** 242-243°C **ATR-FTIR** $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3081 (C_{ar}-H), 2923 (C-H), 1599 (C=N), 1541 (C=C); **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 7.64 (d, J = 6 Hz, 1H, C_{ar}-H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H, C_{ar}-H), 7.31-7.24 (m, 5H, C_{ar}-H), 7.07 (m, 1H, C_{ar}-H), 5.73 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H, pirazolina-H), 4.72 (s, 1H, Cp), 4.59 (s, 1H, Cp), 4.42 (s, 2H, Cp), 4.12 (s, 5H, Cp), 3.88 (dd, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H, pirazolina-H), 3.13 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H, pirazolina-H). **RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm):** 45.1, 62.4, 67.2, 67.6, 69.4, 70.4, 70.5, 75.0, 119.8, 120.7, 121.6, 125.6, 127.2, 129.1, 131.6, 133.5, 140.0, 152.6, 154.6, 163.2. **E.M. [FAB⁺] m/z (%ar):** 497 (100) [M⁺]; 432 (1) [M⁺-Cp].

3- ferrocenil-5-fenil-1-(2-piridil)-2-pirazolina. (2d)



Sólido rojo (70%). C₂₄H₂₁FeN₃: 407.3 g/mol.⁶³ **p.f.** 180°C **ATR-FTIR** $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3090 (C_{ar}-H), 2920 (C-H), 1587 (C=N), 1558 (C=C); **RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):** 8.02 (dd, J = 3.0, 3.0 Hz, 1H, piridina-H), 7.47-7.44 (m, 1H, piridina-H), 7.35-7.20 (m, 5H, C_{ar}-H), 6.59 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H, piridina-H), 5.74 (dd, J = 6.0,

⁶³ V. Zsoldos-Mády, O. Ozohanics, A. Csámpai, V. Kudar, D. Frigyes, P. Sohár. *J. Org. Chem.* **2005**, 690, 4018-4026

3.0 Hz, 1H, pirazolina-H), 4.70 (s, 1H, Cp), 4.52 (s, 1H, Cp), 4.35 (s, 2H, Cp), 4.06 (s, 5H, Cp), 3.75 (dd, $J = 12.0, 12.0$ Hz, 1H, pirazolina-H), 3.03 (dd, $J = 3.0, 6.0$ Hz, 1H, pirazolina-H). **RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ (ppm):** 44.12, 61.10, 65.89, 66.72, 67.19, 69.25, 69.74, 69.90, 108.66, 113.75, 125.67, 127.11, 128.72, 136.97, 143.37, 147.86, 150.84, 155.54. **E.M. [FAB $^+$] m/z (%ar):** 407 (100) [M^+]; 342 (20) [$\text{M}^+\text{-Cp}$].

5.4. Pruebas de coordinación

Las pruebas de coordinación se realizaron bajo distintas condiciones de reacción, empleando en todos los casos atmósfera inerte. Para el caso de las reacciones que se llevaron a cabo bajo reflujo, se utilizó un termopar para controlar la temperatura y una parrilla de agitación y calentamiento.

Al llevar a cabo la reacción, primero se añadió la ferrocenil pirazolina al matraz de reacción, se adicionó el disolvente y comenzó la agitación. Una vez disuelta la pirazolina o transcurrido determinado tiempo, se añadió vía cánula el precursor metálico disuelto en el mismo disolvente. El tiempo de reacción varió para las distintas pruebas.

La gran parte de los tratamientos de reacción se realizaron filtrando la mezcla de reacción en un embudo Buchner al vacío. Al sólido se le realizaron lavados con CH_2Cl_2 .

5.5. Pruebas de hidrogenación por transferencia.

Las pruebas de hidrogenación se realizaron en un multireactor de carrusel de 6 posiciones, salvo las pruebas en donde la variable a estudiar era el tiempo de reacción. Estas reacciones se llevaron a cabo en un matraz de reacción de 100 ml de dos bocas. Las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte, cubriendo el matraz de reacción con papel aluminio para evitar el contacto con la luz.

Se añadieron al matraz de reacción la ferrocenil pirazolina, el precursor de rutenio, la base y el isopropanol. La mezcla de reacción se mantuvo durante el tiempo determinado (tiempo de inducción) en agitación constante y a reflujo de isopropanol (90°C). Una vez transcurrido el tiempo de inducción, la mezcla de reacción se dejó enfriar para añadir 1 eq. del sustrato elegido. La reacción de hidrogenación procedió durante el tiempo determinado a reflujo de *i*-PrOH (90°C).

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se evaporó el disolvente en un rota-vapor a presión reducida y con calentamiento. El crudo de reacción se purificó mediante una percolación en columna de alumina utilizando como sistema de elución, CH_2Cl_2 . El seguimiento y análisis del crudo de reacción se realizó mediante estudios de RMN ^1H .