



---

Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química

**“Ligantes ferrocénicos tipo (N,N) en la  
hidrogenación de cetonas mediada por  
rutenio.”**

Tesis que para obtener el título de  
Químico

Presenta:

Martín Miranda Hernández

Director de la tesis:

Dr. José Guadalupe López Cortés



Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2019



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:**           **Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**

**VOCAL:**               **Profesor: Itzel Guerrero Ríos**

**SECRETARIO:**       **Profesor: José Guadalupe López Cortés**

**1er. SUPLENTE:**      **Profesor: José Oscar Humberto Pérez Díaz**

**2° SUPLENTE:**       **Profesor: Martha Verónica Escárcega Bobadilla**

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM

**ASESOR DEL TEMA:**

**Dr. José Guadalupe López Cortés.**

---

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

**Dra. Elvia Patricia Sánchez Rodríguez**

---

**SUSTENTANTE:**

**Martín Miranda Hernández**

---

# *Agradecimientos*

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química

Al Instituto de Química por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo

Al proyecto del CONACYT CB285722 por los fondos otorgados.

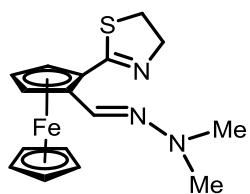
# Contenido

## Portada

Contenido.....	1
Índice de compuestos .....	3
Abreviaturas .....	8
Capítulo 1 <b>Introducción</b> .....	10
Capítulo 2 <b>Antecedentes</b> .....	14
2.1 Catalizador.....	14
2.1.1 El uso de ligantes como catalizadores.....	15
2.2 Hidrogenación .....	16
2.2.1 Antecedentes históricos.....	16
2.2.2 Hidrogenación de cetonas.....	18
2.2.2.A Adición directa de hidrógeno.....	18
2.2.2.B Isopropóxidos metálicos .....	19
2.2.2.C Hidruros metálicos.....	19
2.2.2.D Metales de transición .....	20
2.2.3 Hidrogenación por transferencia .....	21
2.2.4 Rutenio en la hidrogenación de cetonas.....	22
2.2.4.A Ligantes utilizados en hidrogenación de cetonas con rutenio .....	23
2.3 Ferroceno.....	26
2.4 Ferroceniltiazolinas.....	30
2.4.1 Tiazolinas .....	30
2.4.2 Síntesis de ferroceniltiazolinas .....	31
2.4.3 <i>Orto</i> -litiación de ferroceniltiazolinas.....	33
2.4 Ligantes ferrocénicos en hidrogenación de cetonas .....	34
2.5 Mecanismo de hidrogenación de cetonas con rutenio.....	36
2.5.1 Ruta del monohidruro.....	38
2.5.2 Ruta del dihidruro .....	39
2.5.3 Puntos clave .....	41
2.6 Aplicaciones de la hidrogenación catalítica por transferencia .....	41
Capítulo 3 <b>Objetivo e hipótesis</b> .....	44

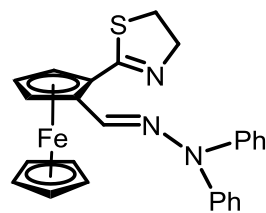
Capítulo 4	<b>Resultados y discusión</b> .....	46
4.1	Caracterización de ligantes .....	46
4.2	Caracterización de reactivo y producto.....	49
4.3	Caracterización del complejo metálico .....	53
4.4	Calentamiento a reflujo .....	60
4.4.1	Optimización de condiciones de reacción .....	60
4.5	Calentamiento en tubo sellado .....	65
4.5.1	Optimización de condiciones .....	67
4.5.2	Barrido de sustratos .....	68
4.6	Mecanismo de hidrogenación.....	81
Capítulo 5	<b>Conclusiones</b> .....	84
Capítulo 6	<b>Sección experimental</b> .....	86
	Materiales y equipos .....	86
	Metodología.....	87
	Caracterización de compuestos.....	90
	Tabla de desplazamientos de los protones usados como referencia en el sustrato y en el producto .....	93
Capítulo 7	<b>Bibliografía.</b> .....	98

## Índice de compuestos



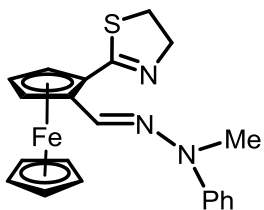
(1)

2-(2-((N,N-dimetilhidrazono)metil)ferrocenil)-  
2-tiazolina



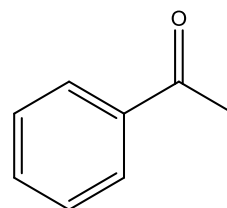
(2)

2-(2-((N,N-difenilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-  
tiazolina



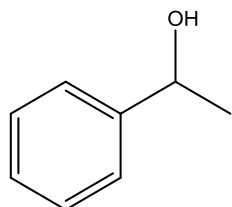
(3)

2-(2-((N-metil,N-  
fenilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina



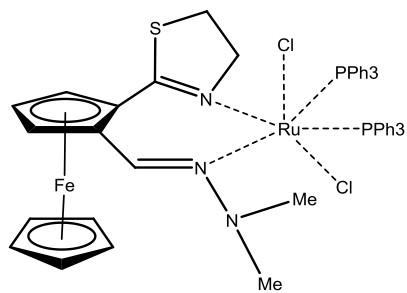
(4)

Acetofenona



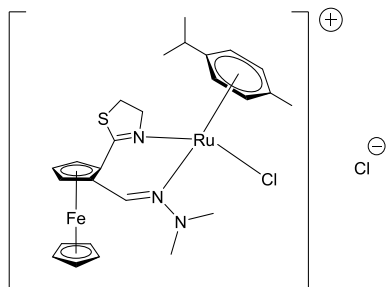
(5)

1-feniletanol

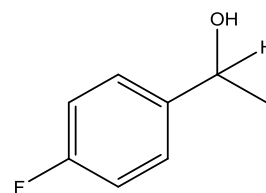


(6)

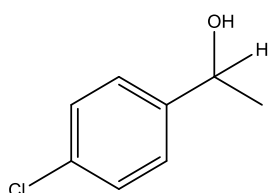
$\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\text{TzMM})$



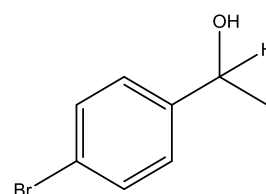
(7)  
[Ru(Cl)(p-cym)(TzMM)]Cl



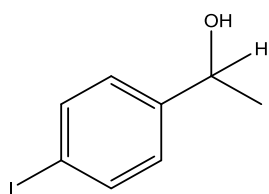
(8)  
1-(4-fluorofenil)etanol



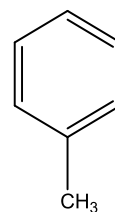
(9)  
1-(4-clorofenil)etanol



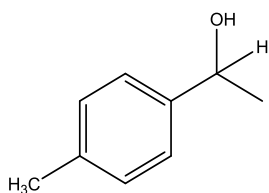
(10)  
1-(4-bromofenil)etanol



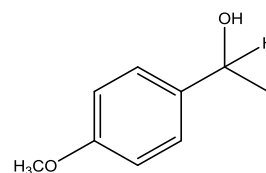
(11)  
1-(4-yodofenil)etanol



(12)  
Tolueno

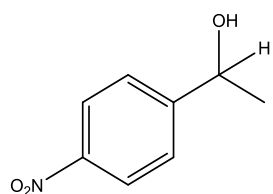


(13)  
1-(4-metilfenil)etanol

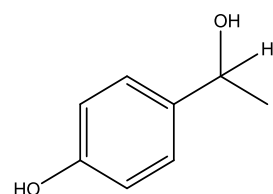


(14)  
1-(4-metoxifenil)etanol

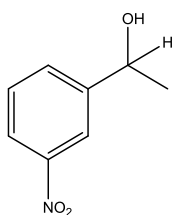




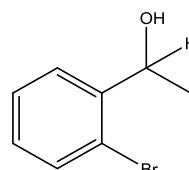
(15)  
1-(4-nitrofenil)etanol



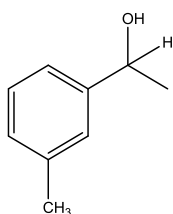
(16)  
1-(4-hidroksilfenil)etanol



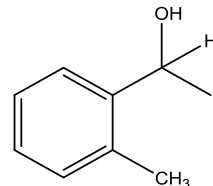
(17)  
1-(3-nitrofenil)etanol



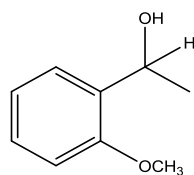
(18)  
1-(2-bromofenil)etanol



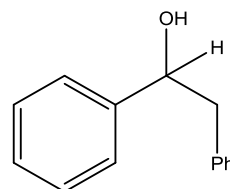
(19)  
1-(3-metilfenil)etanol



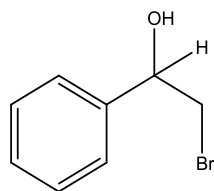
(20)  
1-(2-metilfenil)etanol



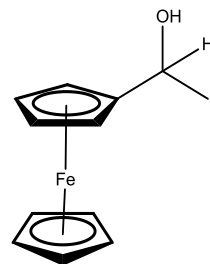
(21)  
1-(2-metoksifenil)etanol



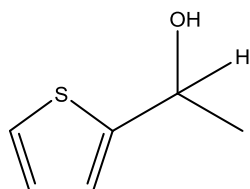
(22)  
1,2-difeniletanol



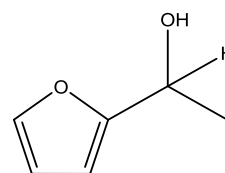
(23)  
2-bromo-1-feniletanol



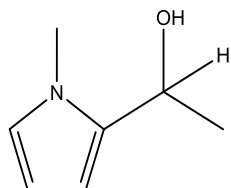
(24)  
1-ferroceniletanol



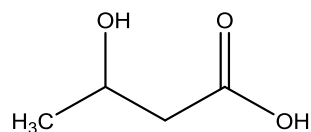
(25)  
1-(tiofen-2-il)etanol



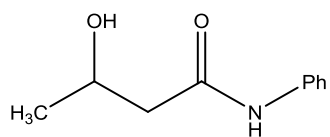
(26)  
1-(furan-2-il)etanol



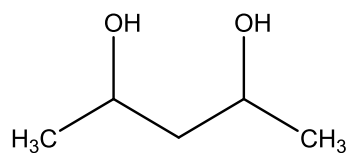
(27)  
2-(2-hidroxietil)-N-metil-1H-pirrol



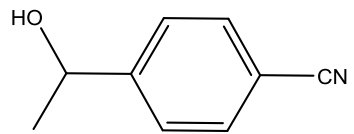
(28)  
Ácido 3-hidroxibutanoico



(29)  
3-hidroxi-N-fenilbutanamida



(30)  
2,4-pentanodiol



(31)  
1-(4-cianofenil)etanol

## Abreviaturas

BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BTMA	3,5-Bistrifluorometilacetofenona
BTMP	1-[3,5-Bistrifluorometilfenil]etanol
CBS	Reducción de Corey-Bakshi-Shibata
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
Cp	Ciclopentadienilo
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
δ	Desplazamiento químico (ppm)
DMF	N,N-dimetilformamida
DMG	Grupo director de metalación
ee	Exceso enantiomérico
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>i</i> -PrOK	Isopropóxido de potasio
<i>IR</i>	Espectroscopia de absorción infrarroja
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
MEOH	Metanol
MHz	Megahertzios
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
<i>m/z</i>	Relación masa carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico

RL	Reactivo de Lawesson
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
T.A	Temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOK	<i>ter</i> -Butóxido de potasio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
t preact	Tiempo de preactivación
t reacción	Tiempo de reacción

## Capítulo 1      Introducción

En la actualidad la catálisis se ha convertido en una herramienta clave en las síntesis y producción a nivel laboratorio e industrial, sin el uso de compuestos catalíticos, el proceso de síntesis convencional sería lento, poco eficiente, con reacciones secundarias, bajo condiciones extremas o simplemente, el proceso sería inaccesible.

Existen diversas clasificaciones de catálisis por ejemplo:

- Catálisis ácido-base.
- Electrocatalisis.
- Fotocatalisis.
- Catálisis redox.
- Catálisis soportada.
- Catálisis bifásica.
- Catálisis enzimática.
- Catálisis metalodendrítica.
- Catálisis heterogénea.
- Catálisis homogénea, la cual se aborda en este texto.

En la catálisis homogénea todos los sustratos, el catalizador y el disolvente se encuentran en la misma fase, esta metodología permite mejorar la eficiencia y la quimio-, regio- y estereoselectividad del catalizador.<sup>(1)</sup>

Las reacciones catalizadas por metales de transición han brindado una amplia gama de opciones, aplicables en la síntesis de compuestos orgánicos, como productos naturales, polímeros o compuestos con actividad biológica.

A pesar de que en años recientes ha habido un aumento en la utilización de procesos catalíticos homogéneos en la industria, la mayoría de los productos se obtienen por catálisis heterogénea, el uso de la catálisis homogénea es prácticamente exclusivo de la industria farmacéutica.

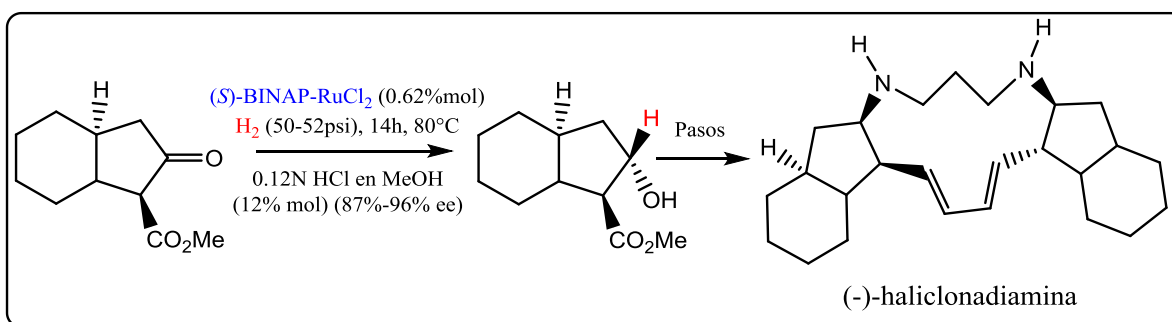
Un ejemplo de catálisis homogénea es la hidrogenación mediante complejos metálicos, generalmente de Ru, Ir, Fe. En este rubro, la búsqueda de métodos de

hidrogenación más amigables con el ambiente, más rápidos, en condiciones suaves y menos peligrosas ha llevado al uso de complejos metálicos de transición, evitando el uso de hidrógeno molecular a presiones y temperaturas más altas que las ambientales, lo cual conlleva un gran riesgo por la inflamabilidad del hidrógeno gas. En la industria farmacéutica la hidrogenación es utilizada para la producción de cilazapril, levofloxacina y en menor cantidad, (S)-naproxeno.<sup>(2)</sup>

Se puede aumentar la eficiencia y/o enantioselectividad de la hidrogenación catalizada por centros metálicos modificando las condiciones de reacción, tales como el uso de un ligante unido al centro metálico y la estructura del mismo ligante, las proporciones del sistema catalítico, la temperatura de reacción y la presión. Para las variaciones de presión y temperatura se puede utilizar una herramienta de gran alcance como es el reactor tubo sellado, que ayuda a regular temperatura y presión de un gas generado o que se quiera agregar al medio de reacción. Esto brinda la oportunidad de desarrollar novedosas metodologías de síntesis basadas en las ya conocidas, así como la posibilidad de sintetizar nuevos compuestos.

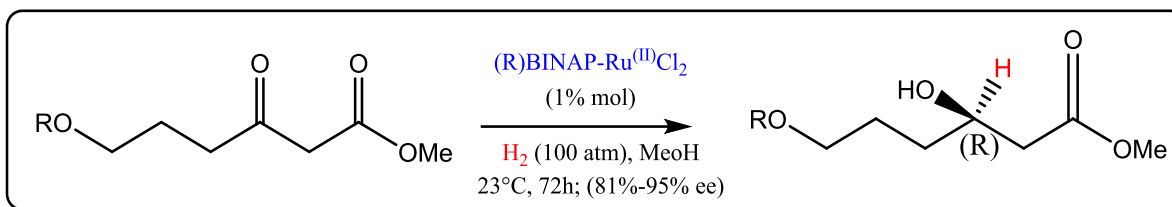
El estudio de la hidrogenación de cetonas tiene una amplia gama de aplicaciones, ya que las conversiones suelen ser elevadas, tal es el caso de la acetofenona.<sup>(3)</sup>

La hidrogenación por transferencia se ha utilizado en la síntesis de productos naturales o fármacos como se ilustra en los **Esquemas 1,2 y 3**.<sup>(4)</sup> Por ejemplo, en uno de los pasos de la síntesis de la (-)-haliclonadamina, un alcaloide aislado de una esponja marina, se aplica la hidrogenación mediada con rutenio y el ligante BINAP (**Esquema 1**).



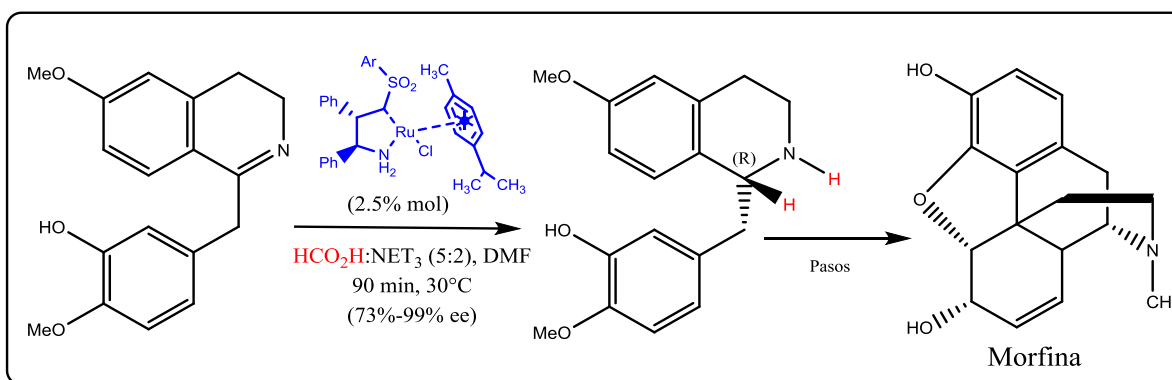
Esquema 1. Síntesis de (-)-haliclonadamina.

También se empleó esta reacción catalítica en un paso de la síntesis de un fragmento de espongistatina, una lactona que actúa como potente y específico inhibidor de 20 líneas de cáncer humano (**Esquema 2**).



*Esquema 2. Paso de síntesis de un fragmento de espongistatina*

Un ejemplo más es la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, que son importantes intermediarios en la síntesis de morfina, donde se realiza la hidrogenación con un complejo quiral de rutenio unido a la estructura  $\eta^6$ -cimeno donde se utiliza ácido fórmico como fuente de hidrógeno (**Esquema 3**).



*Esquema 3. Síntesis de 1, 2, 3, 4 tetrahidroisoquinolinas.*

En la literatura no existen ligantes ferrocénicos 1,2-disustituidos (N,N) con un esqueleto de ferroceniltiazolina, por ello la existencia de un ligante con fragmento de hidrazona puede ser estudiada para futuras aplicaciones en hidrogenación.

Por estas razones, nuestro grupo de investigación está interesado en la evaluación de un conjunto de ferroceniltiazolinas con un fragmento de hidrazona como ligantes en la reacción catalítica de hidrogenación de cetonas por transferencia de hidrógeno, en la que, basándose en las características de productos y valores de conversión, sea posible atribuir la actividad, eficiencia y selectividad a los ligantes a utilizar.

En el presente trabajo se describe el estudio de la hidrogenación de cetonas, usando sistemas catalíticos con diferentes ligantes para un mismo sustrato. Se optimizan las condiciones de reacción modificando las variables tiempo, temperatura, tipo de



calentamiento (reflujo o reactor tubo sellado de acero), base y concentración de metal, ligante y fuente de hidrógeno. Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, se emplean diferentes sustratos con el objetivo de observar el comportamiento del sistema catalítico en sustratos con distintos efectos estéricos y electrónicos. Se evalúa la selectividad de la reacción con respecto a otros compuestos carbonílicos. Se compara la conversión en la hidrogenación empleando el ligante con fragmento ferroceniltiazolina con diferentes sustituyentes y con otros ligantes comerciales. Así mismo se comprueba la participación del ligante en la catálisis y se deduce la estructura del complejo metálico activo.

## Capítulo 2      Antecedentes

### 2.1 Catalizador

La primera referencia sobre el uso de un catalizador inorgánico data de 1552 cuando Valerius Cordus utilizó ácido sulfúrico para catalizar la conversión de alcohol a éter, pero no sería hasta 1606 cuando Andreas Libavious en su libro “alchymia” ocupó el término “catálisis” por primera vez. Sin embargo, fue hasta 1835 que Berzelius nombró la catálisis como un fenómeno en el que una sustancia en pequeña cantidad y que es ajena a los sustratos llamada catalizador incrementa la rapidez de la reacción sin que este se consuma.<sup>(5)</sup>

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) propone que un catalizador es “una sustancia que incrementa la velocidad de una reacción sin modificar el cambio general de la energía estándar de Gibbs en la reacción”.<sup>(6)</sup>

La velocidad de la reacción aumenta debido a que la transformación inicia en el momento en que sustratos y catalizador interaccionan, tras lo cual ocurre una interacción entre ellos para dar un producto, el cual se separa del catalizador y este realiza la misma acción con otro grupo de sustratos libres. El catalizador en ningún momento de la reacción se descompone o deja de ser un intermediario entre sustratos y productos, por lo que la reacción se repite en varias ocasiones formando un ciclo catalítico.

Es importante mencionar que un catalizador no cambia la termodinámica de una reacción, por lo tanto, no puede lograr que una reacción termodinámicamente impedida se produzca. Por otro lado, un catalizador sí cambia la cinética de la reacción. Para que la reacción ocurra sin catalizador es necesario superar una energía de activación; cuando el catalizador interviene, esta energía de activación desciende considerablemente, ya que disminuye la energía de los estados de transición de la reacción.

Existe una amplia variedad de reacciones catalíticas, la forma más sencilla de clasificarlas es por la cantidad de fases presentes durante la reacción, dividiéndolas en dos grandes grupos: homogéneas y heterogéneas.

El uso de catalizadores homogéneos tiene ventajas con respecto a los heterogéneos, las principales son:

- Tienen una mejor selectividad al tener control sobre la estructura del catalizador.
- Una mayor actividad del catalizador porque todos los átomos son activos y no sólo los de la superficie.
- Pueden ser estudiados fácilmente determinando intermediarios por métodos espectroscópicos.
- No se restringe a una sola fase (líquido-gas) por lo que la transferencia de calor sólo tiene por límite la temperatura de descomposición del complejo activo siempre y cuando tenga una agitación adecuada.
- Usualmente las reacciones son a menos de 200°C a diferencia de la catálisis heterogénea que supera los 200°C.

Sin embargo el uso de catalizadores homogéneos trae consigo algunas desventajas:

- Una vida limitada en comparación con los heterogéneos que pueden llegar a ser activos durante meses o años.
- La posibilidad de corrosión en reactores.
- Mayor dificultad en la separación de los productos.

A nivel industrial se utilizan en mayor cantidad los catalizadores heterogéneos principalmente por su bajo costo y su vida útil.<sup>(7)</sup>

### 2.1.1 El uso de ligantes como catalizadores

En reacciones catalíticas un agente catalizador puede ser de distinta naturaleza como una enzima, un ácido, una base, un fotón, un flujo de electrones, un electrodo metálico o un ion metálico.

En el caso particular en el que el agente catalizador sea un ion metálico en disolución, es posible adicionar ligantes con características estéricas y electrónicas variadas, que se coordinen al metal mediante átomos donadores. Estos ligantes pueden ser monodentados, tridentados, etc. todo en función de cuantos átomos

donadores se puedan coordinar al centro metálico. Estas propiedades intervienen directamente en los parámetros catalíticos de la reacción.<sup>(8)</sup>

Los ligantes bidentados favorecen la conservación del ambiente estereoquímico durante una reacción al impedir una libre rotación de los enlaces que lo unen al metal. En este sentido, los ligantes bidentados han tenido un gran éxito por sus aplicaciones en catálisis. La representación de un ligante bidentado se observa en la **Figura 1**.<sup>(9)</sup>

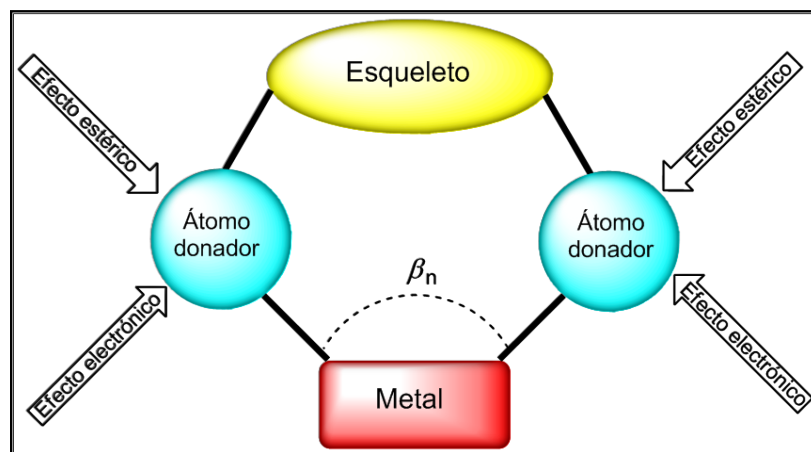


Figura 1. Ligante bidentado coordinado a un centro metálico.

## 2.2 Hidrogenación

La hidrogenación es el resultado de la adición de átomos de hidrógeno a compuestos insaturados como aldehídos<sup>(10)</sup>, alquenos<sup>(11)</sup>, alquinos<sup>(12)</sup>, azometinos<sup>(13)</sup>, nitrilos<sup>(14)</sup>, cetonas<sup>(15)</sup>, cetoésteres<sup>(16)</sup>, enamidas<sup>(17)</sup>, etc. La hidrogenación debe ocurrir sin el rompimiento de enlaces.

### 2.2.1 Antecedentes históricos

La reacción de hidrogenación fue descubierta por el químico francés Paul Sabatier en 1897 cuando observó que la presencia de trazas de níquel u otro metal en el seno de reacción permitía la adición de hidrógeno a compuestos orgánicos en fase gaseosa. Por este descubrimiento se le conoce como el padre de la hidrogenación.<sup>(18)</sup>

Los primeros estudios en hidrogenación fueron hechos en su mayoría en etileno, acetileno y posteriormente en aceites insaturados. Uno de los primeros métodos de hidrogenación de aceites fue patentado en 1902 y 1903 por Wilhelm Norman y

consistía en la adición de hidrógeno molecular a aceites líquidos, proceso que ocurría a temperaturas mayores a 150°C y presiones superiores a 5 bar.<sup>(19)</sup> Durante 1907, en Inglaterra fue construida la primera planta de hidrogenación de aceites y grasas. En 1911, gracias a que Procter & Gamble adquirieron los derechos de patente de Norman, se comenzó el desarrollo e investigación de la hidrogenación, permitiendo a otras empresas la libre experimentación del proceso. Durante 1917, Hurf, Moore, Richter y Van Arsdel informaron condiciones óptimas de hidrogenación de aceites de algodón y concluyeron que hay una significativa diferencia en el rendimiento en función del porcentaje y tipo de catalizador; también observaron que en ausencia de catalizador la reacción se tiene que efectuar a temperaturas mayores que la ambiental<sup>(20)</sup> y a una presión mayor que la atmosférica.<sup>(19)</sup>

La hidrogenación a una escala industrial tomó significativa importancia a partir de 1910, cuando se comercializó el proceso de Haber-Bosch, con el que se hidrogena N<sub>2</sub> con catalizadores metálicos para obtener NH<sub>3</sub>, proceso que es utilizado en distintos rubros como la agricultura y los explosivos. Desde entonces, la hidrogenación ha sido un campo de estudio importante debido a su impacto industrial y económico.

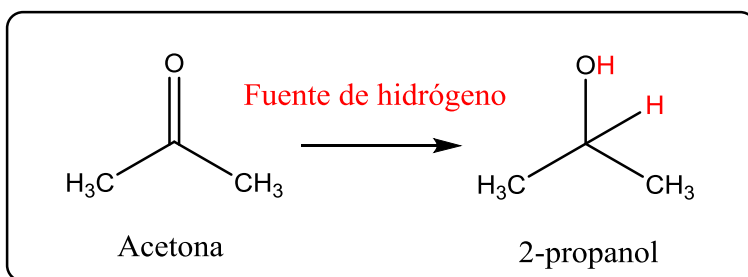
A principios de 1925, Fisher y Tropsch<sup>(21)</sup> investigaron la reacción entre CO y H<sub>2</sub> gaseosos para formar metano en presencia de metales del grupo VIII, IX y X, observando el orden de actividad siguiente, Ru > Ir > Rh > Os > Pt > Pd.

En años posteriores se investiga la actividad catalítica de centros metálicos en la hidrogenación como el estudio de Akabori en 1956, en el que trabaja hidrogenaciones con centros activos de paladio,<sup>(22)</sup> y años después se investigan otros metales como iridio, rodio, cobalto y rutenio. Se observan altas conversiones con todos ellos y se descubre que la actividad catalítica depende del sustrato a reducir.<sup>(23)</sup>

La hidrogenación con precursores de Rh fue la primera en desarrollarse a profundidad con los trabajos de Knowell,<sup>(24)</sup> para posteriormente ser investigado por Kagan y Noyori.<sup>(25)</sup>

## 2.2.2 Hidrogenación de cetonas

El proceso de hidrogenación de cetonas consiste en la adición de hidrógeno a una cetona, la cual es un compuesto orgánico que posee un grupo funcional carbonilo unido a dos átomos de carbono. La reacción de hidrogenación de cetonas se presenta en el **Esquema 4**, donde se muestra la transformación de acetona un compuesto carbonílico a 2-propanol, un alcohol. Y se observa que con una fuente de hidrógeno que puede ser hidrógeno gas, un alcohol, u otro compuesto donador de hidrógeno, es posible saturar el enlace con hidrógeno hasta obtener un alcohol secundario.



La hidrogenación de cetonas para la obtención de alcoholes secundarios ha sido un importante paso en los procesos de química fina para la elaboración fármacos, agroquímicos, feromonas, fungicidas, sabores y fragancias.<sup>(26), (27)</sup>

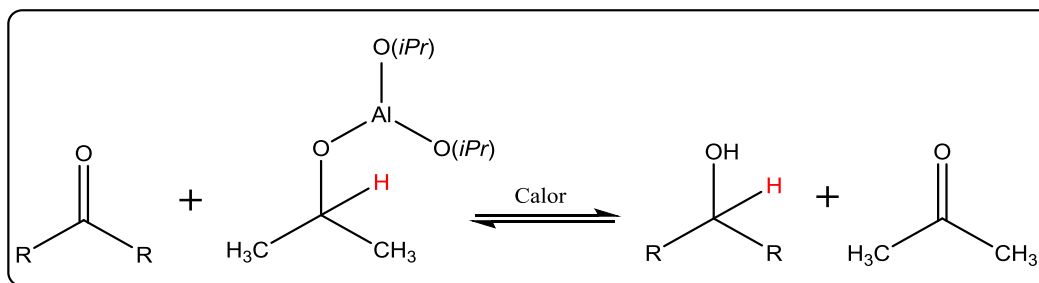
### 2.2.2.A Adición directa de hidrógeno

Las cetonas se pueden hidrogenar por una enorme variedad de caminos, la forma primigenia es por la adición directa de H<sub>2</sub>, la cual puede tener diferentes eficiencias de reacción en función del sustrato o del valor de la presión al que se someta el sistema, pero por lo general se ha observado que a mayor presión de H<sub>2</sub> es posible incrementar la eficiencia de la reacción.<sup>(28)</sup> También la temperatura es una variable a tomar en cuenta, ya que en la mayoría de los casos, al elevar la temperatura la eficiencia se incrementa.

### 2.2.2.B Isopropóxidos metálicos

Otra forma de hidrogenar cetonas es con el uso de isopropóxidos metálicos, llamada reducción MPV (Meerwein-Pondorf-Verley) ocurre a cantidades equimolares de sustrato y reductor, que pueden ser isopropóxidos metálicos de samario o aluminio produciendo un intercambio de hidrógeno entre cetona y agente reductor,<sup>(29)</sup> aunque algunas desventajas de esta clase de reacción son:

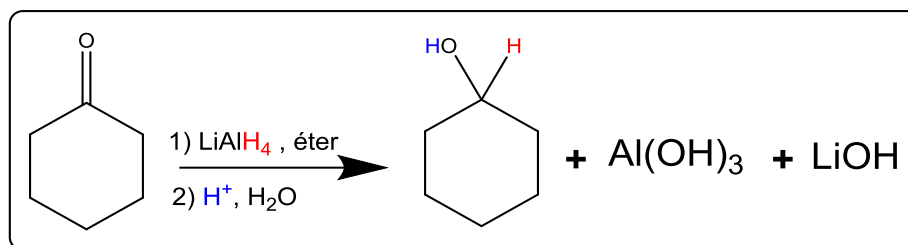
- Alto costo por la equimolaridad de la reacción, lo cual hace que requiera grandes cantidades de reductor acarreado un costo de producción elevado.
- Baja eficiencia, ya que, como se observa en el **Esquema 5**, la reacción es reversible y si no se tienen las condiciones adecuadas, el rendimiento de la reacción disminuirá.
- Baja economía atómica, dado que uno de los productos de reacción puede no ser de interés, lo cual trae consigo problemas de almacenaje o desecho, si la reacción es llevada a escala industrial.



*Esquema 5. Hidrogenación de cetonas con isopropóxidos metálicos.*

### 2.2.2.C Hidruros metálicos

Es posible realizar la hidrogenación de cetonas por medio de hidruros metálicos de boro o aluminio, como el  $\text{NaBH}_4$ ,<sup>(30)</sup> el  $\text{LiAlH}_4$ ,<sup>(31)</sup> o la opción estereoselectiva con oxazaborolidina,<sup>(32)</sup> usados por lo general para reducir otros compuestos saturados como ésteres, ácidos carboxílicos, amidas, y grupos alquinos. Aunque este método también tiene el inconveniente de un costo elevado a nivel industrial y una escasa economía atómica como se muestra en el **Esquema 6**.

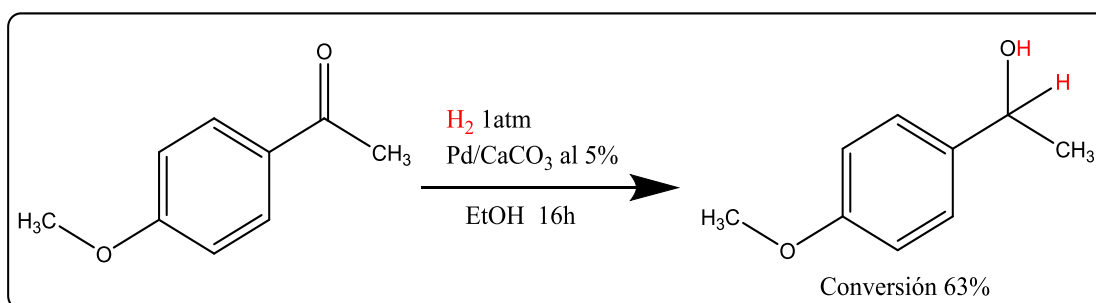


Esquema 6. Hidrogenación de cetonas con hidruro de litio y aluminio.

### 2.2.2.D Metales de transición

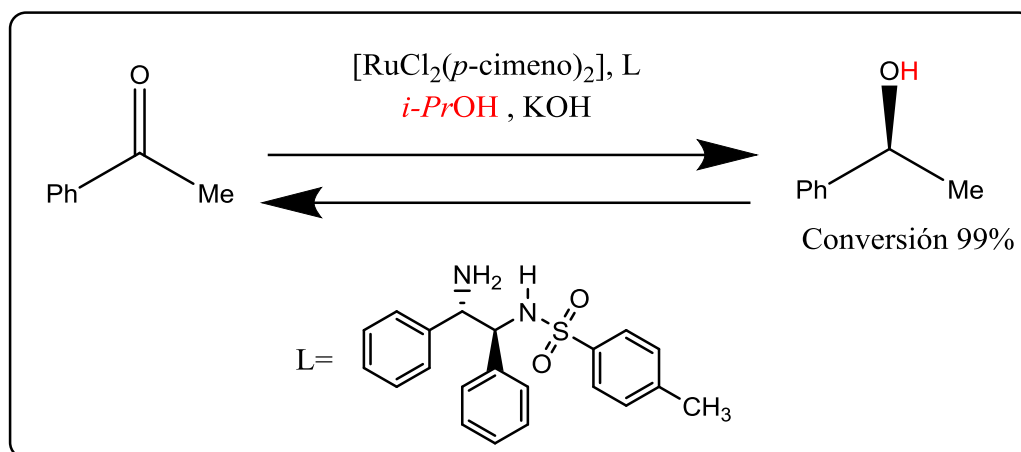
Una variante adicional en la hidrogenación de cetonas es aquella en la que se utilizan metales de transición como catalizadores de reacción por lo general iridio, rodio o rutenio. El uso de estos metales puede evitar la adición directa de  $\text{H}_2$  al requerir solamente un donador de hidruro, como el ácido fórmico o el isopropanol, que actúa como agente reductor. Sin embargo se pueden utilizar ambos métodos, utilizando metales de transición e hidrógeno gaseoso al mismo tiempo.

En los **Esquemas 7 y 8** se presentan dos casos para demostrar la versatilidad del uso metales de transición. En el primero se puede ver al hidrógeno gas como fuente de hidrógeno usado a presión atmosférica para fomentar la reacción, todo mediado por Pd soportado <sup>(33)</sup> y en el segundo, el rutenio forma un compuesto de coordinación que realiza la hidrogenación en presencia de isopropanol como fuente de hidrógeno además concluye que esta reacción consiste en un equilibrio continuo reversible entre las cetonas y alcoholes formados. <sup>(34)</sup>



Esquema 7. Hidrogenación de cetonas utilizando hidrógeno gas.





Esquema 8. Hidrogenación de cetonas utilizando compuestos de coordinación con distintas fuentes de hidrógeno.

### 2.2.3 Hidrogenación por transferencia

El proceso que ocurre cuando el isopropanol cede un átomo de hidrógeno a la cetona, como se muestra en el **Esquema 8**, es llamado hidrogenación por transferencia de hidrógeno y fue descubierto a principios del siglo XX, cuando se observó que en presencia de ciertos catalizadores algunos alcoholes perdían hidrógeno, y en otras reacciones con condiciones similares algunos compuestos eran hidrogenados, por lo tanto se estudió la forma de combinar ambos procesos, aprovechando el hidrógeno liberado en un proceso para sustituir el requerido en la segunda reacción.

Esta reacción de transferencia fue utilizada para hidrogenar una amplia variedad de compuestos insaturados. El uso de un donante de hidruro en lugar de hidrógeno molecular tiene ventajas, tales como evitar los riesgos inherentes en el manejo de gases inflamables o las limitaciones acarreadas por el uso de recipientes a altas presiones u otros equipos de alto costo.

En el caso específico de las cetonas, la primera hidrogenación por transferencia fue hecha por Padó y Forestu en 1914.<sup>(35)</sup>

El proceso de transferencia en la hidrogenación de cetonas fue investigado y aplicado en catalizadores de metales de transición tales como níquel, paladio, rodio y rutenio. De igual forma, se observó que en algunos casos es posible utilizar alguna base

fuerte como auxiliar y promotor en la eficiencia de la hidrogenación.<sup>(36)</sup> La primera investigación para conocer con más profundidad el fenómeno, fue realizada por Newham en 1963 cuando utilizó un alcohol deuterado en la hidrogenación por transferencia, demostrando que el protón causante de la hidrogenación provenía del alcohol en el medio ya que ocurría una transferencia de deuterio.<sup>(37)</sup> En años recientes Chakraborty retoma y complementa las investigaciones antes realizadas por Newham utilizando una amplia variedad de catalizadores y demostrando que todas las transferencias de hidrógeno ocurren entre el alcohol hacia la cetona, y que el hidrógeno puede provenir del enlace OH o del CH alfa al alcohol, todo dependerá del mecanismo. A la fecha, los mecanismos reportados en la literatura, son sólo propuestas ya que aún no se conoce con precisión y detalle el mecanismo que se lleva a cabo en esta reacción.<sup>(38)</sup>

#### 2.2.4 Rutenio en la hidrogenación de cetonas

Aunque en sus inicios la hidrogenación fue estudiada y desarrollada utilizando compuestos de rodio, en años recientes se han usado precursores de rutenio, pues se ha observado y reportado que los compuestos de Ru(II) son más activos que los de Rh(I),<sup>(39)</sup> además de que el valor económico del rodio es superior al del rutenio, por lo que el costo del proceso catalítico puede disminuir considerablemente.

En un principio el rutenio había tenido un amplio uso en la producción de alcoholes y grasas mediante la hidrogenación de monóxido de carbono, dióxido de carbono, ácidos carboxílicos, alquenos y anillos aromáticos nitrogenados, no fue hasta 1957 cuando Gilman y Cohn utilizaron rutenio soportado en carbono para hidrogenar cetonas.<sup>(40)</sup> Este método de hidrogenación se siguió usando durante décadas para la hidrogenación de fructosa y glucosa.<sup>(41)</sup>

Durante los años 60s y 70s, el desarrollo de nuevas sales y compuestos de rutenio permitió ampliar el uso de este metal en la química fina e industrial.<sup>(42)</sup> Un ejemplo es la patente otorgada en 1969 a Shell Oil Co. para el uso de compuestos de rutenio en la hidrogenación de cetonas.<sup>(43)</sup> Y posteriormente durante 1974, es realizada la

primera hidrogenación homogénea de cetonas con un complejo de rutenio mediante transferencia de hidrógeno usando un alcohol como fuente de hidrógeno.<sup>(44)</sup>

En 1979, Sánchez y Ochoa sintetizan un grupo de complejos de rutenio con trifenilfosfina capaces de hidrogenar cetonas en presencia de hidrógeno gaseoso y sin disolvente, obteniendo buenos valores de conversión.<sup>(45)</sup> Para 1981 se prepara un complejo, aniónico de rutenio que también es capaz de catalizar hidrogenación de cetonas.<sup>(45)</sup>

La investigación, desarrollo y versatilidad del rutenio para coordinarse con una amplia gama de átomos donadores como hidrógeno, oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo lleva a Noyori en 1987 a optimizar el uso del rutenio, consiguiendo obtener una muy alta eficiencia en hidrogenaciones asimétricas usando ligantes quirales de fósforo llamados BINAP.<sup>(47)</sup> Desde entonces, dado el creciente interés en el uso de metales con menor costo, el estudio en hidrogenaciones se ha enfocado en complejos de rutenio activos en la catálisis asimétrica de cetonas.<sup>(38)</sup>

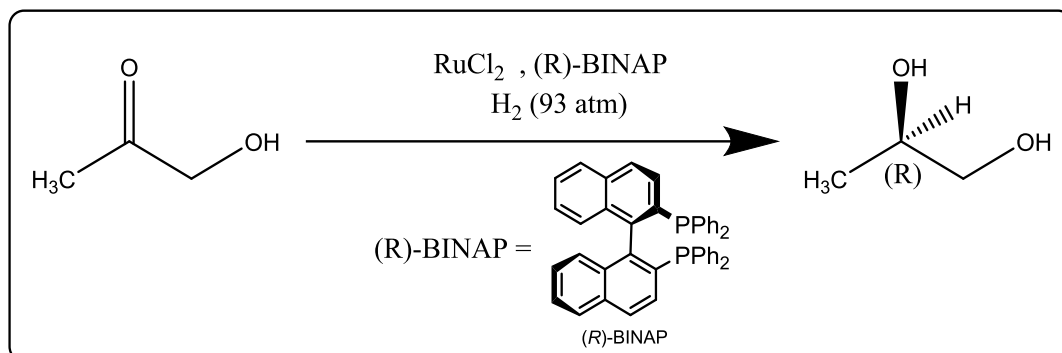
Hashiguchi realiza la hidrogenación de acetofenona con rutenio en presencia de isopropanol como donador de hidruro, una base (KOH) y un ligante.<sup>(34)</sup> Sin embargo, con el paso de los años, la hidrogenación de cetonas se ha diversificado utilizando ligantes quirales y no quirales, distintas bases o usando alcoholes, glicoles, aldehídos, amidas, éteres, aminas, ácidos carboxílicos o hidrocarburos aromáticos como disolvente y donador de hidruro.

#### *2.2.4.A Ligantes utilizados en hidrogenación de cetonas con rutenio*

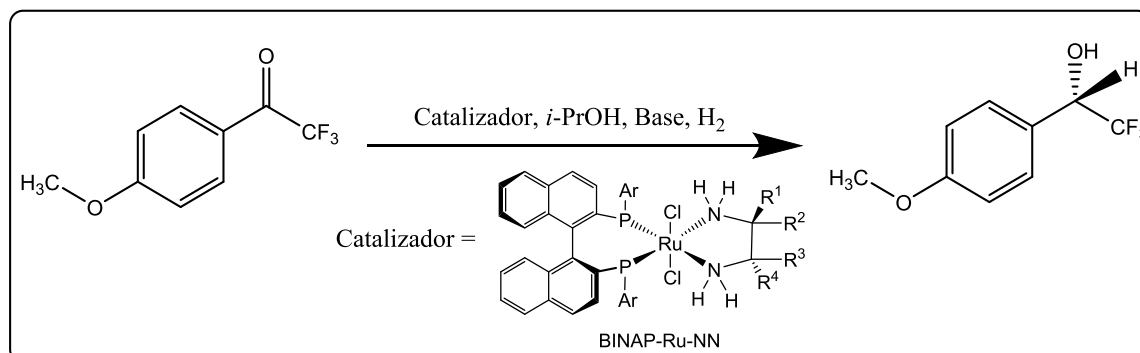
Dentro de la amplia gama de ligantes utilizados en hidrogenación, los más conocidos son los ligantes BINAP y sus derivados,<sup>(48)</sup> los cuales tienen fósforo como átomo donador. Su aplicación, la cual se muestra en el **Esquema 9**, se limita a cetonas alfa-sustituidas con grupos hidroxilo. Con el propósito de poder hidrogenar una mayor variedad de cetonas, en conjunto con el BINAP se han adicionado ligantes con átomo de nitrógeno como donador,<sup>(49)</sup> tal como se muestra en el **Esquema 10**, este complejo fue sintetizado por Noyori y es uno de los más importantes para la hidrogenación por transferencia. Así mismo una amplia variedad de ligantes con

nitrógeno, oxígeno, azufre y anillos aromáticos han sido investigados, algunos ejemplos se muestran en la **Figura 2**.<sup>(50)</sup>

Por otro lado, el BINAP tiene una base de binaftaleno, que tiene similitudes estructurales con el espirobiindano y el ferroceno (**Figura 3**). Estas estructuras tienen un esqueleto rígido y libre de giros, por lo que son frecuentemente usados en el diseño y síntesis de ligandos, resultando en una amplia variedad al usar P, N, O, S y combinaciones de estos átomos donadores en la hidrogenación de cetonas.<sup>(51)</sup>



Esquema 9. Aplicación del BINAP en la hidrogenación de cetonas.



Esquema 10. Uso de complejo BINAP-diamina-Ru en la hidrogenación del 4-(trifluoroacetil)anisol.

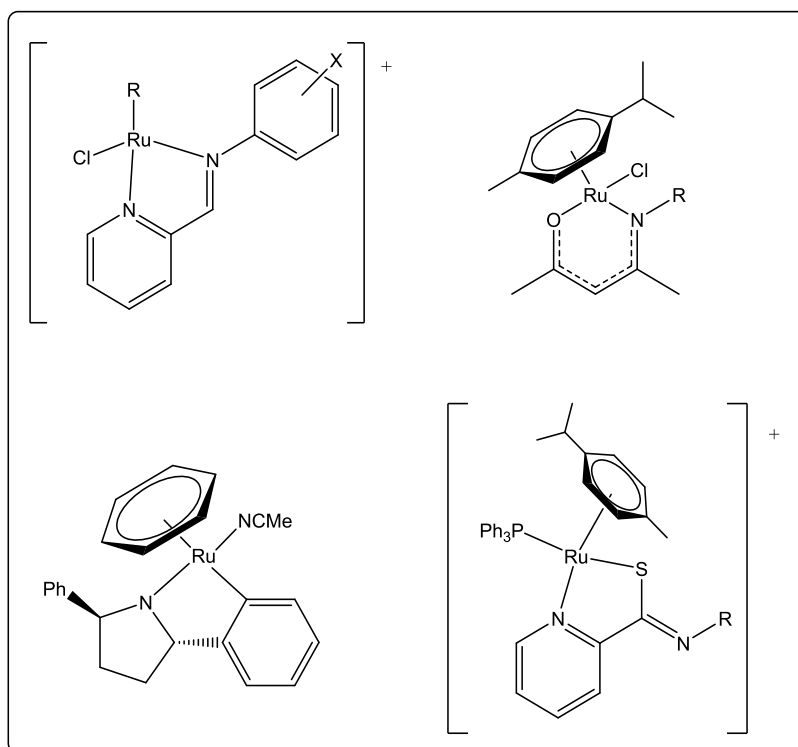


Figura 2. Variedad de átomos donadores en ligandos empleados en catálisis de cetonas mediadas por rutenio.

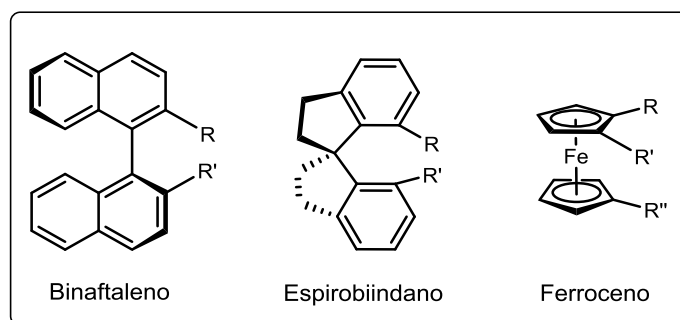


Figura 3. Similitudes en esqueletos estructurales de ligandos.

En este contexto, los ligandos bidentados ferrocénicos han adquirido relevancia en las últimas décadas, debido a sus propiedades químicas, electrónicas y la gran variedad de métodos para funcionalizar el esqueleto de ferroceno.<sup>(51)</sup> Los sustituyentes para funcionalizar ferroceno también son diversos, así que se están estudiando en diversos proyectos en numerosos grupos de investigación.

## 2.3 Ferroceno

Desde su descubrimiento en 1951 por Kealy, Pauson y Miller,<sup>(52)</sup> el ferroceno y sus derivados han adquirido interés creciente por sus propiedades estructurales. El ferroceno es susceptible a reacciones de sustitución electrofílica aromática como Friedel-Crafts, Vilsmeier y Mannich, permitiendo la obtención de intermediarios útiles en la producción de compuestos más complejos.

Una de las aplicaciones más importantes del ferroceno es la catálisis homogénea mediada con metales de transición, ya que en compuestos de coordinación desempeña un papel clave, ya sea como esqueleto principal o como sustituyente en ligantes, debido a su geometría única y especial. En este orden, el ferroceno posee varias propiedades que le han ameritado una gran relevancia como motivo estructural para la construcción de ligantes:<sup>(53)</sup>

- Rigidez adecuada: La rigidez no obstruye la coordinación de los átomos donadores con el metal, ni el acercamiento con los reactivos.
- Fácil funcionalización: El anillo de Cp en el ferroceno es susceptible de sufrir reacciones de sustitución electrofílica aromática, por lo tanto es sencillo introducir diferentes grupos en el esqueleto de ferroceno.
- Quiralidad planar: Si hay dos sustituyentes en el mismo anillo de ciclopentadienilo el esqueleto de ferroceno ofrece una unidad adicional de quiralidad planar.
- Impedimento estérico: El ambiente estérico puede ser determinante para controlar la estereoselectividad. El ferroceno es un núcleo voluminoso.
- Estabilidad: Es termodinámicamente estable y tolerante al aire y la humedad.
- Disponibilidad: Se puede obtener comercialmente a costo relativamente bajo.

<sup>(54)</sup>

En general el ferroceno puede sustituirse en tres posiciones dando lugar a la formación de ligantes monosustituidos, 1,2-disustituidos (dos sustituyentes en el mismo anillo) y 1,1'-disustituidos (un sustituyente en cada uno de los anillos, en forma simétrica o asimétrica). En este proyecto el enfoque se realizó en los ligantes ferrocénicos 1,2- disustituidos (**Figura 4**).

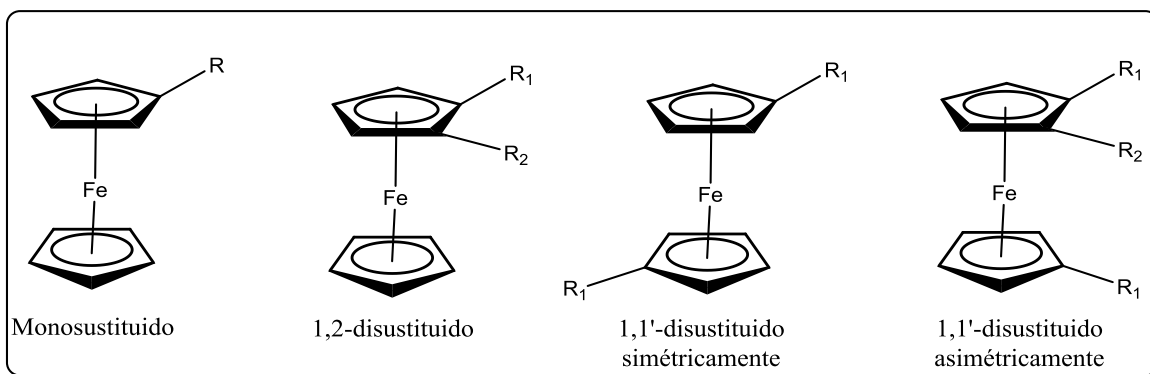


Figura 4. Derivados ferrocénicos clasificados según la posición de sus sustituyentes.

Una de las cualidades de los ligantes ferrocénicos 1,2- disustituidos es que tienen quiralidad planar.

Cualquier objeto es considerado quiral si no es superponible con su imagen especular. En términos de simetría, las estructuras quirales se caracterizan por una falta de rotación-reflexión de ejes. Los compuestos que no contienen un centro quiral ni un eje quiral, pero que son quirales, son analizados por un plano quiral conformado de tantos átomos de la estructura como sea posible. Un plano puede ser quiral si hay al menos un sustituyente no contenido en el plano. Se posee quiralidad planar cuando se tienen elementos fuera del plano de simetría.

Todos los compuestos aromáticos ciclometalados tienen la propiedad de quiralidad planar ya que el átomo metálico no se ubica en el plano formado por el anillo aromático, el cual debe estar sustituido de forma asimétrica.

La forma de asignar la configuración en metalocenos es la siguiente:

Con una vista dirigida a lo largo del  $C_5$  del ferroceno, por encima del anillo de Cp más sustituido, la configuración absoluta se asigna como (*R*) si el orden descendiente de prioridad de los sustituyentes va en dirección de las manecillas del reloj, en caso contrario la configuración se asigna como (*S*). Se usa el descriptor *p* (*Rp* o *Sp*) para identificar el tipo de quiralidad. Para metalocenos con más de un tipo de quiralidad, el orden de prioridad de elementos quirales es central>axial>planar (**Figura 5**).<sup>(51)</sup>

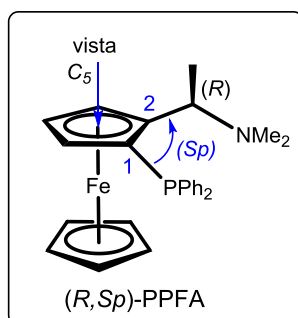


Figura 5. Asignación de la configuración de un derivado ferrocénico con elementos de quiralidad central y planar.

Desde la síntesis de la amina de Ugi en 1970<sup>(55)</sup> (**Figura 6**) se han derivado de ella un gran número de compuestos,<sup>(56)</sup> algunos de los cuales se ilustran en la **Figura 7**. La mayoría de estos compuestos son ferrocenos 1,2-disustituidos y son obtenidos gracias a que la amina de Ugi es susceptible a *orto*-metalaciones y una posterior adición de electrófilos, introduciendo quiralidad planar al esqueleto.

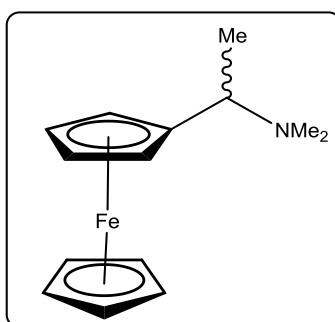


Figura 6. Amina de Ugi.



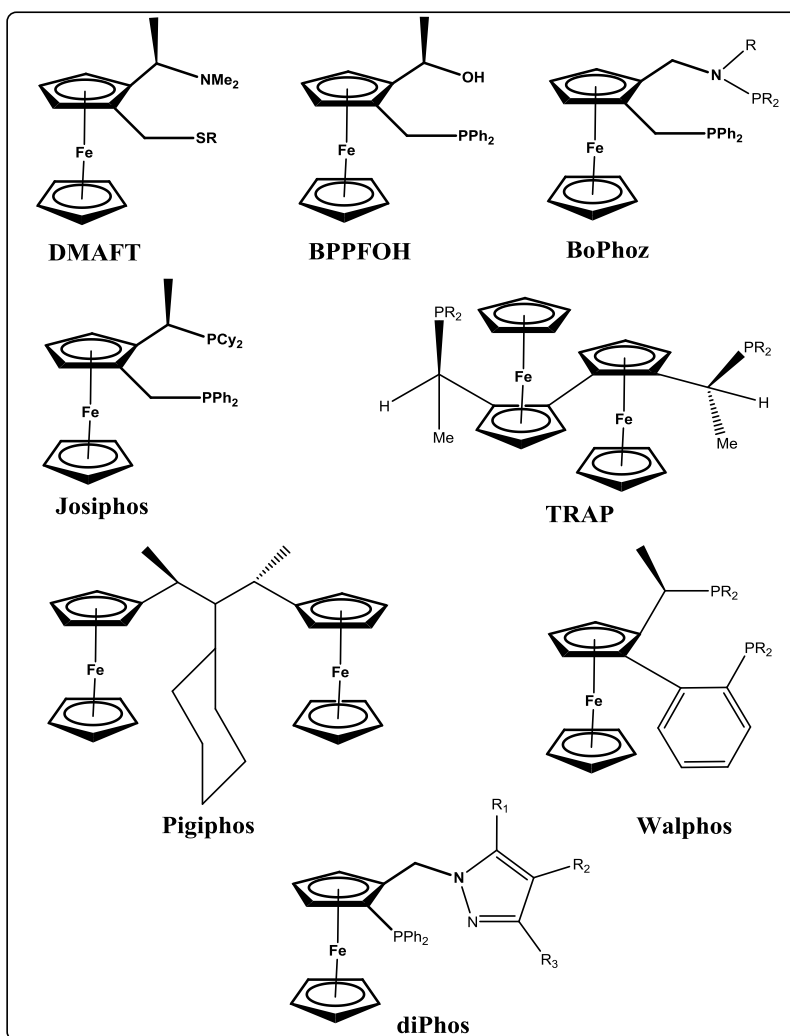


Figura 7. Derivados de la amina de Ugi.

La estabilidad durante la *orto*-metalación se debe a la coordinación entre el organometal y el nitrógeno de la amina de Ugi, la cual funge como átomo donador de electrones en el intermediario coordinado, con base en esto cualquier átomo con un par de electrones libres y con la orientación espacial adecuada puede promover la *orto*-metalación, esta clase de funcionalidad se ha denominado como grupo director de metalación (DMG), los cuales se pueden dividir en cinco tipos: metilaminas  $\alpha$ -sustituidas, sulfóxidos, acetales, oxazolinas y auxiliares quirales. **(Figura 8)**. En ellos, además del heteroátomo se puede incorporar un elemento de impedimento estérico, ya que los factores estéricos pueden favorecer de manera determinante la diastereoselectividad del proceso. Este conjunto de características permite realizar desprotonaciones dirigidas para la obtención de ferrocenos 1,2-disustituidos.<sup>(51)</sup>

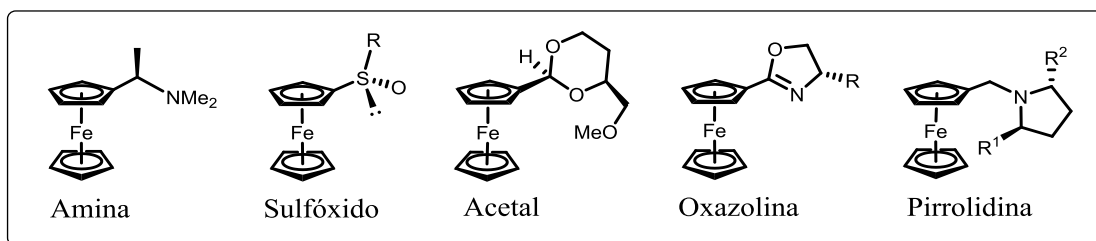


Figura 8. Grupos directores de la metalación (DMG).

Los primeros en estudiar la oxazolina como grupo *orto*-director en el ferroceno fueron Richards, Sammakia y Uemura, obteniendo ferroceniloxazolininas 1,2-disustituidas utilizando un alquililitio como base para la desprotonación selectiva de uno de los protones en posición *orto* del anillo Cp, con una posterior adición de un amplia variedad de electrófilos.<sup>(57)</sup>

En este punto es importante mencionar la función de la tiazolina, análogo sulfurado de la oxazolina, como grupo *orto*-director en la obtención de ferroceniltiazolininas 1,2-disustituidas y su uso como ligante en hidrogenación de cetonas.

## 2.4 Ferroceniltiazolininas

### 2.4.1 Tiazolininas

Dentro de la amplia variedad de ligantes utilizados en catálisis están los compuestos que contienen un anillo de 2-tiazolina (**Figura 9**). Las tiazolininas son heterociclos que contienen nitrógeno y azufre, pertenecen al grupo de compuestos denominados 1,3-azoles.

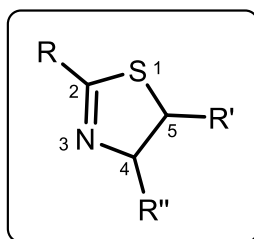
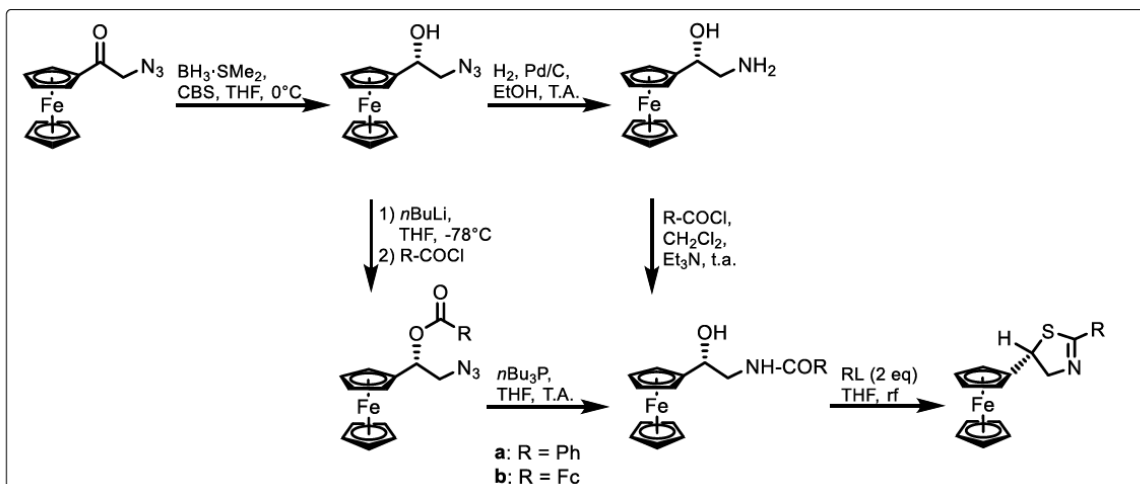


Figura 9. 2-Tiazolina.

Aunque la 2-tiazolina es de gran importancia en compuestos con actividad biológica, como motivo estructural en ligantes ha recibido menos atención que su análogo 2-oxazolina. Sin embargo, recientemente han captado el interés como posibles ligantes en catálisis.<sup>(58)</sup> En este rubro, la primera investigación sobre tiazolinas con aplicación en hidrogenación fue hecha por Helmchen en 1991.<sup>(59)</sup>

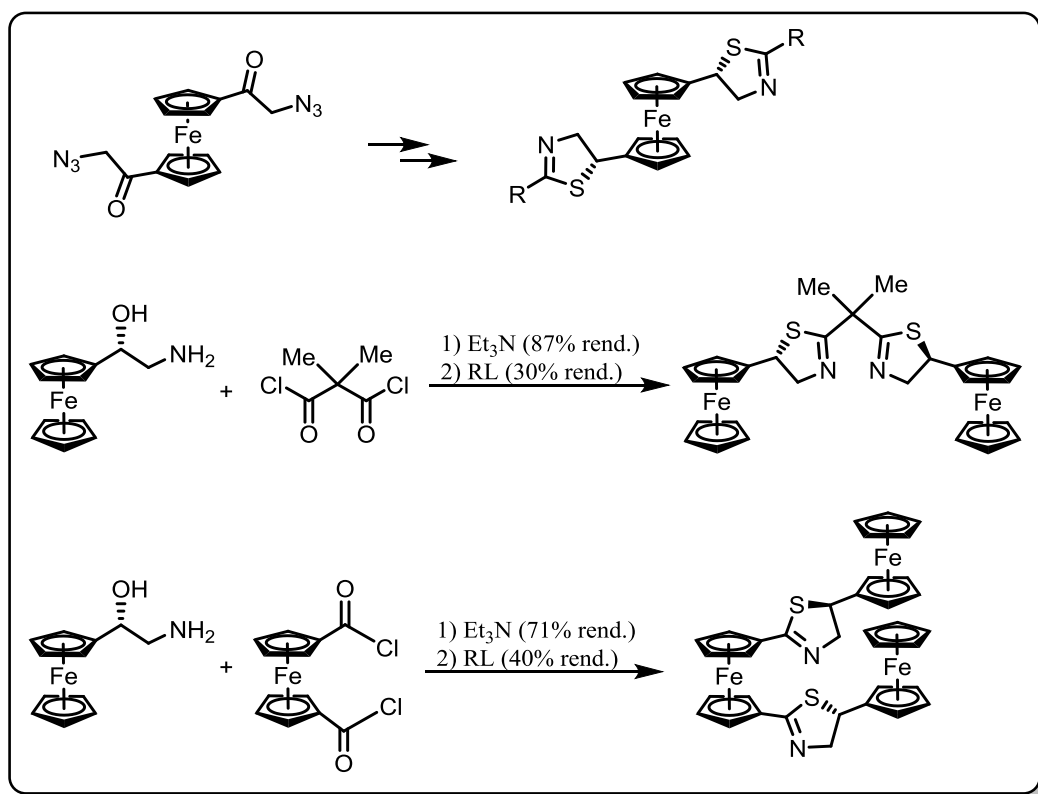
#### 2.4.2 Síntesis de ferroceniltiazolinas

En la literatura se encuentran tres metodologías para la síntesis de ferroceniltiazolinas, la primera de ellas es la reportada por Molina y Tárraga en la cual se parte de un 2-azido-1-ferroceniletanol o de un 1.1'-bis (2-azidoacetil) ferroceno, para posteriormente sufrir una hidrogenación, después una acilación y finalmente una anillación promovida por el reactivo de Lawesson para sintetizar la correspondiente 5-ferrocenil tiazolina (**Esquema 11**).<sup>(60)</sup>



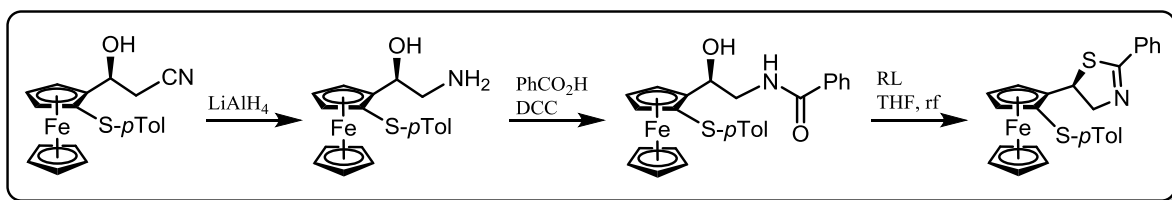
*Esquema 11. Síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas.*

Ellos mismos ampliaron la metodología para la síntesis de bis(tiazolinas) con dos o tres esqueletos ferrocénicos como se muestra a continuación en el **Esquema 12**.



Esquema 12. Síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas bidentadas.

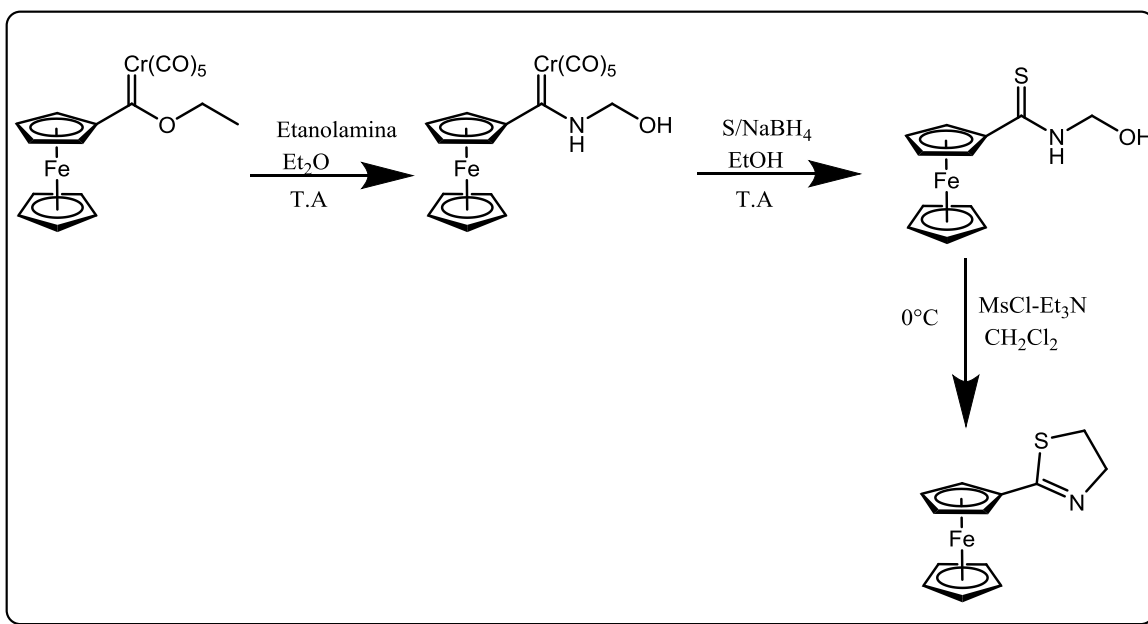
El segundo método se realiza partiendo de una ferrocenil cianohidrina, <sup>(61)</sup> la cual se reduce obteniendo un aminoalcohol que tiene que transformarse en una  $\beta$ -hidroxiamida mediante una condensación, después debe ocurrir una tionación acompañada de una anillación, ambas promovidas por un exceso del reactivo de Lawesson, obteniendo 5-ferroceniltiazolinas (**Esquema 13**). Este método también se puede extrapolar para la síntesis de 5-ferroceniloxazolinas.



Esquema 13. Síntesis de 5-ferrocenil-2-tiazolinas propuesto por Bernardi.

El tercer y último método es el propuesto por López-Cortés y colaboradores <sup>(62)</sup> en el cual se parte de un etoxicarbeno sintetizado con una metodología del grupo de investigación. Este compuesto puede sufrir un ataque nucleofílico en el carbono enlazado al átomo de cromo, por lo que se hace reaccionar con etanolamina, el

compuesto obtenido de la anterior reacción es sometido a una desmetalación sulfurativa para obtener una tioamida, en este paso de síntesis se ocupa una mezcla de  $\text{NaBH}_4$  y azufre elemental, en este método es más amigable que otros métodos que generalmente requieren reactivos tóxicos o de difícil manipulación. En el último paso se realiza una anillación intramolecular utilizando cloruro de mesilo para hacer del grupo hidroxilo un buen grupo saliente y favorecer un futuro ataque nucleofílico intramolecular por parte del azufre. Esta metodología de síntesis se presenta en el **Esquema 14**.

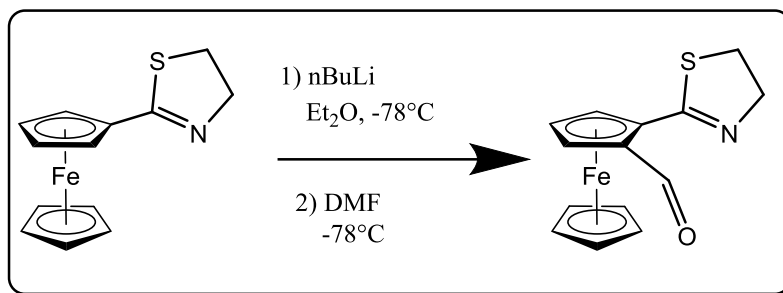


Esquema 14. Síntesis de ferroceniltiazolinas propuesta por López-Cortés.

### 2.4.3 *Orto*-litiación de ferroceniltiazolinas

La *orto*-litiación es un paso vital para la obtención de ferroceniltiazolinas 1,2-disustituidas. En trabajos previos del grupo de investigación de López-Cortés se ha informado esta etapa de síntesis usando como disolvente éter etílico o diclorometano bajo condiciones de atmósfera inerte y anhidra.<sup>(63)</sup> La *orto*-litiación consiste en la adición de una base fuerte como *n*-BuLi, que extrae el hidrógeno del carbono adyacente al carbono de la tiazolina en el ciclopentadienilo, formando un anión intermediario que es estable gracias al complejo formado por el anión, el litio y el nitrógeno de la tiazolina, por ello se considera a la tiazolina como grupo *orto*-director.

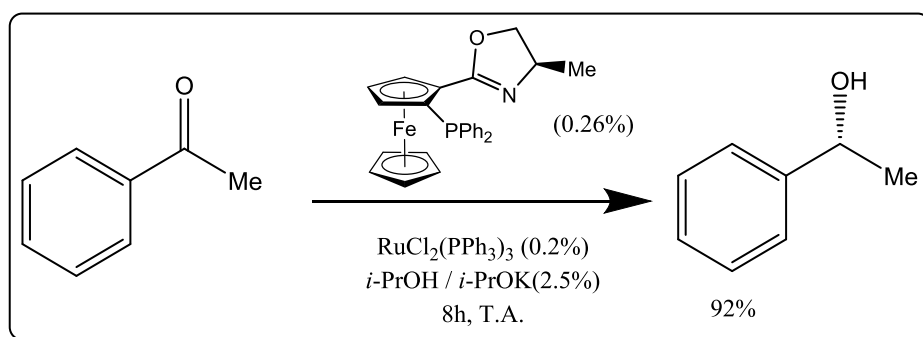
Este anión intermediario realiza un ataque a un electrófilo que puede ser disulfuro, DMF o algún otro. El procedimiento está representado en el **Esquema 15**.



*Esquema 15. Orto-litiación de ferroceniltiazolinas.*

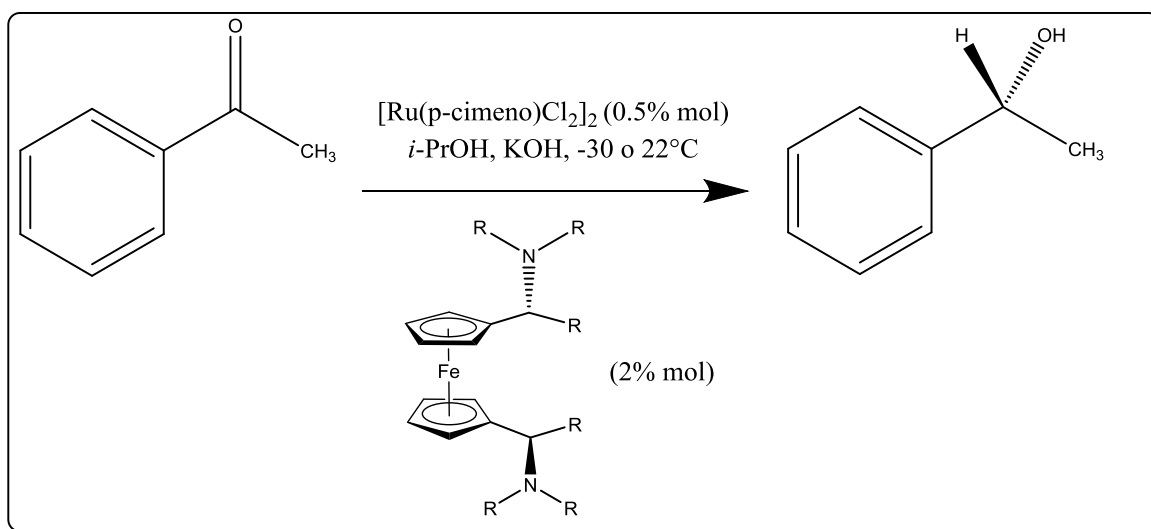
#### 2.4 Ligantes ferrocénicos en hidrogenación de cetonas

En 1976 Hayashi realiza por primera vez una hidrogenación de cetonas usando un complejo metálico con un ligante ferrocénico.<sup>(64)</sup> Desde entonces, el estudio de este tipo de compuestos y su acción en la hidrogenación de cetonas se incrementó cambiando los átomos donadores y su posición en el ligante ferrocénico. La actividad catalítica de este tipo de ligantes se ha estudiado empleando una amplia gama de metales de transición, entre ellos el rutenio, que fue estudiado por Sammakia en 1997.<sup>(65)</sup> Sammakia aprovechó esto para estudiar la actividad de ligantes ferrocénicos en la hidrogenación de cetonas mediada por rutenio, emulando la hidrogenación de cetonas usando BINAP propuesta por Noyori. Sammakia obtuvo excelentes rendimientos con esta nueva clase de ligantes que poseen quiralidad planar (**Esquema 16**).



*Esquema 16. Hidrogenación de cetonas de Sammakia.*

Por otro lado, en 1996 Püntener fue el primero en utilizar un ligante de tipo diaminoferrocenilo en la hidrogenación de cetonas por transferencia (**Esquema 17**).<sup>(66)</sup> Aunque en trabajos posteriores se realizaron modificaciones estructurales a este tipo de ligantes, se continuó trabajando con el modelo de reacción presentado por Sammakia, en la cual se utiliza una sal de rutenio y una molécula con átomos donadores de esqueleto ferrocénico, que forma el complejo *in situ* en el medio de reacción, el disolvente funge como donador de hidruro y se encuentran solubilizados una base y el sustrato.



Esquema 17. Hidrogenación con ligantes tipo (N,N) de esqueleto ferrocénico.

Nitrógeno y fósforo se han usado ampliamente como átomos donadores en la hidrogenación de cetonas por transferencia,<sup>(67)</sup> por esto no es de extrañar que en varias ocasiones se han sintetizado ligantes ferrocénicos que contienen estos átomos en sus esqueletos.<sup>(68)</sup> En este punto surgen los ligantes ferrocénicos con fósforo y un fragmento 2-oxazolina, donde el nitrógeno funciona como átomo donador,<sup>(69)</sup> incluso recientemente se han sintetizado ligantes ferrocénicos tridentados con nitrógeno y fósforo como átomos donadores.<sup>(70)</sup> Por otro lado Zirakzadeh y colaboradores reportan el uso ligantes de ferroceniloxazolina en la catálisis asimétrica con los nombres de FOXAP y Raffa-FOX (**Figura 10**), los cuales contienen nitrógeno y fósforo como átomos donadores. Se observó que los resultados de la hidrogenación por transferencia dependen fuertemente de la configuración relativa de los ligantes.<sup>(71)</sup>

Para el FOXAP se obtuvieron excelentes resultados en la hidrogenación en presencia de hidrógeno gas,<sup>(72)</sup> y sobre estas condiciones su uso se puede escalar a nivel industrial.<sup>(73)</sup>

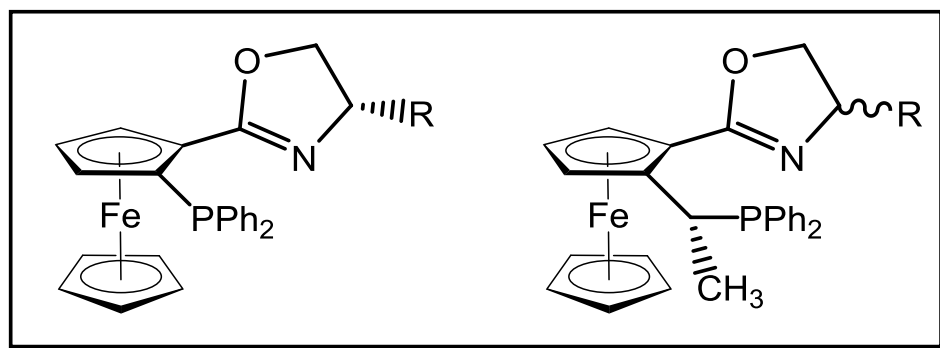
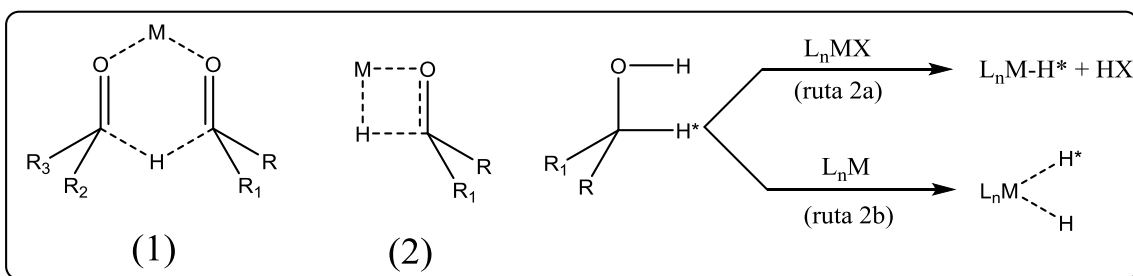


Figura 10. FOXAP Y Raffa-FOX, respectivamente.

## 2.5 Mecanismo de hidrogenación de cetonas con rutenio

Existen dos posibles vías para la reacción por transferencia de hidrógeno, llamadas ruta directa de hidrógeno (1 en **Esquema 18**) y la ruta del hidruro (2 en **Esquema 18**), se diferencian entre sí por las moléculas espectadoras.

En la primera, como su nombre lo dice, consiste en un proceso concertado en el que se involucra un estado de transición cíclico de seis miembros entre el donante de hidrógeno y el aceptor en el que todos los participantes están coordinados al metal. Por otro lado, en la ruta del hidruro, dos posibles rutas deben ser consideradas: en la primera el hidruro metálico proviene del enlace C-H (ruta 2a) y en la segunda posibilidad, el hidruro metálico puede ser originado del enlace O-H o C-H (ruta 2b), en este caso cualquiera de los hidruros en el metal pueden adicionarse al compuesto carbonílico.



Esquema 18. Posibles mecanismos en hidrogenación homogénea de cetonas por transferencia.

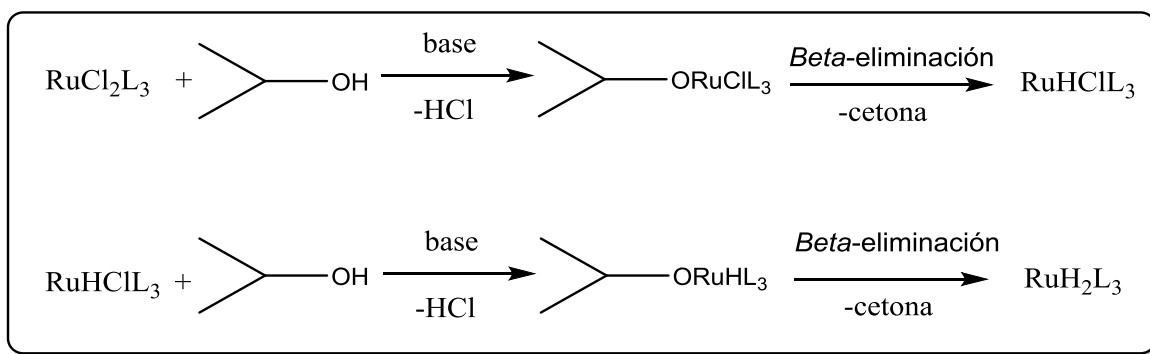


Recientes estudios indican que una amplia variedad de catalizadores de Rh, Ir y Ru utilizando ligantes como PPh<sub>3</sub>, DIPHOS, bipyridina y tiofenos siguen un mecanismo 2 con la ruta 2a,<sup>(74)</sup> mientras que los catalizadores de Ru y Rh formados por ligantes de diaminas siguen la ruta 2b.<sup>(75)</sup>

Un factor determinante en la reacción de la hidrogenación por transferencia con Ru es el periodo de inducción para la formación de la especie catalíticamente activa, este periodo puede disminuirse considerablemente mediante la adición de cantidades catalíticas de una base. Los principales roles de la base son:

- Promover la formación de la especie catalíticamente activa, la cual ocurre a través de la ruptura heterolítica de un ligando dihidrógeno.
- Evitar la formación de posibles intermediarios de rutenio en estado de oxidación 4, considerados como poco probables.<sup>(76)</sup>
- Incrementar la concentración del ion 2-propóxido que se coordina con el metal para una posterior β-eliminación formando un enlace M-H que provocará la reducción del compuesto carbonílico.<sup>(77)</sup>

La función de la base se representa en el **Esquema 19**.<sup>(78)</sup>

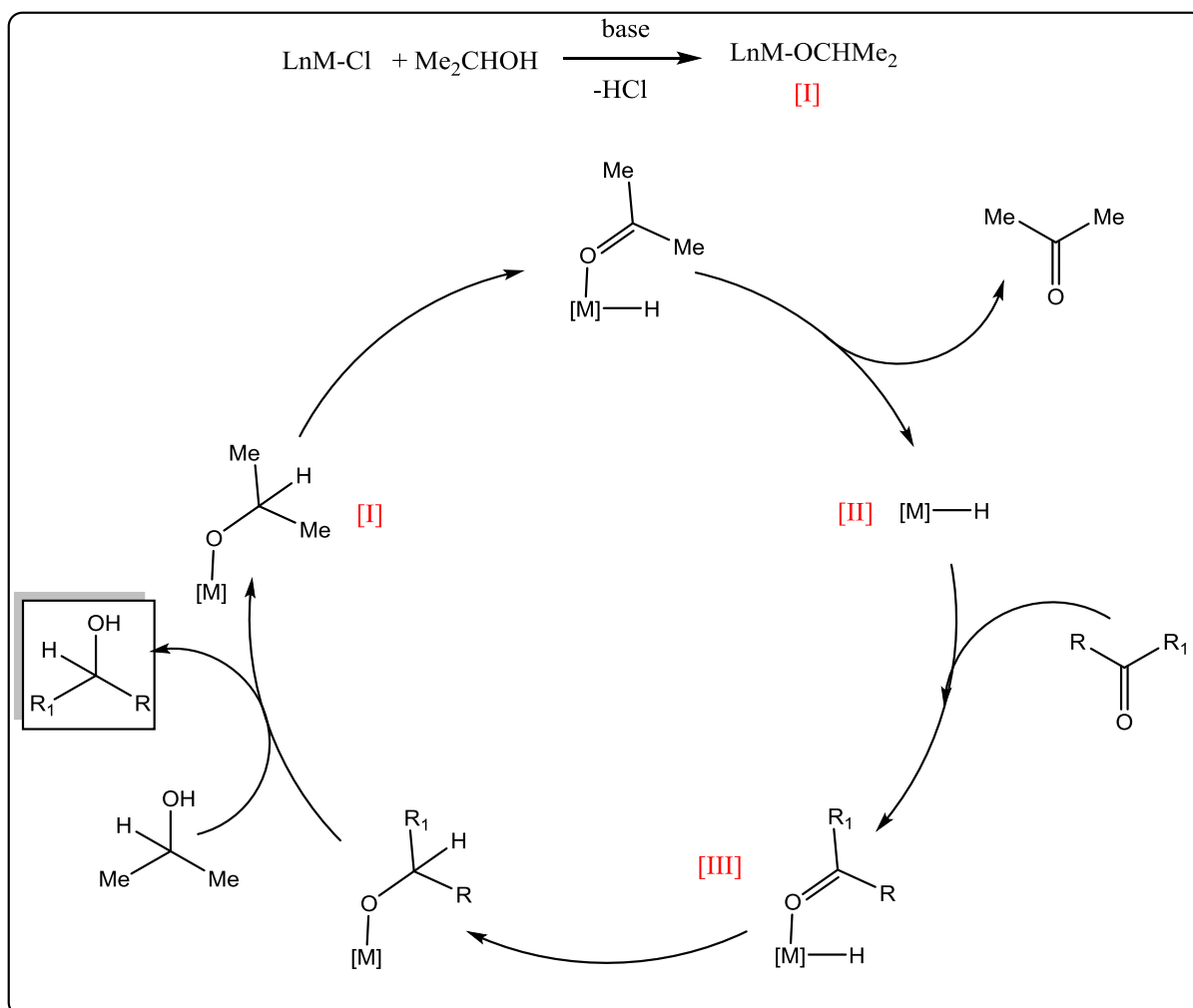


*Esquema 19. Rol de la base en la hidrogenación catalítica por transferencia.*

Posterior a la formación de la especie catalíticamente activa, el mecanismo puede seguir cualquiera de las dos rutas anteriormente mencionadas, las cuales tienen por nombre ruta del monohidruro y ruta del dihidruro, respectivamente.

### 2.5.1 Ruta del monohidruro

El ciclo catalítico inicia con la formación del alcóxido metálico [I] generado por la adición del donador y auxiliado por la base, este alcóxido sufre una  $\beta$ -eliminación formando un intermediario tipo M-H [II], el cual sufre de nuevo una inserción realizada por el sustrato (compuesto carbonílico), resultando en la formación de un alcóxido intermediario [III], finalmente ocurre un intercambio entre el intermediario y la molécula donadora liberando el sustrato reducido y regenerando las especies metal-alcóxido [I], que son catalíticamente activas. Es importante recalcar que el hidrógeno en esta reacción siempre proviene del enlace C-H alfa al OH de la molécula donadora.<sup>(74)</sup> Este mecanismo se ilustra en el **Esquema 20**.

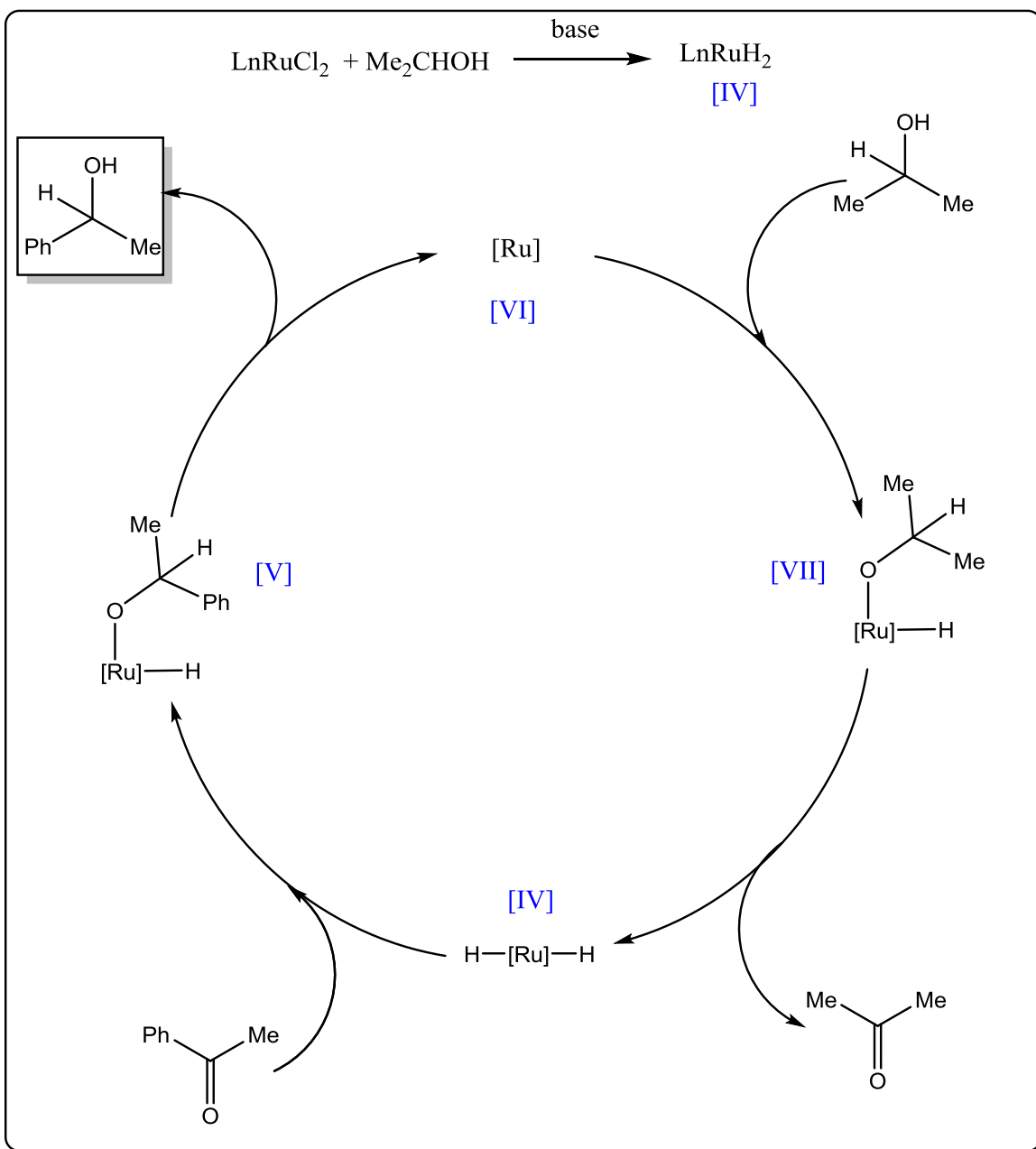


Esquema 20. Mecanismo por la ruta del monohidruro.

### 2.5.2 Ruta del dihidruro

Esta ruta se observa comúnmente en aquellas reacciones en las que intervienen dicloruros de rutenio como catalizadores por ejemplo  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  o  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{etilendiamina})]$ .<sup>(74)</sup> En ella, el precatalizador es generado en presencia de una base, para activar las especies dihidruro [IV], es importante señalar que en esta ruta, los hidrógenos pueden provenir de los enlaces O-H y C-H de la molécula donadora.

El mecanismo inicia con la adición del sustrato (cetona) en forma de un complejo alcóxido [V], que posteriormente sufre una eliminación reductiva formando el correspondiente alcohol y un intermediario [VI] de 16 electrones. Después, este intermediario tiene una adición oxidativa del alcohol donador de hidrógenos [VII] y una subsecuente eliminación reductiva de una cetona, regenerando la especie catalíticamente activa [V]. Este mecanismo se observa en el **Esquema 21**.



Esquema 21. Mecanismo por ruta de dihidruro.

### 2.5.3 Puntos clave

En este tipo de reacciones, una quelación robusta imparte estabilidad a las especies catalíticamente activas, y la adición a la coordinación de grupos hemilábiles permite acceder fácilmente a intermediarios transitorios del ciclo catalítico.<sup>(79)</sup>

La adición de ligantes que contengan átomos de nitrógeno o fósforo que coordinan eficientemente las especies de rutenio, se hace para modificar propiedades electrónicas y estéricas en los sustituyentes, otorgando propiedades de dureza y blandura a los ligantes, con el fin de optimizar las condiciones de reacción.<sup>(80)</sup>

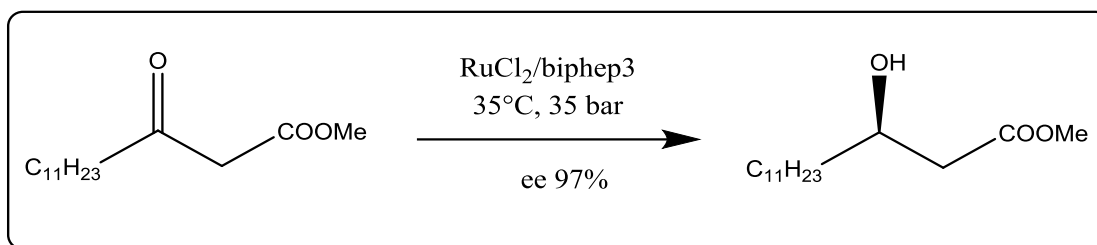
Los complejos de tipo [Ru ( $\eta^6$ -areno)-(quelante-ligante) Cl] se caracterizan por tener un areno no reactivo como ligante espectador en la coordinación y un cloruro como buen grupo saliente, estas características le brindan condiciones favorables para tener reacciones secuenciales.<sup>(81)</sup>

Los complejos de Ru(II) con arenos y ligantes donadores con nitrógeno, han llamado la atención no sólo en catálisis, también en otros rubros por su potencial como dispositivos fotoquímicos,<sup>(82)</sup> catalizadores y por sus aplicaciones como citotóxicos en terapias cancerígenas.<sup>(83)</sup>

### 2.6 Aplicaciones de la hidrogenación catalítica por transferencia

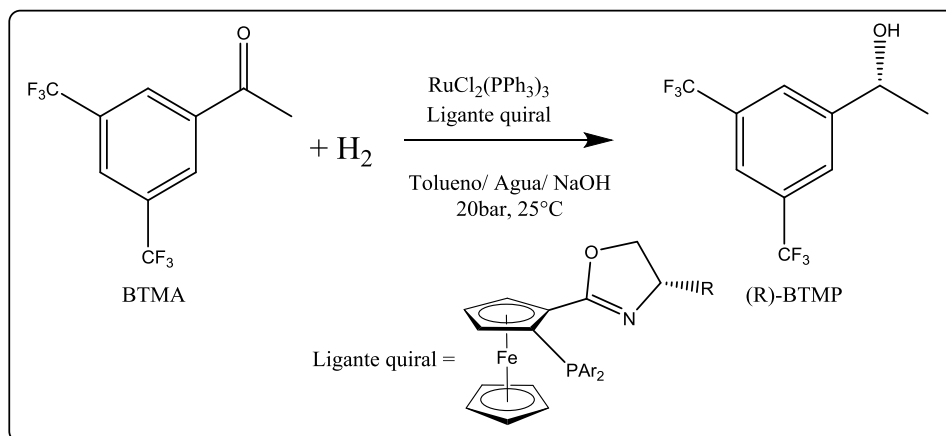
Evitar el uso de hidrógeno molecular o de agentes reductores en cantidades estequiométricas durante la hidrogenación, trae consigo un cúmulo de ventajas: mayor seguridad, simplificación de procesos, ahorro de costos, entre otros; todo esto por ende, abre una amplia gama de procesos y posibilidades en la aplicación de complejos metálicos en la hidrogenación. En el caso específico del uso del rutenio en la hidrogenación de cetonas, es posible encontrar en la literatura algunos ejemplos de aplicación a un grado industrial.

El primero de ellos fue desarrollado por Roche® para producir un intermediario (**Esquema 22**) en la producción de Orlistat, que es un medicamento para combatir la obesidad, la producción de este intermediario está implementada para 10 kg.<sup>(84)</sup>



*Esquema 22. Producción de intermedio en síntesis de Orlistat.*

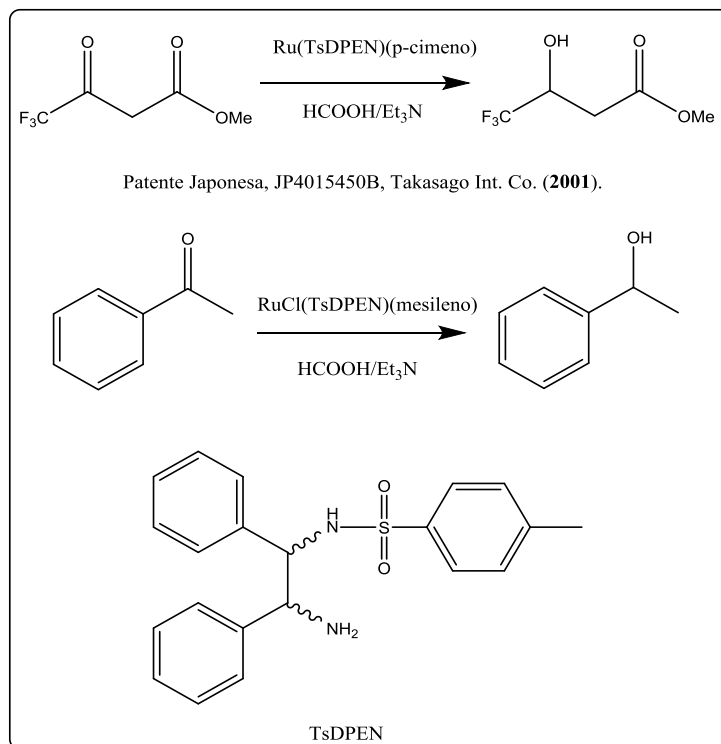
Por otro lado, esta clase de hidrogenaciones se puede aplicar para la síntesis de (*R*)-3,5-bistrifluorometilfenil etanol (BTMP), que es una pieza clave en moléculas que funcionan como antagonistas receptores de NK-1. Estos fármacos son ampliamente usados para evitar las náuseas producidas en pacientes con cáncer que han sido sometidos a quimioterapias. La ruta más atractiva es la hidrogenación de 3,5-bistrifluorometilacetofenona (BTMA) (**Esquema 23**) y para ello ya se han diseñado plantas piloto para la producción de este importante intermediario de fármacos <sup>(73)</sup> y lograr producciones cercanas a 100 kg.



*Esquema 23. Hidrogenación de BTMA utilizando complejos metálicos.*

Y finalmente Takasago Int. Corp., una compañía japonesa dedicada a la producción de moléculas finas para fármacos, saborizantes y fragancias, tiene una división que se enfoca al diseño de nuevos complejos con aplicaciones en la hidrogenación de una amplia gama de sustratos, incluyendo cetonas, tanto con hidrógeno molecular o por transferencia. Estos complejos son vendidos en presentaciones de hasta 750 kg.<sup>(85)</sup> En el **Esquema 24** se muestran dos ejemplos de la variedad de métodos de hidrogenación que han desarrollado.

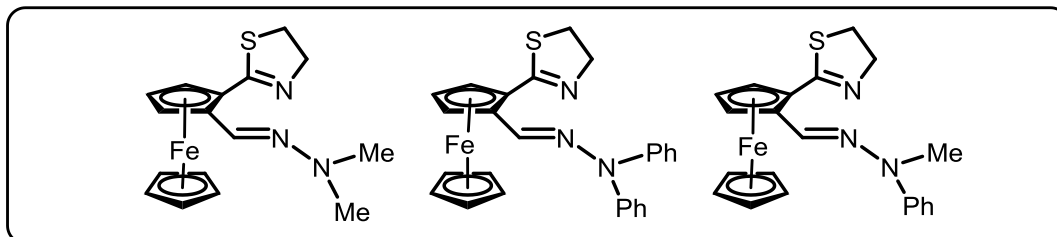
En general, algunos de los procesos desarrollados para la hidrogenación por transferencia de cetonas mediada por rutenio, han sido patentados <sup>(85)</sup> o publicados en revistas de alto impacto. <sup>(87)</sup>



Esquema 24. Métodos de hidrogenación por transferencia realizadas por Takasago Int. Corp.

### Capítulo 3      **Objetivo e hipótesis**

Evaluar la actividad catalítica de un grupo de ferroceniltiazolinas con un fragmento de hidrazona como ligantes (**Figura 11**) para la hidrogenación por transferencia mediada por tris(trifenilfosfina)dicloro rutenio (II).



*Figura 11. Ligantes ferroceniltiazolina con fragmento de hidrazona.*

#### Objetivos particulares

- Corroborar la responsabilidad del complejo metálico con TzMM en la hidrogenación de cetonas por transferencia.
- Estandarizar las condiciones de reacción, modificando las variables de tiempo, temperatura, modo de calentamiento, base, carga de la base, concentración de catalizador y fuente de hidrógeno, utilizando tris(trifenilfosfina)dicloro rutenio (II).
- Observar la relación entre la conversión y el ambiente estérico del ligante al usar diferentes sustituyentes en la hidrazona de tipo metilo y fenilo.
- Una vez optimizadas las condiciones, realizar la reacción utilizando diferentes sustratos con el objetivo de determinar una posible relación entre la conversión resultante y el ambiente electrónico y estérico en el sustrato.



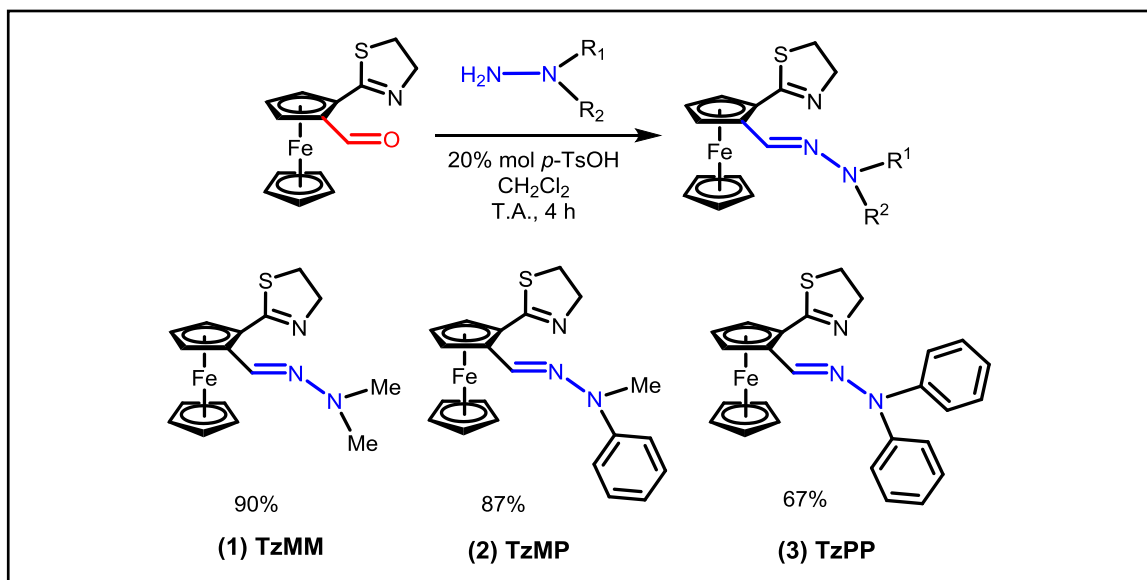
## Hipótesis

Si la hidrogenación catalítica de cetonas por transferencia de hidrógeno en presencia de sales de rutenio, se desarrolla óptimamente con ligantes bidentados (P,P), (N,N) y (P,N) con motivo estructural ferroceniloxazolina, entonces esta reacción también puede llevarse a cabo eficientemente empleando como catalizador un ligante bidentado (N,N) ferroceniltiazolina conteniendo un fragmento de hidrazona.

## Capítulo 4 Resultados y discusión

### 4.1 Caracterización de ligantes

Partiendo de 2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehído con una condensación en medio ácido con diferentes hidrazonas, se obtiene la familia de ferroceniltiazolinas observada en el **Esquema 25**.



Esquema 25. Síntesis de ferroceniltiazolinas con fragmento de hidrazona.

Estos ligantes fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas como RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C. Con respecto a la resonancia de protón (**Figura 12**), se observan diferencias significativas en los desplazamientos correspondientes a protón del carbono imínico H10, en 7.8 ppm para aquellos ligantes con R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup> y en 8.1 ppm para el compuesto con R<sup>1</sup>≠R<sup>2</sup>. Los protones del metileno de la tiazolina alfa al nitrógeno, H8, se encuentran a campo más alto en el ligante **TzPP** (3.92-4.00 ppm), con respecto a los otros dos **TzMM** y **TzMP** (cerca de 4.30 ppm). Así mismo, los protones H3, H3 y H5 del Cp sustituido para el ligante **TzPP** se encuentran ligeramente más desplazados hacia campo bajo. Los distintos desplazamientos se deben al efecto electrónico que ejercen los dos grupos fenilos de la hidrazona, presentes en el compuesto **TzPP**, además de su mayor volumen y las posibles interacciones que pueda presentar con los hidrógenos vecinos.

En aquéllos ligantes derivados de hidracinas que contienen grupos metilo, se puede observar el desplazamiento químico de los protones H11, en 2.88 ppm para **TzMM** y en 3.34 ppm para **TzMP**. De igual forma las señales de los protones aromáticos en los ligantes **TzMP** y **TzPP** son distintos, ya que en el primero uno de los protones se encuentra a 6.85 ppm y los otros cerca de 7.25 ppm, mientras que en el segundo ligante todos los protones se ubican entre 7.15 y 7.45 ppm.

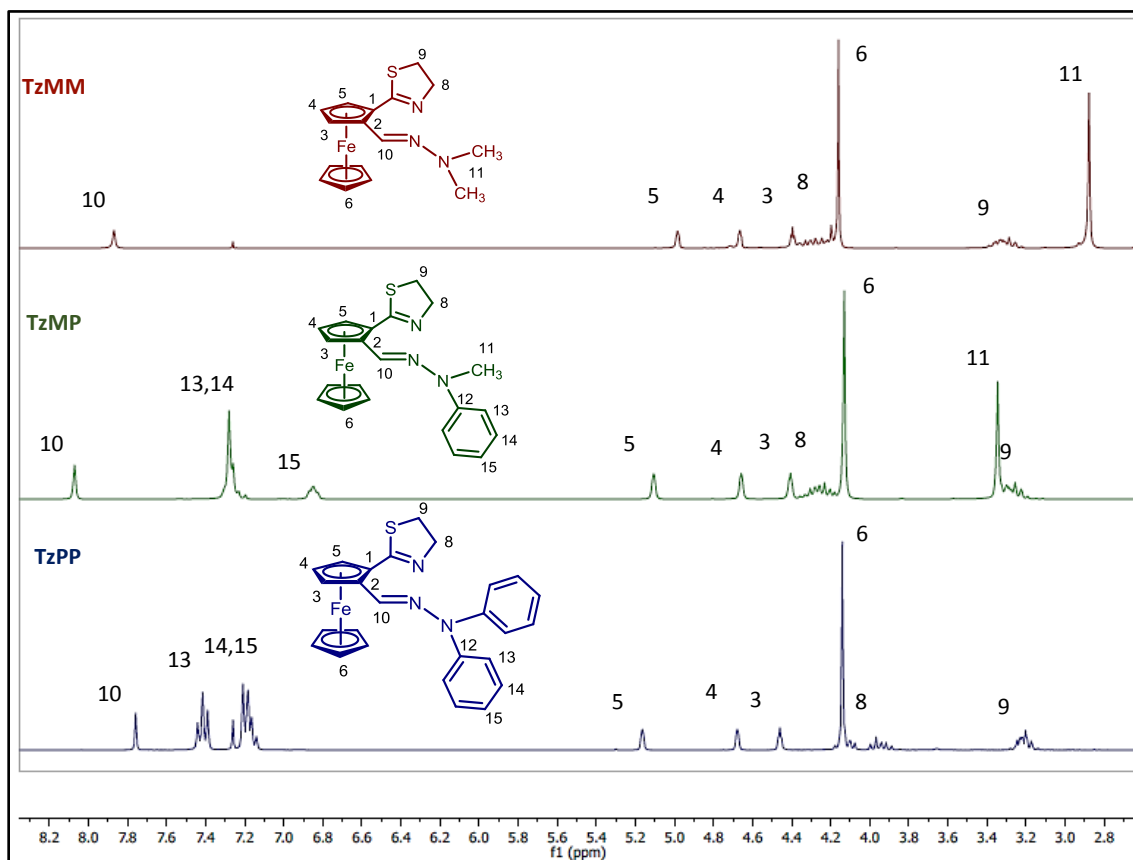


Figura 12. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de las ferroceniltiazolinas con un fragmento de hidrazona **TzMM**, **TzMP**, **TzPP**.

Así mismo, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Figura 13**), se puede observar que los carbonos del Cp sustituido C2 se encuentran en desplazamientos muy parecidos en las tres hidrazonas, en 83.3, 83.3 y 82.2 ppm para **TzMM**, **TzMP** y **TzPP**, respectivamente. En cambio, el C1 de **TzMM** y **TzMP** se encuentra en 75.2 ppm, mientras que para **TzPP** se desplaza a 76.2 ppm. El C10 de la imina se desplaza a 134.3, 132.1 y 137.0 ppm, respectivamente para **TzMM**, **TzMP** y **TzPP**. El carbono C7 de la tiazolina que se encuentra enlazado al ferroceno, se ubica en 168.4 ppm para

los dos primeros ligantes y ligeramente a campo más alto, en 167.4 ppm para el tercer ligante.

En forma similar a lo observado en el espectro de protón, el compuesto con los dos sustituyentes fenilo es el que presenta mayores diferencias con respecto a los otros dos, probablemente debido al efecto electrónico y estérico de los dos grupos fenilo en el fragmento hidrazona.

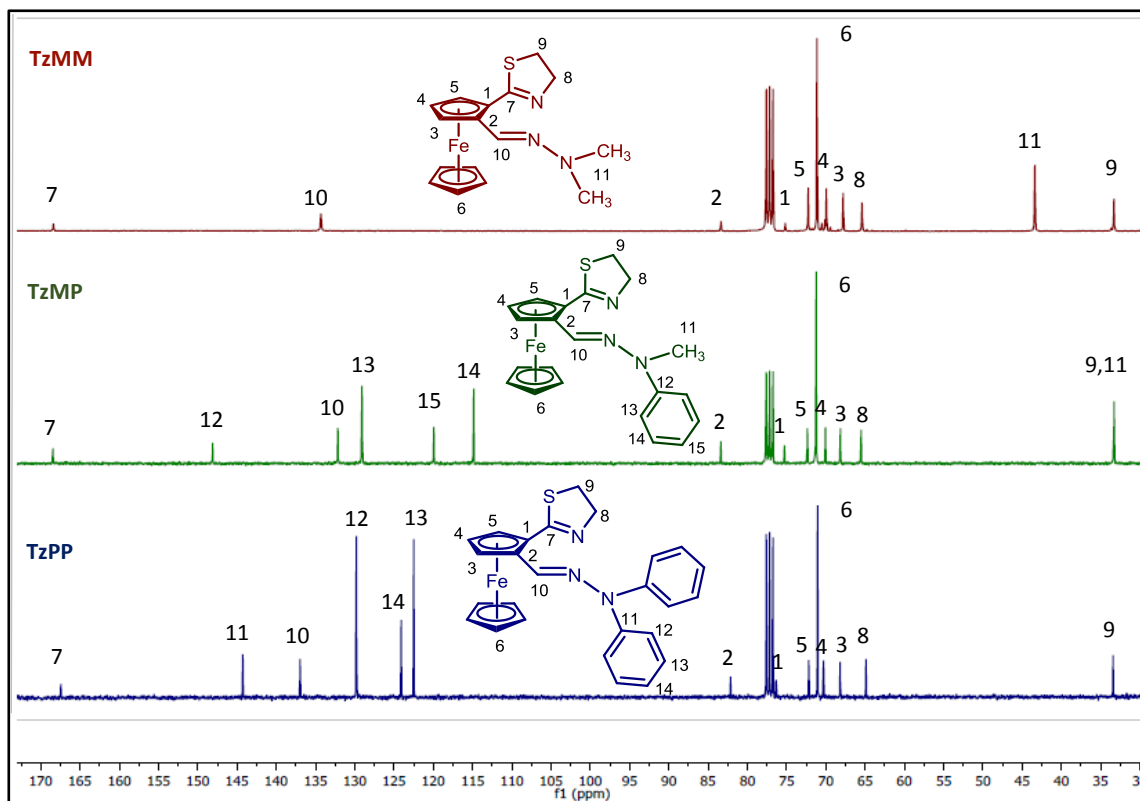
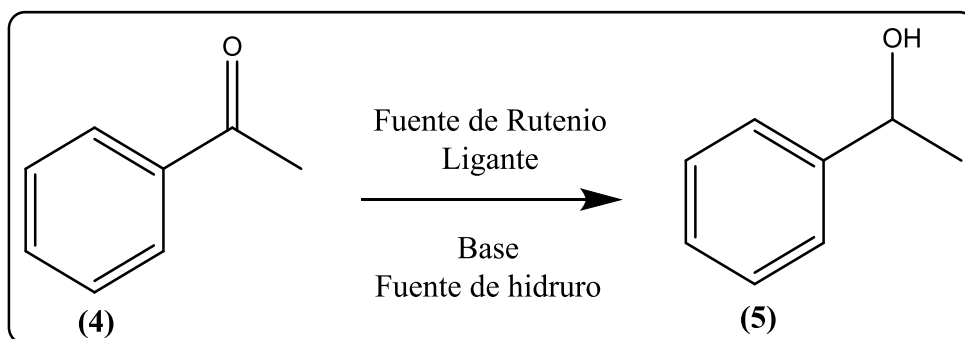


Figura 13. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de las ferroceniltiazolinas con un fragmento de hidrazona TzMM, TzMP, TzPP.

Y finalmente, en los espectros de IR para estas ferroceniltiazolinas, fueron observadas las bandas de absorción correspondientes al enlace  $\text{C}=\text{N}$  de la hidrazona ubicadas en  $1602\text{ cm}^{-1}$  para el ligantes **TzMM**, en  $1595\text{ cm}^{-1}$  para **TzMP** y en  $1583\text{ cm}^{-1}$  para **TzPP**.

## 4.2 Caracterización de reactivo y producto

Para comprobar la hipótesis de que los ligantes de ferroceniltiazolina y rutenio favorecen la hidrogenación de cetonas por transferencia, se empleó la reacción modelo (**Esquema 26**) basándose en la revisión bibliográfica realizada previamente. Se inició usando acetofenona como sustrato, isopropanol como fuente de hidruro, 25% mol de KOH como base, 1% mol de  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  como fuente de rutenio y 1% del ligante TzMM (**Figura 14**). Sin embargo, todas estas condiciones se modifican a fin de obtener el mayor valor de conversión posible.



Esquema 26. Reacción modelo de hidrogenación de acetofenona por transferencia.

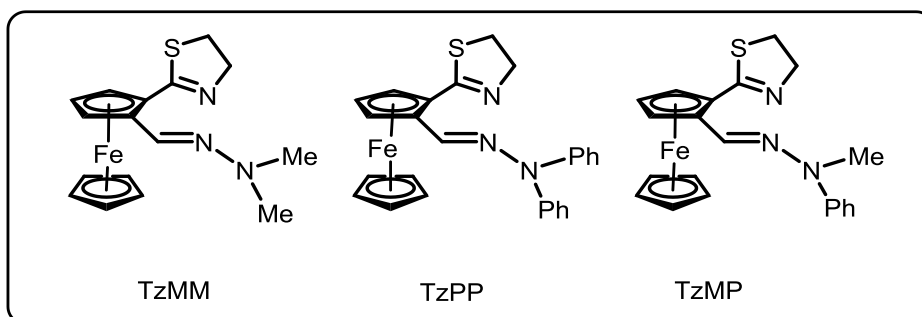
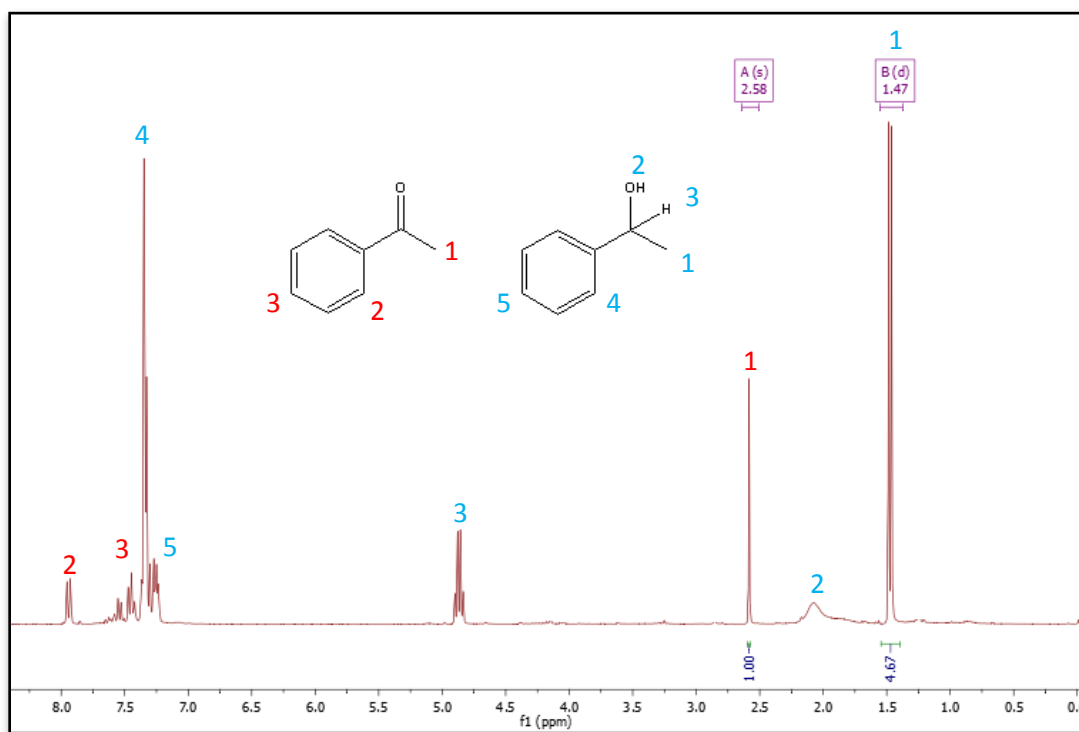


Figura 14. Ligantes evaluados durante la optimización de condiciones para la hidrogenación de cetonas por transferencia.

La reacción se inició con la preactivación, etapa en la que se forma *in situ* la especie catalíticamente activa, combinando 1.1% de ligante, 1% de  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , 25% de KOH e isopropanol, mediante el calentamiento a reflujo ( $83^\circ\text{C}$ ) durante 2 horas. Es importante mencionar que todos los pasos de esta reacción se realizan bajo condiciones de atmósfera inerte y anhidra. Transcurrido el tiempo de preactivación, se adicionó 1 equivalente de acetofenona y se continuó el calentamiento a reflujo durante 1 hora más. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de una

columna delgada de alúmina, celita y sulfato de sodio usando diclorometano para arrastrar todo el producto retenido en la columna y recogerlo en una pera de vidrio. Este disolvente se evaporó en un rotavapor y el crudo de reacción fue analizada mediante RMN  $^1\text{H}$ . La mezcla contiene acetofenona y 1-feniletanol, el valor de conversión de la reacción se calculó mediante las integrales de las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo correspondientes en el sustrato y en el producto. El resultado fue una conversión del 82.3% en un tiempo de 1 hora de reacción.

En la **Figura 15** se observa un ejemplo de un espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una mezcla de reacción y el método para calcular la conversión, el cual se realizó de la misma forma para todos los experimentos realizados en este estudio. En el cual se toman los valores de las integrales del carbono alfa al carbonilo o alfa al alcohol según sea sustrato o producto.



$$\%C = 100 * \left( \frac{\int 1 - \text{feniletanol}}{\int \text{acetofenona} + \int 1 - \text{feniletanol}} \right)$$

Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para la mezcla de reacción de la hidrogenación de acetofenona.

También se obtuvo el rendimiento de la reacción, para ello se separó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria, utilizando hexano como fase móvil y en instancias finales se incrementó la polaridad del eluyente con una mezcla de hexano/acetato de etilo 90:10 hasta obtener la separación completa del sustrato y el producto. Se monitoreó la separación en cromatofolios de sílice de 1x5 cm y 0.25 mm de espesor como fase estacionaria y como fase móvil se emplearon mezclas de hexano-acetato de etilo en proporciones variables, dependiendo de la polaridad de las muestras, como revelador se utilizaron luz ultravioleta, vapores de yodo y solución de vainillina ácida. El rendimiento de la reacción fue del 81%.

Después de la separación, cada una de las fases obtenidas se caracterizó por métodos espectroscópicos (RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ ). Los espectros resultantes son presentados en la **Figura 16** con sus respectivas asignaciones. Esta información asegura que ocurre una reacción de hidrogenación en el sustrato inicial, y que existe un producto que es fácil de identificar y cuantificar en la mezcla de reacción.

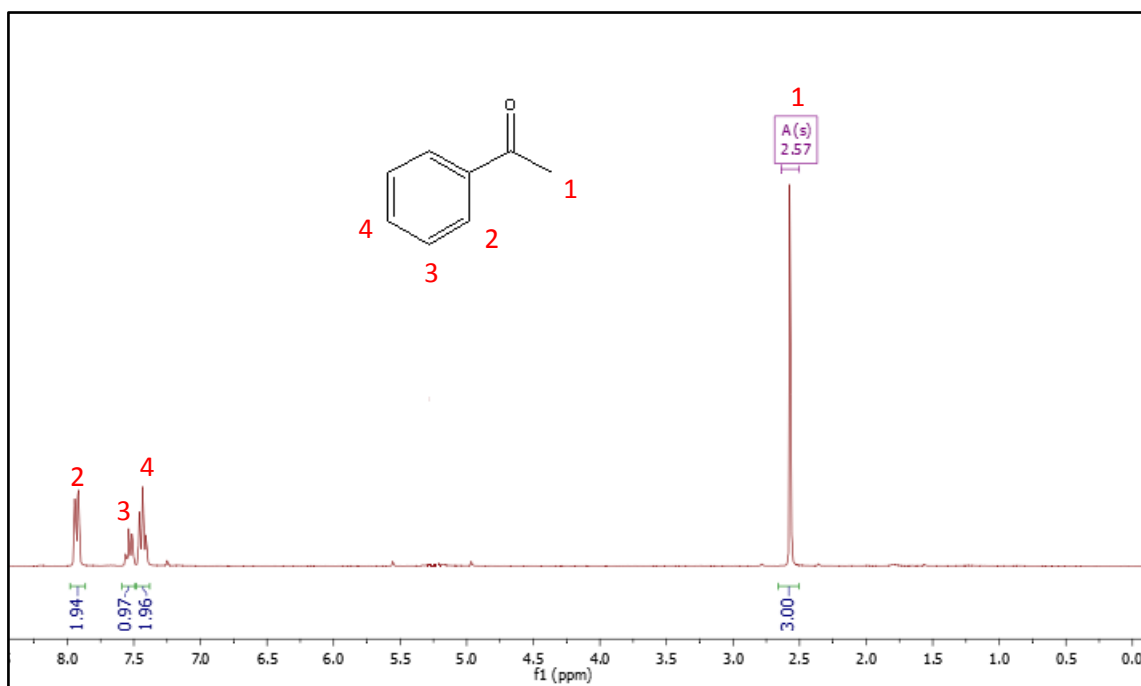


Figura 16.1. Espectro RMN  $^1\text{H}$  para acetofenona (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

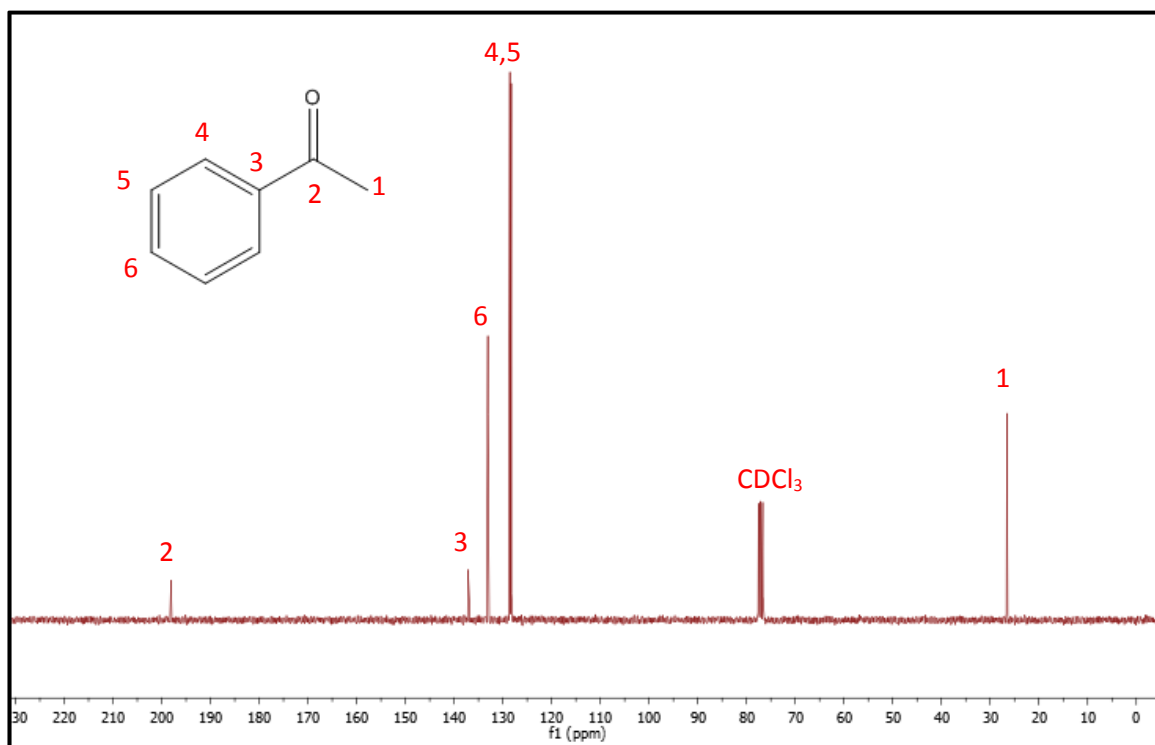


Figura 16.2. Espectro RMN <sup>13</sup>C para acetofenona (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

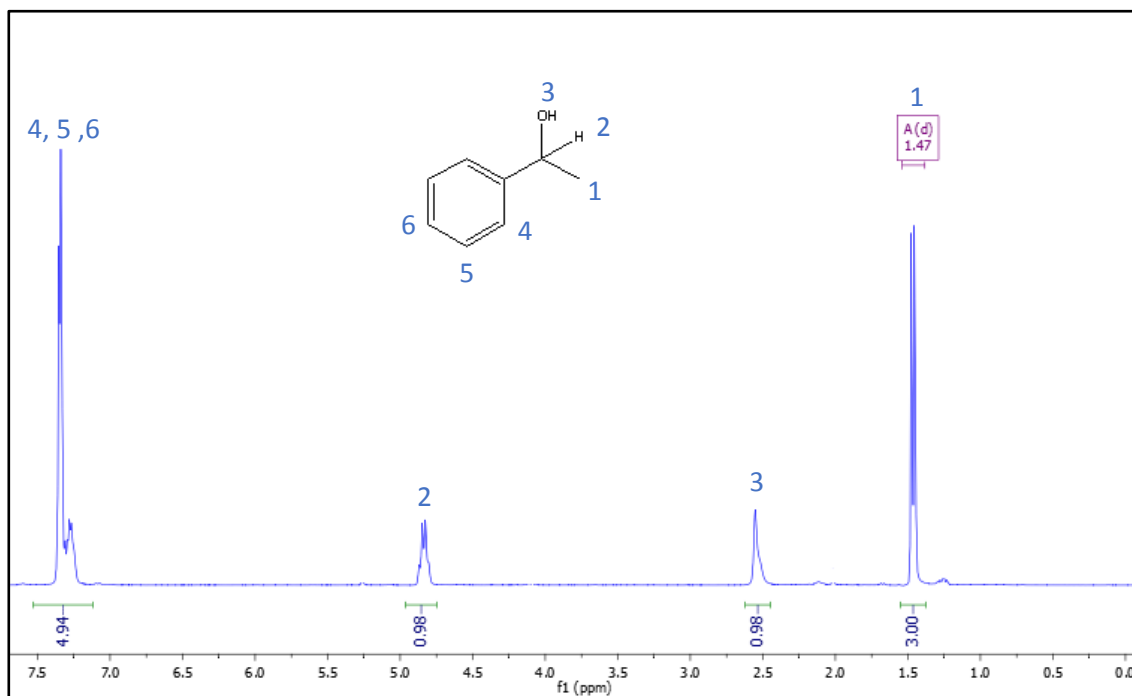


Figura 16.3. Espectro RMN <sup>1</sup>H para 1-feniletanol (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



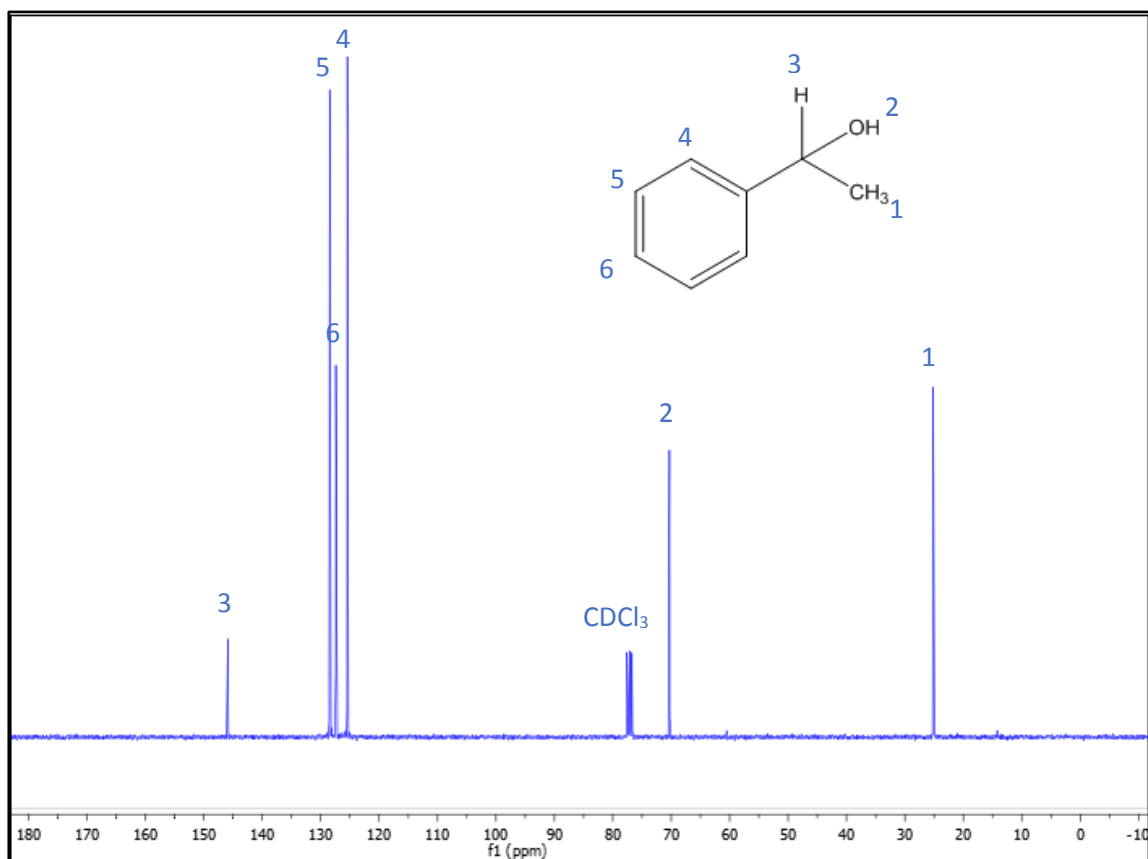


Figura 16.4. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para 1-feniletanol (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

#### 4.3 Caracterización del complejo metálico

Se procedió a aislar y caracterizar el complejo utilizado durante las reacciones de hidrogenación catalítica de cetonas por transferencia. Para ello se colocó el ligante **TzMM** y la fuente de rutenio  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  en tubos Schlenk por separado; algo importante en esta metodología es que se debe purgar cada uno de los tubos con nitrógeno y se debe trabajar sobre condiciones anhidras y manteniendo la atmósfera de  $\text{N}_2$ . Posteriormente, se adiciona a cada tubo 1 mL de diclorometano anhidro, una vez disueltas las sustancias, utilizando una cánula se transfiere la disolución de la fuente de rutenio al Schlenk con el ligante y se deja reaccionar a temperatura ambiente por dos horas. Durante este tiempo se observa un cambio de coloración de naranja a púrpura. Después, la mezcla de reacción se filtra y se le lava con 0.5 mL de diclorometano anhidro. Se obtuvo un compuesto con textura semisólida color vino, se intentó caracterizar este compuesto por métodos convencionales (RMN, IR) pero no

se logró. Una posible explicación es que el complejo metálico es inestable debido a que la estructura propuesta para este complejo contiene un anillo de 7 miembros formado por ligante y rutenio (**Figura 17**), por lo que el complejo existe pero sólo en el medio de reacción durante el calentamiento y una vez terminada la reacción el ligante y la fuente de rutenio se separan. Se ha propuesto esta estructura de complejo basándose con los reportes que existen en la literatura referentes a la estructura de complejos de rutenio con trifenilfosfina y ligantes dinitrógeno empleados en hidrogenación. (71) (91)

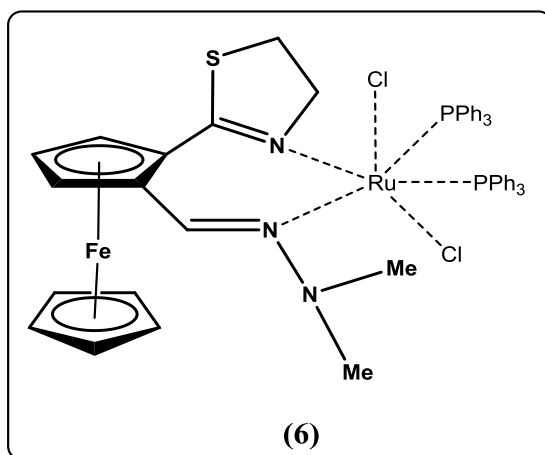


Figura 17. Propuesta de complejo  $RuCl_2(PPh_3)_2(TzMM)$  responsable de la hidrogenación.

Con el propósito de verificar que los ligantes tienen un efecto directo sobre la reacción catalítica al formar un complejo ligante-rutenio, se realizaron dos hidrogenaciones en las mismas condiciones pero una de ellas con la ausencia de ligante, ya que en otros trabajos se observa que el  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$  puede realizar la hidrogenación sin la ayuda de un ligante. Los resultados están en la (**Tabla 1**) y si bien la reacción es catalizada con solo la presencia de la fuente de rutenio, la eficiencia se mejora al actuar junto con el ligante.

Tabla 1. Conversión en presencia de ligante y sin él.

Entrada	Ligante	t de preact (h)	Carga Ru	Carga ligante	% Conversión
1	TzMM	1	1%	1.1%	98.1
2	X	1	1%	X	60.4

Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, TzMM y  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , reflujo, 1 h de preactivación, 83°C, 15 h de reacción.

Esta es la prueba de que el ligante está actuando directamente sobre la reacción catalítica, por lo tanto debe de formar un complejo metálico con rutenio, ya que sin su presencia los valores de conversión se ven significativamente reducidos. Aunque no se logró aislar el complejo existen pruebas de la relación ligante-rutenio.

Por la dificultad de aislar y caracterizar el complejo TzMM/[RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] se decidió cambiar la fuente de rutenio a [(η<sup>6</sup>-cimeno)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (**Figura 18**), debido a que este tipo de complejos con una quelación robusta suelen tener mayor estabilidad.

Para ello, primero se evaluó el comportamiento de la reacción de hidrogenación al cambiar la fuente de rutenio de [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] por [(η<sup>6</sup>-cimeno)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>. Los resultados comparativos de la hidrogenación se muestran en la **Gráfica 1**.

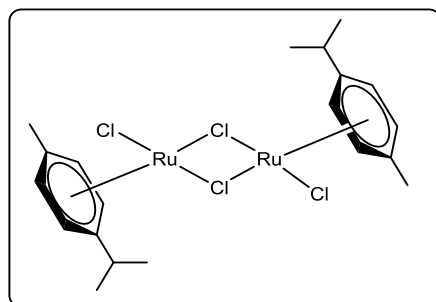
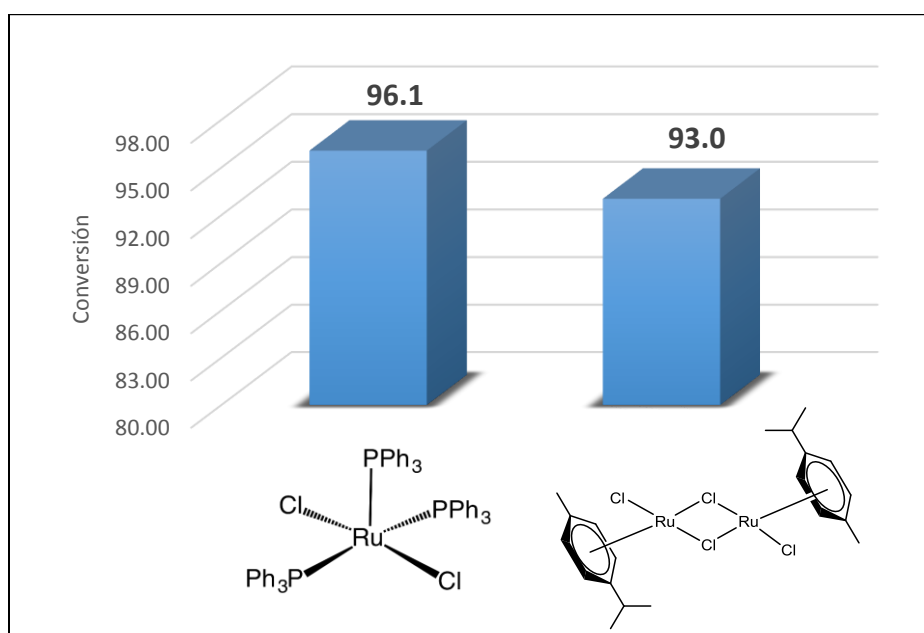


Figura 18. Complejo [(η<sup>6</sup>-cimeno)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.



Gráfica 1. Comparación de fuente de rutenio en la hidrogenación por transferencia. Condiciones de reacción: tubo sellado, 1.1% mol de ligante y 1% mol de [Ru], 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 2 h, sin preactivación.

Como se observa en la **Gráfica 1**, no se aprecia un cambio significativo en el valor de conversión entre ambas fuentes de rutenio, así que se procedió a la síntesis del complejo metálico ocupando  $[(\eta^6\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$ , siguiendo mismo procedimiento que para  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ . Se obtiene un compuesto color vino de textura semisólida similar compuesto formado con  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ .

Para el análisis mediante RMN  $^1\text{H}$  no se logran observar cambios significativos en las señales propias del ligante TzMM por lo que con esta técnica no se pudo demostrar que la pasta obtenida sea el complejo metálico.

También se recurrió a la caracterización mediante espectrometría de IR con el fin de comparar los espectros del ligante puro TzMM y de la mezcla que se espera sea el complejo, para identificar variaciones en los picos de absorción de grupos funcionales del ligante antes y después de la formación del complejo, ya que se ha observado que los grupos funcionales cambian los valores de absorción al donar densidad electrónica para la formación de un complejo metálico. <sup>(89)</sup>

Comparando los dos espectros presentados en la **Figura 19**, se puede observar que el pico que muestra un cambio más notable, es el correspondiente a la vibración de los enlaces C=N que se encuentran en la misma región de absorción para la hidrazona y para la tiazolina. El cambio de banda va de  $1602\text{ cm}^{-1}$  en el ligante puro, a  $1581\text{ cm}^{-1}$  para el posible complejo. Esto puede indicar que sí está ocurriendo una interacción entre el ligante y la fuente de rutenio, y que dicha interacción se debe a la coordinación del N de los enlaces C=N (tiazolina e hidrazona) con el rutenio.

También se observa una pequeña variación en los picos correspondientes a la vibración del enlace N-N de la imina en  $993\text{ cm}^{-1}$  y en  $996\text{ cm}^{-1}$  para el ligante y el complejo, respectivamente. En forma similar, las vibraciones del enlace C-S de la tiazolina se desplazan de  $823\text{ cm}^{-1}$  en el ligante a  $821\text{ cm}^{-1}$  en el compuesto de coordinación. El hecho de que estos cambios en las bandas de absorción sean menores que el observado para los enlaces C=N, se debe a que los enlaces N-N y C-S no participan directamente en la coordinación, pero se encuentran cerca del átomo

coordinado y por lo tanto, sufren en menor proporción la atracción electrónica del rutenio.

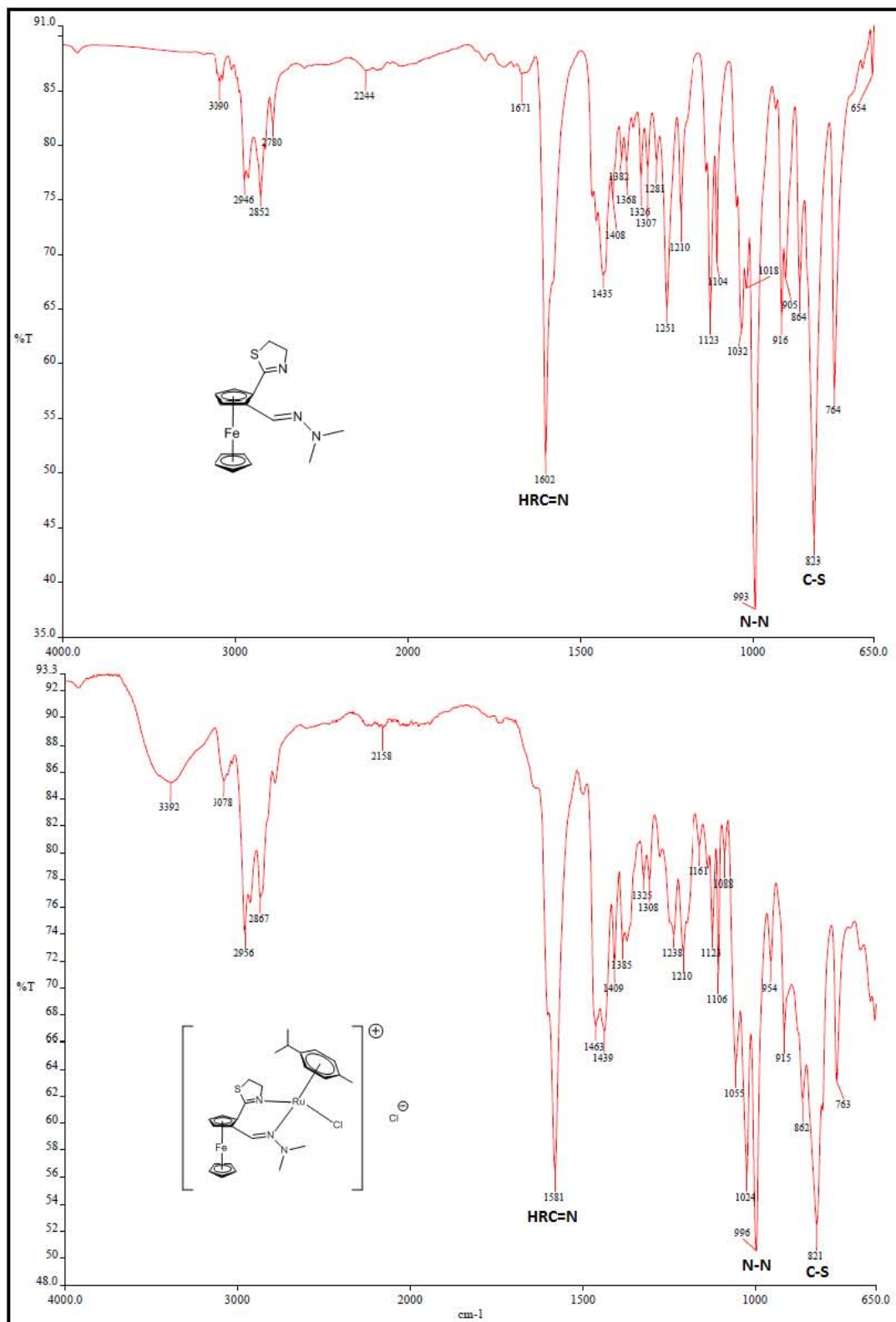


Figura 19. Espectros de IR para TzMM y complejo

El último análisis realizado fue mediante espectroscopía de masas (**Figura 20**). En el espectro se observa la pérdida de masa en función a la estructura propuesta desde un inicio.

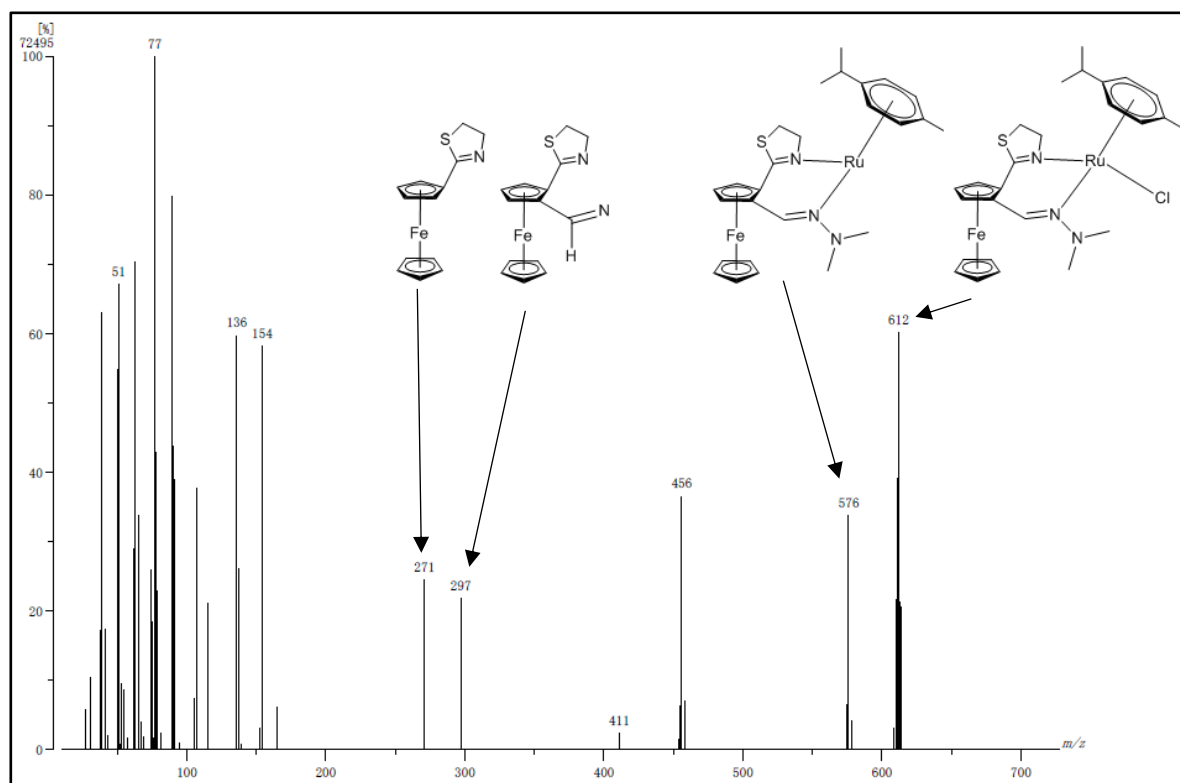
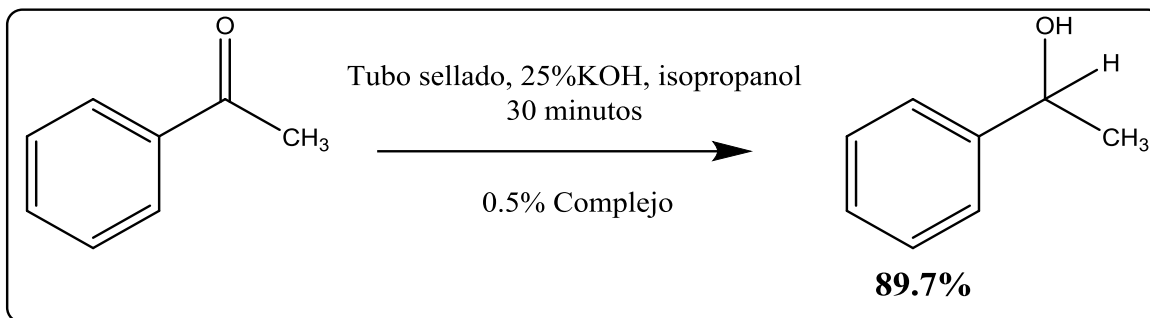


Figura 20. Espectro de masas del complejo de TzMM y  $[(\eta^6\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$ .

Al confirmarse la estructura del complejo, se intentó hacer una cristalización del complejo para obtener un cristal adecuado para su análisis mediante difracción de rayos X, para ello se repitió la reacción de síntesis del complejo cambiando el disolvente de reacción de diclorometano a THF. En este caso el sólido obtenido no fue filtrado y el disolvente se evaporó al alto vacío. El sólido seco se lavó tres veces con hexano anhidro. Desafortunadamente, el disolvente del lavado quedaba colorido y mediante cromatografía en capa fina se verificó que el ligante TzMM estaba siendo disuelto por el hexano. También se adicionaron una amplia variedad de contraiones de diversos tamaños, sin tener éxito en la formación del cristal, ya que la textura tipo pasta del complejo se conservó.

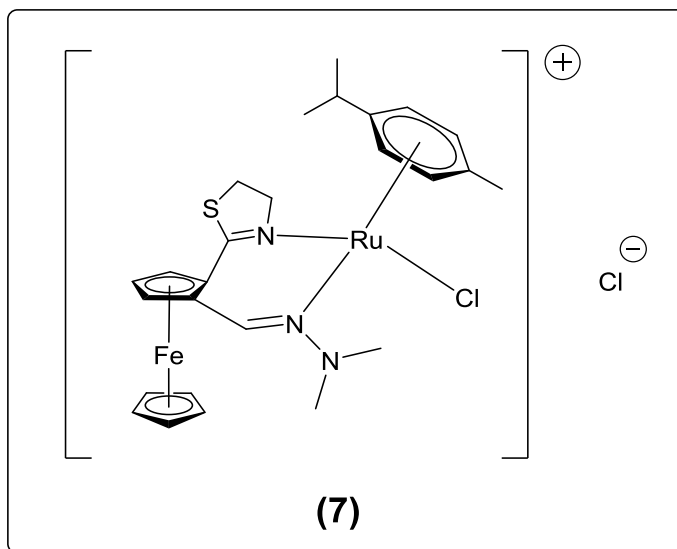
Finalmente, otra forma de tener una evidencia contundente de que se había logrado aislar el complejo, fue realizando la reacción usando como catalizador únicamente el sólido obtenido y no formándolo in situ como anteriormente se había realizado. Los

resultados se observan en el **Esquema 27**. La hidrogenación se lleva a cabo obteniendo una conversión muy buena, comparable con la que se obtiene en la reacción con el complejo formado *in situ*, considerando que la fuente de rutenio es diferente. Esto es prueba que el semisólido es el complejo TzMM/[Ru].



*Esquema 27. Reacción de hidrogenación con la adición del complejo metálico preparado por separado.*

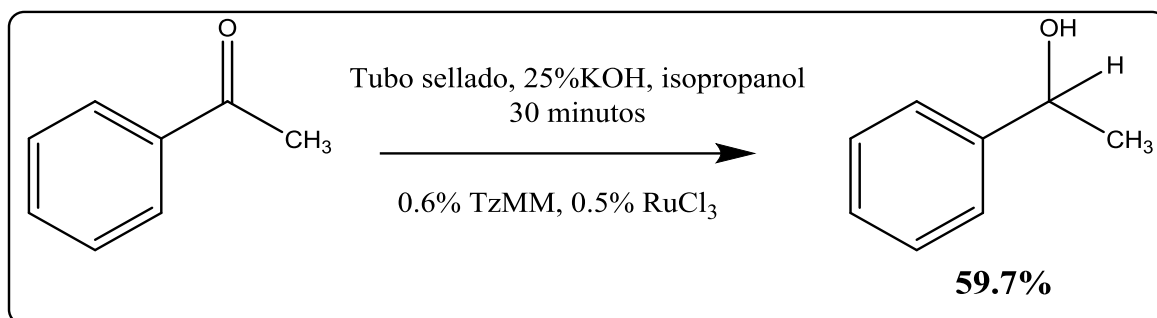
Con todos los análisis anteriores, se corrobora que el semisólido obtenido es el complejo formado por  $[(\eta^6\text{-cimen})\text{RuCl}_2]_2$  y el ligante TzMM con la estructura presentada en la **Figura 21**.



*Figura 21. Estructura del complejo metálico  $[\text{Ru}(\text{Cl})(p\text{-cym})(\text{TzMM})]\text{Cl}$ .*

Por último, con la finalidad de determinar si la reacción ocurría con una fuente de rutenio en otro estado de oxidación se realizó un experimento utilizando  $\text{RuCl}_3$ , el resultado se muestra en el **Esquema 28**. Aunque se observa que la reducción de cetonas ocurre, no quiere decir que el rutenio en estado de oxidación +3 sea el responsable de la reducción, ya que en la literatura se ha reportado que en estas

reacciones ocurre una reducción de Ru III a Ru II *in situ*,<sup>(90)</sup> es por esto que la conversión presenta un valor menor en comparación con fuentes directas de rutenio en estado de oxidación dos, para que ocurra la hidrogenación debe realizarse una reducción previa del compuesto metálico, lo cual conlleva tiempo.



Esquema 28. Hidrogenación de cetonas con  $\text{RuCl}_3$ .

#### 4.4 Calentamiento a reflujo

##### 4.4.1 Optimización de condiciones de reacción

Una vez comprobada la reacción, la actividad del ligante en ella y habiendo identificado los productos, se realizó la optimización de condiciones, con el fin de obtener el mejor valor de conversión, minimizando el uso de reactivos lo que conlleva un menor costo. Para ello, todas las reacciones se realizaron formando el complejo *in situ* en el medio de reacción por la facilidad de trabajo. El primer paso consistió en la disminución de carga de ligante (**TzMM**) y de la fuente de rutenio. Los resultados se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Resultados de conversión con diferentes cargas de ligante y de rutenio.

Entrada	t preact (h)	Carga [Ru] (% mol)	Carga ligante (% mol)	KOH (% mol)	t reacción (h)	Conversión %
1	2	1	1.1	25	15	95.8
2	2	2	2.1	25	15	95.1
3	2	1	0.5	25	15	81.2
4	1.5	1	0.5	25	15	58.8

Condiciones de reacción: 25% mol KOH, TzMM y  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , reflujo, 2 h de preactivación, 83°C, 5 h de reacción.



Se observó que con 2% mol de fuente de rutenio y 2.1% mol de ligante (**Entrada 2**) se obtuvo prácticamente la misma conversión que con la mitad de la carga. Por lo tanto, se prefiere que la catálisis se realice con 1/1.1 % mol de carga de [Ru]/ligante, (**Entrada 1**) por cuestiones de ahorro de catalizador. Así mismo al disminuir a la mitad la relación ligante/metal, la conversión disminuye considerablemente (**Entrada 3**), la **Entrada 4** indica que el ligante no debe estar en menor proporción con respecto a la fuente de rutenio (proporcionalidad molar) y que el tiempo de preactivación podría ser un factor que afecta la conversión de sustrato a producto.

Para corroborar esta hipótesis se varió el tiempo de activación en las condiciones de carga de rutenio y de ligante en 1/1.1% obteniendo los resultados mostrados en la **Tabla 3**. Con estos resultados se observó que el tiempo de preactivación idóneo para la reacción es de 1 h (**Entrada 2**).

*Tabla 3. Influencia de tiempo de preactivación sobre conversión de producto.*

Entrada	t preact (h)	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	KOH (% mol)	t reacción (h)	Conversión %
1	2	1	1.1	25	15	95.8
2	1	1	1.1	25	15	98.1
3	0	1	1.1	25	15	72.3

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 1.1% TzMM y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, preactivación, 83°C, 15 h de reacción.*

El próximo factor a evaluar fueron diferentes fuentes de hidruro, para ello se realizó la reacción bajo las condiciones anteriores y se emplearon isopropanol y formiato de etilo como fuente de hidrógeno, ya que en los reportes encontrados en la literatura se ha observado que formiatos pueden funcionar como molécula donadora de hidrógenos. Los resultados se muestran en la **Tabla 4**.

*Tabla 4. Variación de la fuente de hidruro.*

Entrada	KOH (% mol)	Fuente de hidrógeno	Conversión %
1	25	isopropanol	98.1
2	25	formiato	1.0

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, fuente de hidruro, 1.1% TzMM y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, 1h preactivación, 83°C, 15 h de reacción.*

El formiato no funciona como donador de hidruro para este sistema catalítico (**Entrada 2**). Esto puede deberse a una energía inadecuada para entrar en el ciclo catalítico o a que la base empleada no es lo suficientemente fuerte para formar el ion correspondiente. Por lo tanto, en las siguientes evaluaciones se continuó ocupando el isopropanol como fuente de hidruro, además de presentar la ventaja de ser más accesible a nivel industrial que el formiato.

La siguiente condición a evaluar es el tipo de base a utilizar (**Tabla 5**), para ello se evaluaron KOH (**Entrada 1**) y *t*-BuOK (**Entrada 2**).

*Tabla 5. Variación de la base.*

Entrada	t preact (h)	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	Base (5% mol)	Conversión %
1	1	1	1.1	KOH	95.2
2	1	1	1.1	<i>t</i> -BuOK	95.3

*Condiciones de reacción: 5% mol de base, isopropanol, 1.1% TzMM y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, 1h preactivación, 83°C, 15 h de reacción.*

La conversión resulta prácticamente igual con las dos bases, por lo que se decidió usar hidróxido de potasio en las siguientes evaluaciones debido a su menor precio, además de tener mayores ventajas en propiedades como la solubilidad, seguridad de uso y manipulación. Así mismo comparando la (**Entrada 1 de la Tabla 5**) y la (**Entrada 1 de la Tabla 4**) se observa que se obtienen mayores valores de conversión al usar 25% mol de KOH en comparación con 5% mol.

La gran similitud en los resultados observados en la **Tabla 5**, puede deberse por un lado, a que la base participa en la captura de los iones H<sup>+</sup> que se liberan durante la formación de la especie catalíticamente activa, y por lo tanto es de esperarse que cualquier base con el pKa necesario realice esta función con igual efectividad. Adicionalmente, el metal de la base actúa como contraion del alcóxido que se forma después de que el isopropanol dona un protón durante el ciclo catalítico, y en las bases evaluadas se tiene el mismo contraion, potasio.

Con lo anterior se llegaba a una optimización de condiciones de reacción por calentamiento vía reflujo, por lo que el siguiente paso fue la evaluación del efecto de cada ligante sobre la hidrogenación, los resultados se muestran en la **Tabla 6**.

*Tabla 6. Influencia de cada ligante en la hidrogenación*

Entrada	Ligante	t preact (h)	Carga [Ru] (% mol)	Carga ligante (% mol)	KOH (% mol)	t reacción (h)	Conversión %
1	TzMM	1	1	1.1	25	15	98.1
2	TzMP	1	1	1.1	25	15	99.2
3	TzPP	1	1	1.1	25	15	97.2

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 1.1% Ligante y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, 1h preactivación, 83°C, 15 h de reacción.*

No se observan notables diferencias y las que existen no son significativas para decir que existe una diferencia entre las conversiones, así que con el propósito de observar de una forma más clara el efecto del impedimento estérico en los ligantes se buscó reducir el tiempo en la reacción de hidrogenación catalítica, para ello se realizaron pruebas calculando la conversión a distintos tiempos, los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 7**.

*Tabla 7. Evaluación de tiempos de reacción en hidrogenación de acetofenona.*

Entrada	t preact (h)	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	KOH (% mol)	t reacción (h)	Conversión %
1	1	1	1.1	25	15	98.1
2	1	1	1.1	25	8	95.2
3	1	1	1.1	25	5	93.3
4	1	1	1.1	25	2	92.1

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 1.1% TzMM y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, 1h preactivación, 83°C, 15 h de reacción.*

El mejor tiempo de reacción continúa siendo 15 h (**Entrada 1**). Sin embargo, ya que el valor de conversión obtenido con 5 h de reacción es muy bueno (**Entrada 3**) se utilizó este tiempo en los posteriores experimentos, pues es más factible realizar este tipo de estudios en tiempos de reacción cortos.

Con este nuevo tiempo de reacción establecido se volvió a evaluar cada uno de los ligantes (**Tabla 8**).

*Tabla 8. Barrido de ligantes a tiempo de reacción de 5 horas.*

Entrada	Ligante	t preact (h)	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	KOH (% mol)	t reacción (h)	Conversión %
1	TzMM	1	1	1.1	25	5	93.3
2	TzMP	1	1	1.1	25	5	87.2
3	TzPP	1	1	1.1	25	5	64.9

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 1.1% Ligante y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, 1h preactivación, 83°C, 5 h de reacción.*

Estos resultados se pueden atribuir al impedimento estérico que ofrece el fragmento de hidrazona en cada ligante, se puede observar en la **Figura 14**, el impedimento estérico decrece en el siguiente orden TzPP > TzMP > TzMM, este impedimento hace más difícil el acceso del sustrato al sitio de coordinación disminuyendo la conversión, De acuerdo con los resultados obtenidos el efecto estérico juega un papel clave en el grado de conversión y este grado de conversión es proporcional al tiempo de reacción de hidrogenación, por lo que el mejor ligante a utilizar sigue siendo el TzMM.

Para observar el efecto de la presencia de agua, así como de una atmósfera abierta, se adicionó 1 mL de agua al medio de reacción y el resultado se comparó con el de otra reacción realizada sin condiciones de atmósfera anhidra e inerte, los resultados se observan en la **Tabla 9**.

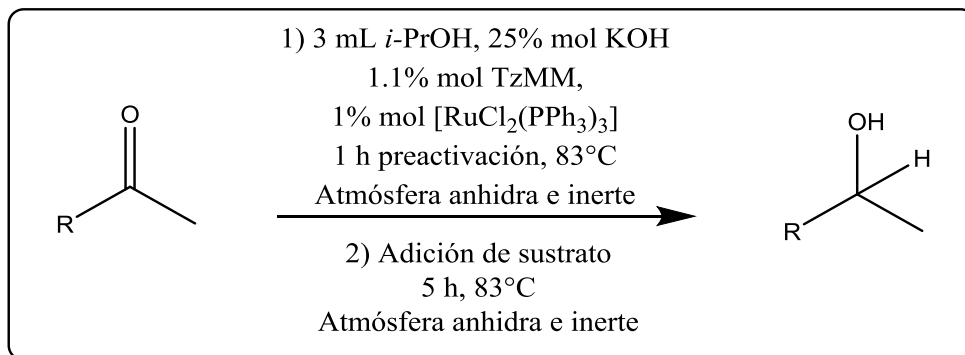
*Tabla 9. Influencia de la presencia de agua y atmósfera abierta.*

Entrada	t preact (h)	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	KOH (% mol)	Modificación	Conversión %
1	1	1%	1.1%	25%	1mL agua	4.8
2	1	1%	1.1%	25%	No anhidro, No N <sub>2</sub>	27.0

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 1.1% TzMM y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], reflujo, 1h preactivación, 83°C, 5 h de reacción.*

La reacción no procede de la misma forma cuando se adiciona agua lo que indica que el complejo catalítico debe ser formado en condiciones anhidras y puede ser inestable a la humedad, el rutenio se estaría hidratando y por consiguiente no se favorecería la coordinación del ligante. La atmósfera de nitrógeno es necesaria para eliminar el aire que conlleva humedad, y como se observó con los resultados de la **Tabla 9**, el agua es un fuerte impedimento para que la reacción de

Las condiciones óptimas para la reacción mediante calentamiento a reflujo son las mostradas en el **Esquema 29**.



*Esquema 29. Condiciones óptimas para la reacción por calentamiento a reflujo.*

#### 4.5 Calentamiento en tubo sellado

Haciendo un cambio de perspectiva de reacción, se realizaron experimentos para determinar si la reacción de hidrogenación catalítica de cetonas por transferencia sería factible en un reactor de tubo sellado, con lo cual se puede sustituir el calentamiento a reflujo por un sistema cerrado capaz de soportar mayores temperaturas y presiones, además de que la preparación de la reacción se simplifica.

La metodología consiste en la preactivación del complejo catalítico en el reactor sellado durante dos horas a una temperatura de 90° C. Transcurrido este tiempo se enfría a temperatura ambiente se adiciona la acetofenona, el reactor se cierra y se calienta otra vez a 90° C, para dejar transcurrir la reacción durante 5 h a esa temperatura y a una presión generada de 0.5 bar. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a través de una columna delgada de alúmina y celita, se evapora el disolvente y finalmente la mezcla de reacción es analizada vía RMN <sup>1</sup>H, con el espectro de la mezcla de acetofenona y 1-feniletanol se calcula la conversión con las integrales de las señales para los hidrógenos del grupo metilo presente tanto en el sustrato como en el producto. El resultado es una conversión del 16.6%.

Al obtener una conversión de reacción tan baja, se decidió realizar la misma reacción pero con 3 bar de presión de hidrógeno gas, ya que se ha reportado que la hidrogenación por transferencia se puede desarrollar adecuadamente con la adición de hidrógeno gas al medio de reacción.<sup>(73)</sup> Sin embargo, al realizar la reacción con

esta modificación se obtiene una conversión del 13.0%, que es similar a la obtenida sin la adición de hidrógeno. Este fenómeno puede atribuirse a que el hidrógeno en forma gaseosa no forma parte del ciclo catalítico, por lo que la presencia o ausencia de éste no influye en la reacción, así mismo nos indica que el mecanismo por el que se rige no es una adición directa de hidrógeno gaseoso, por lo que ocurre vía un intercambio directo entre el isopropanol (molécula donadora) y la cetona, todo esto con la participación del complejo catalítico.

Para incrementar la conversión de la reacción se plantearon dos propuestas de variaciones en la temperatura, teniendo en cuenta dos puntos de vista. Por un lado, la propuesta de disminuir la temperatura de reacción se basa en que presión generada como consecuencia del calentamiento, podría evitar que la hidrogenación procediera debido a que todo el isopropanol se encuentra en fase gas por su temperatura de ebullición (82°C) evitando la inserción del isopropanol en el ciclo catalítico. La otra propuesta fue incrementar la temperatura, ya que probablemente, calentando a 90°C no se suministra la suficiente energía al sistema para superar la energía de activación de la catálisis, por lo que se incrementó 30°C la temperatura. Los resultados se muestran a continuación en la **Tabla 10**. Estas reacciones se realizaron sin preactivación, ya que se consideró que al abrir el tubo para adicionar el sustrato, el complejo podría estar siendo afectado por el aire perdiendo su actividad catalítica. Por lo tanto, al inicio se colocaron el isopropanol, la base, el ligante, la fuente de rutenio, y el sustrato en el tubo.

*Tabla 10. Influencia de la temperatura en la hidrogenación catalítica en reactor de tubo sellado.*

Entrada	T (°C)	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	KOH (% mol)	t reacción (h)	Conversión %
1	60	1	1.1	25	5	0.0
2	90	1	1.1	25	5	5.6
3	120	1	1.1	25	5	96.2

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 1.1% TzMM y 1% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], tubo sellado, NO preactivación, calentamiento, 5 h de reacción.*

Durante los experimentos se observó que al aumentar la temperatura el barómetro registró un aumento en la presión generada, llegando a 2 bar. De acuerdo con los resultados de la **Tabla 10**, la temperatura es un factor clave para que la

hidrogenación se lleve a cabo, y al aumentar la temperatura también aumenta la eficiencia de la catálisis (**Entrada 3**). Así mismo se observa que se puede evitar el tiempo de preactivación del complejo catalíticamente activo, ya que a 120°C la conversión de la reacción resultó muy buena.

#### 4.5.1 Optimización de condiciones

Una vez definida la temperatura óptima de 120°C, se realizaron diferentes pruebas de hidrogenación de la acetofenona variando, tiempo de reacción y concentración de ligante y rutenio. La forma de registrar el tiempo de reacción fue iniciando el conteo cuando la presión del sistema llegaba a su valor máximo (2 bar). Los resultados se muestran en la **Tabla 11**.

*Tabla 11. Efecto del tiempo de reacción en la conversión.*

Entrada	Ligante	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	t reacción (h)	Conversión%
1	TzMM	1	1.1	5	96.2
2	TzMM	1	1.1	2	96.1
3	TzMP	1	1.1	2	96.5
4	TzMM	1	1.1	0.5	96.5
5	TzMM	0.5	0.6	0.5	96.2
6	TzMM	1	1.1	0.25	93.4
7	TzMM	0.5	0.6	0.25	93.6

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, Ligante y Fuente de rutenio, tubo sellado, NO preactivación, calentamiento 120°C.*

Se observa que al comparar la actividad de **TzMM (Entrada 2)** y **TzMP (Entrada 3)** los valores de actividad son prácticamente iguales por lo que cualquiera se comportará de la misma forma en este método de calentamiento.

Los mejores tiempos de reacción son de 0.5 h en adelante, como se observa en las **Entradas 1-5** de la **Tabla 11**, por lo tanto se considera un tiempo de reacción adecuado 30 minutos debido a que el estudio se puede realizar a mayor velocidad y es más viable económicamente si se llevara a nivel industrial, porque el menor tiempo de calentamiento representa un importante ahorro económico.

Se logra conservar un excelente valor de conversión aunque se disminuya a la mitad la carga de rutenio/ligante (**Tabla 11**), a comparación con el calentamiento a reflujo donde la conversión cae drásticamente al reducir la carga de catalizador.

Una evaluación más consistió en agregar la mitad del volumen de isopropanol como disolvente a la reacción, es decir, duplicar la concentración tanto del sustrato y del catalizador (**Tabla 12**).

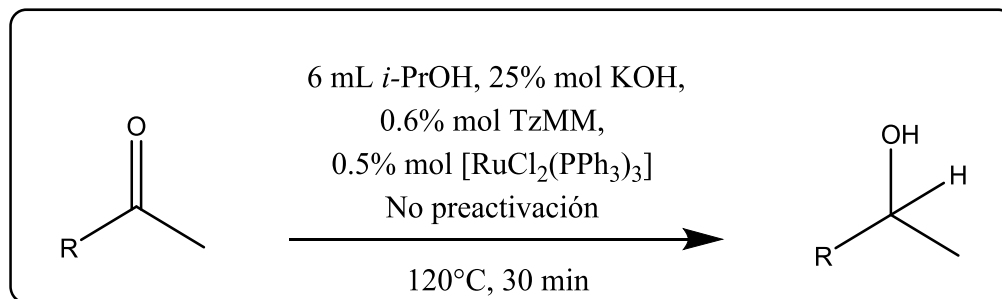
*Tabla 12. Efecto de la concentración de isopropanol.*

Entrada	Volumen de <i>i</i> -PrOH	[Ru] (% mol)	Ligante (% mol)	t reacción (min)	Conversión %
1	6mL	0.5	0.6	15	95.2
2	3 mL	0.5	0.6	15	93.6
3	1.5 mL	0.5	0.6	15	89.6

*Condiciones de reacción: 25% mol KOH, isopropanol, 0.6% TzMM y 0.5% [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], tubo sellado, NO preactivación, calentamiento, 15min de reacción.*

En la **Tabla 12** se observa que al disminuir el volumen de isopropanol disminuye la conversión (**Entrada 3**), esto se debe a que el isopropanol se encuentra más disponible para formar parte del ciclo catalítico cuando se encuentra en mayor cantidad (cuando la concentración del sustrato es menor), por lo que en experimentos posteriores se usaron 6 mL de isopropanol.

Una vez que se han encontrado las condiciones ideales de la reacción en reactor de tubo sellado (**Esquema 30**), se decidió hacer todo el barrido de sustratos con esta metodología.



*Esquema 30. Reacción optimizada por calentamiento en tubo sellado.*

#### 4.5.2 Barrido de sustratos

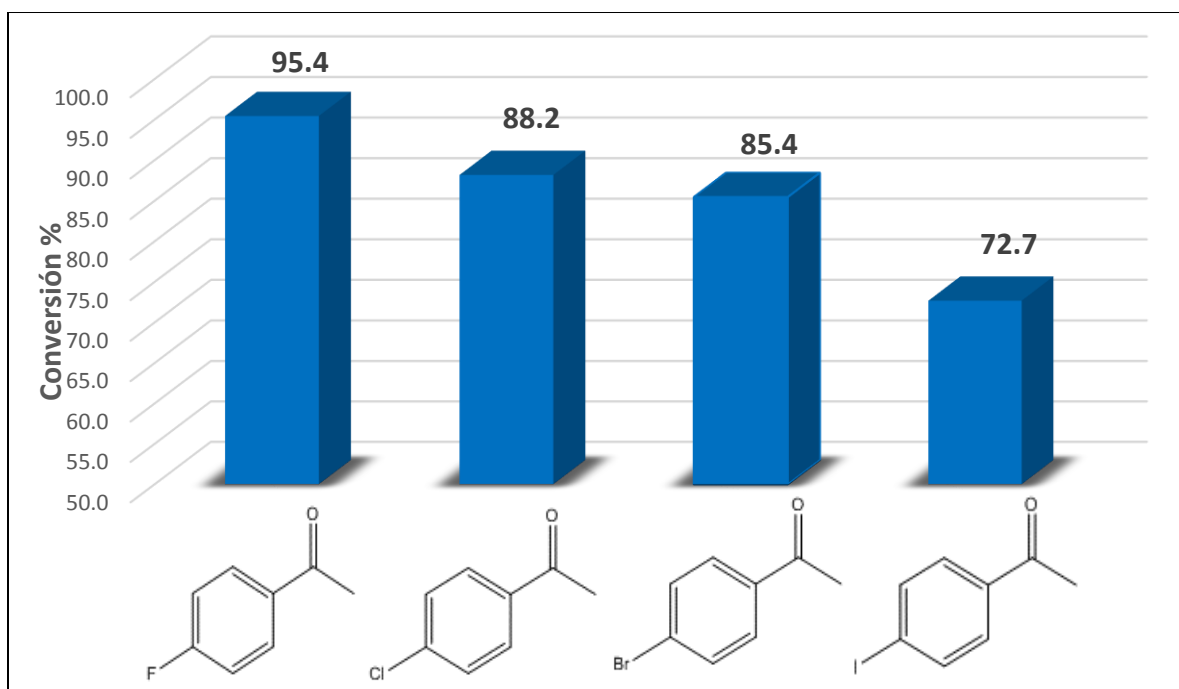
Se inició el estudio del comportamiento de catalizador con respecto a modificaciones electrónicas y estéricas en el sustrato, para ello se utilizaron metil cetonas aromáticas



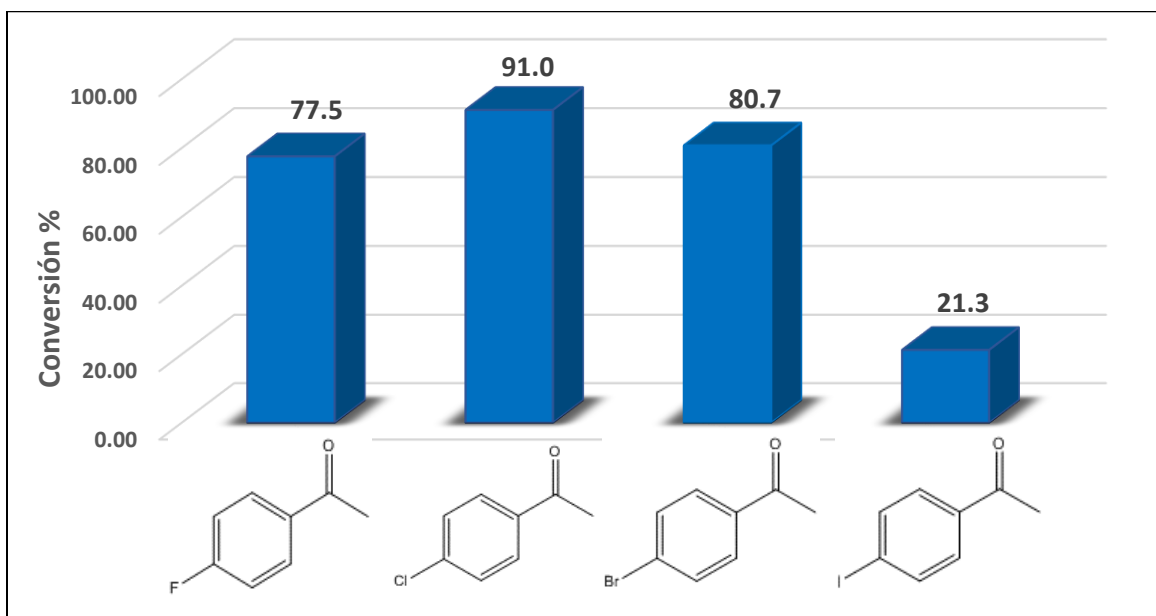
con diferentes sustituyentes. Así mismo, se emplearon cetonas con anillos ricos en electrones.

El primer estudio fue el efecto electrónico del sustrato, para lo cual se utilizaron distintos grupos funcionales tanto electroattractores como electrodonadores sustituidos en posición *para* en la acetofenona.

Los primeros sustituyentes en ser evaluados fueron electroattractores de tipo halogenuros, en esta prueba fueron evaluadas las conversiones en calentamiento a reflujo y a tubo sellado con el objetivo de descubrir si había cambios en la reacción, los resultados se muestran en la **Grafica 2** y **Gráfica 3**.



**Gráfica 2. Efecto del sustituyente halógeno en calentamiento a reflujo.**  
Condiciones de reacción: 25% mol KOH, 1.1% mol TzMM y 1% mol  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 1 h de preactivación, 83°C, 5 h de reacción.



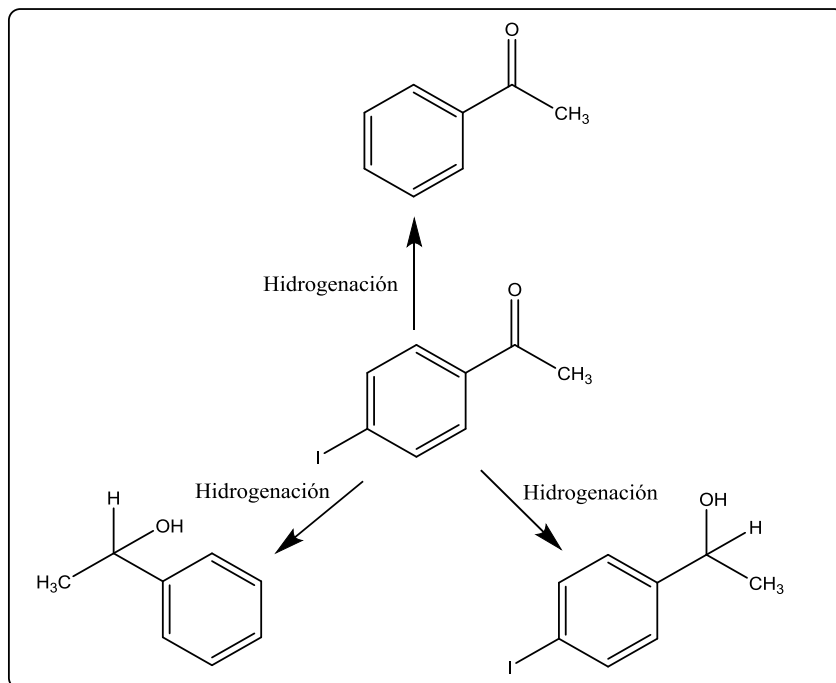
**Gráfica 3. Efecto de sustituyente halógeno en calentamiento a tubo sellado.**  
 Condiciones de reacción: calentamiento en tubo sellado, 0.6% de ligante TzMM y 0.5% de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$  25% KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 min, sin preactivación.

Para el caso del calentamiento a reflujo en general, con todos los halogenuros como sustituyentes en el anillo aromático, se obtuvieron buenas conversiones. En el caso de la *p*-yodoacetofenona en la cromatoplaqa se observan 3 sustancias, el sustrato, el producto esperado, y otra especie ligeramente menos polar, la cual podría ser acetofenona (no halogenada), lo cual implica que este podría ser un método alternativo para deshalogenar anillos aromáticos.

Por otro lado en el calentamiento en tubo sellado se observan buenos valores de conversión con los sustratos *p*-cloro y *p*-bromo acetofenona, pero en el caso de la *p*-fluoroacetofenona se presenta una disminución considerable en la conversión. Esto puede atribuirse a que el flúor tiene una electronegatividad muy alta, lo que ocasiona que los electrones del carbonilo no estén tan disponibles para una coordinación efectiva con el rutenio, generando una velocidad de reacción lenta acompañado de un tiempo de reacción corto que no permite que la catálisis se complete en una forma cuantitativa.

Por otro lado se observa un fenómeno de deshalogenación también registrado en calentamiento a reflujo. En la cromatoplaqa de la mezcla de reacción se observan tres sustancias, el sustrato, el producto y un subproducto con una polaridad menor. De igual forma, se observan en las RMN  $^1H$  dos sustancias con señales muy similares, la

única forma de diferenciarlos es por una señal simple que aparece en la región de los metilos alfa a la cetona del sustrato, estas señales son muy cercanas en el rango de  $\pm 0.04$  ppm. Se propone que está ocurriendo una deshalogenación del sustrato, es decir, se está perdiendo el halógeno en posición *para* formándose acetofenona. Esta deshalogenación no se aprecia en la *p*-fluoroacetofenona pero si en *p*-cloroacetofenona, *p*-bromoacetofenona y con mayor intensidad en *p*-yodoacetofenona donde la reacción es muy evidente en cromatoplaca y en resonancia de protón, por ello el valor de conversión para el producto de hidrogenación es tan bajo. Los posibles subproductos de la reacción se presentan en el **esquema 31**. Estos subproductos podrían ser cuantificados al ser separados por una columna y analizados por métodos convencionales (RMN, IR).

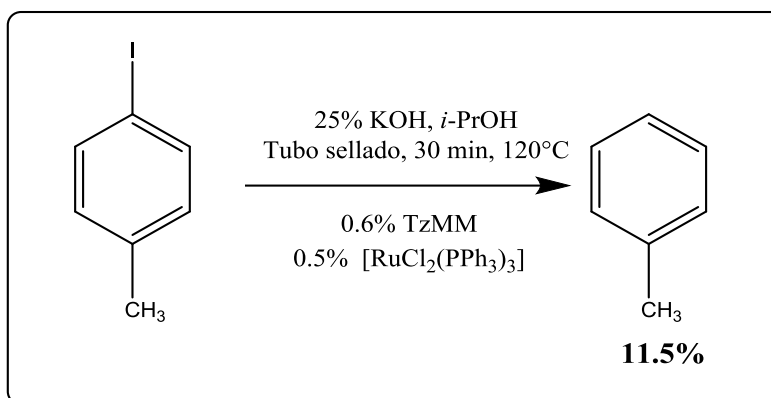


*Esquema 31. Posibles subproductos durante la hidrogenación de p-yodoacetofenona.*

En la literatura se han encontrado métodos de deshalogenación de anillos aromáticos sustituidos usando metales como Pd, Si, Ru, Rh, Ni, Pt, algunos de ellos en forma de complejos metálicos con donadores de nitrógeno, e incluso estos métodos se han patentado por su aplicación en labores de descomposición y protección ambiental.<sup>(91)</sup> En el caso específico de la hidrogenación de acetofenonas con halógenos en posición *para* la literatura tiene algunos casos registrados con Ni, Ir, Cs y Pd,<sup>(92)</sup> se

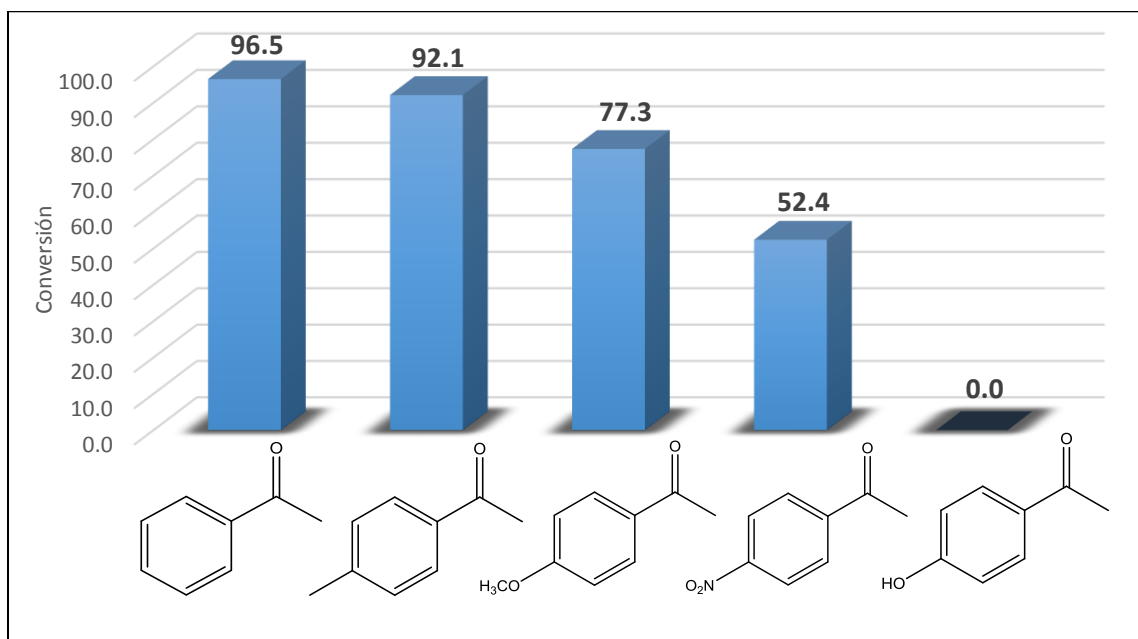
pueden encontrar casos muy puntuales de este tipo de reacciones simultáneas que ocurren durante la hidrogenación y deshalogenación de este tipo de compuestos.<sup>(93)</sup>

Para corroborar esta teoría se sometió una muestra de 4-yodotolueno a la misma reacción a la que se sometieron las acetofenonas halogenadas (**Esquema 32**). En el análisis de los espectros de protón mediante RMN, se buscaron las señales correspondientes a los grupos metilo del 4-yodotolueno y del tolueno que se habría formado en caso de haber una deshalogenación. Efectivamente, se presenta una deshalogenación con un 12% de conversión. Con las integrales de cada señal se calculó un valor de conversión. Por lo que la reacción secundaria que se descubre en este proyecto con rutenio y este ligante abre la puerta para un estudio futuro incrementando sus propiedades como complejo eliminador de halógenos en anillos aromáticos y su posterior aplicación en química ambiental.



*Esquema 32. Evaluación del proceso de deshalogenación en 4-yodotolueno.*

Continuando con el barrido de sustratos se evaluó el efecto del sustituyente de nuevo en posición *para* a la cetona, para ello se evaluaron diferentes sustituyentes con un efecto inductivo diferente, para corroborar su efecto sobre la reacción, los resultados se muestran en la **Gráfica 4**.



**Gráfica 4. Efecto inductivo en el anillo aromático.**

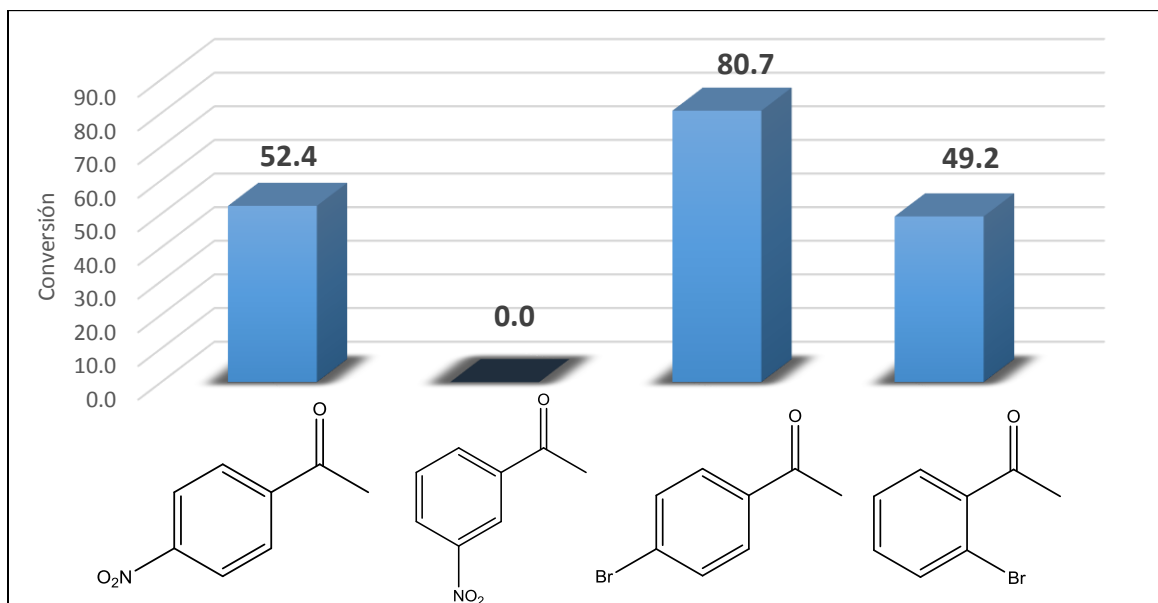
*Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.*

Se observa una tendencia relacionada con el efecto inductivo del sustituyente en el anillo aromático: si el sustituyente atrae densidad electrónica del anillo, la conversión se reducirá considerablemente. En el caso particular del OH se propone que el OH está perdiendo el hidrógeno por la presencia de la base en el medio de reacción formando una especie iónica que no puede insertarse en el ciclo catalítico. De igual forma es importante mencionar que no se observa una reducción de del grupo nitro para formar aminas, lo que nos dice que es una reducción selectiva de grupos carbonilos con respecto a grupos nitro.

Para definir claramente el efecto de la posición de un electroattractor en el anillo de la acetofenona, se evaluó un grupo de electroattractores en diferentes posiciones del anillo aromático. Los resultados se presentan en la **Gráfica 5**.

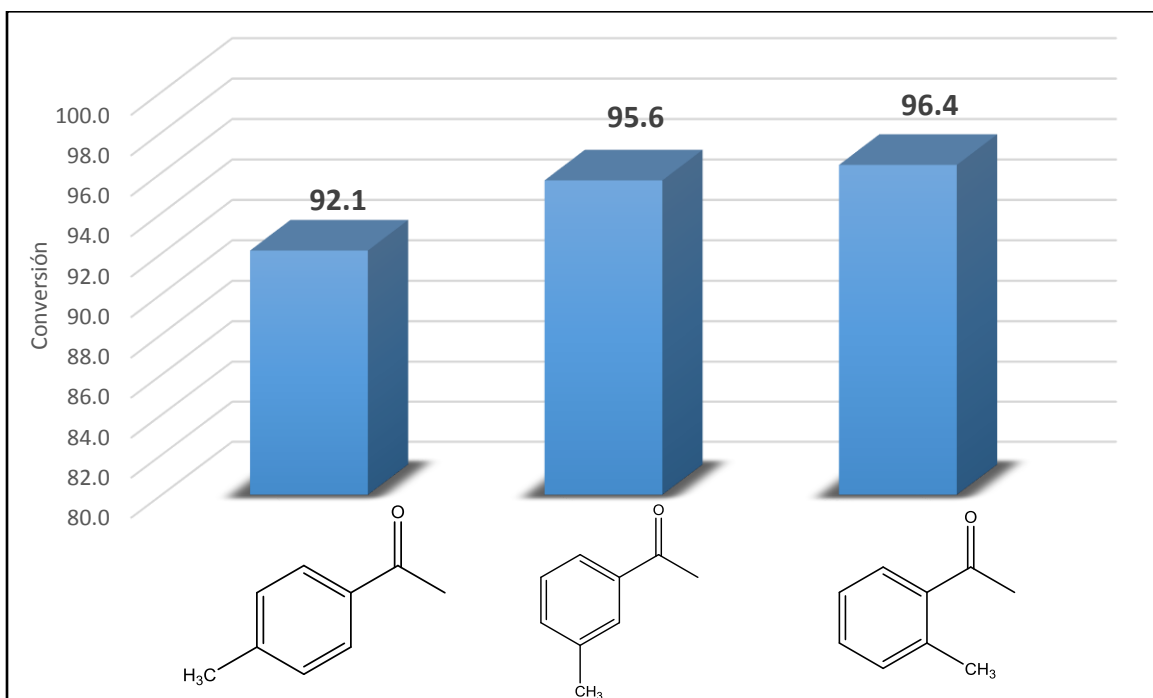
Si un sustituyente electroattractor se encuentra más cercano al grupo cetona, la conversión disminuye en forma directa. Esto quiere decir que para que la reacción de hidrogenación se lleve a cabo es necesario que el par de electrones de la cetona estén disponibles, y por lo tanto su ambiente estérico debe estar libre de grupos electroattractores.

Por otro lado, en la hidrogenación de 2'-bromoacetofenona se vuelve a observar el fenómeno de deshalogenación explicado anteriormente, esto sugiere que la reacción de deshalogenación puede ocurrir en cualquier posición del anillo aromático.



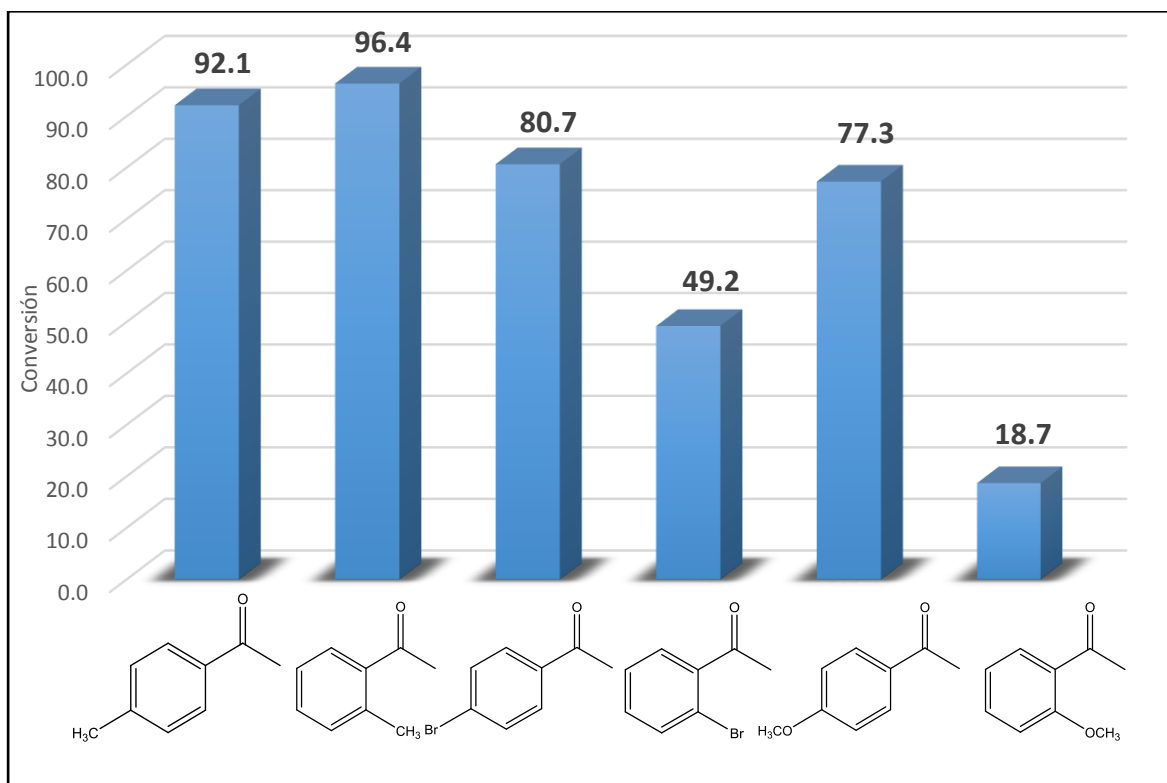
**Gráfica 5. Efecto de electroattractores en diferentes posiciones del anillo.**  
Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

El siguiente factor a evaluar fue la influencia de electrodonadores en diferentes posiciones del anillo aromático. Para ello se trabajó con metilacetofenonas sustituidas en posiciones *para*, *meta* y *orto*. Los resultados que se presentan en la **Gráfica 6**, muestran que prácticamente no hubo diferencias en las conversiones pero la leve diferencia observada puede deberse a que el fenómeno de donación electrónica incrementa la conversión, es decir, que entre más cercano se encuentre el sustituyente donador al grupo carbonilo, la conversión se verá más favorecida. Aunque los metilos no son un GED fuerte por ello no se aprecia significativamente su influencia. Esta propuesta sustenta la teoría de que el mecanismo por el que se rige esta hidrogenación está directamente relacionado con la densidad electrónica que tiene la cetona en su entorno estérico. Cabe mencionar, que para los grupos electrodonadores el efecto de la posición del sustituyente en el anillo no es tan notable como en el caso de los grupos electroattractores (**Gráfica 5**).



**Gráfica 6. Efecto de electrodonadores en diferentes posiciones del anillo.**  
 Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

El siguiente factor a evaluar fue la relación entre la conversión de la hidrogenación y el impedimento estérico en el anillo aromático, los resultados se resumen en la **Gráfica 7**. Se observa una baja conversión cuando se tiene un grupo voluminoso en posición *orto* a la cetona, esto al comparar *orto*-metoxiacetofenona con *para*-metoxiacetofenona. Esa misma tendencia se observa en *orto*-bromoacetofenona y *para*-bromoacetofenona. Pero en *orto*-metilacetofenona no ocurre una reducción significativa, esto es porque es un grupo ligeramente donador. Pero también se propone que la reducción en la conversión es porque el oxígeno del grupo metóxilo o el bromo de la *orto*-bromoacetofenona está coordinándose al rutenio durante el ciclo catalítico, esta competencia por la coordinación genera una disminución de la conversión de la reacción. Esto nos dice que la reacción está principalmente influida por el ambiente electrónico de la cetona.

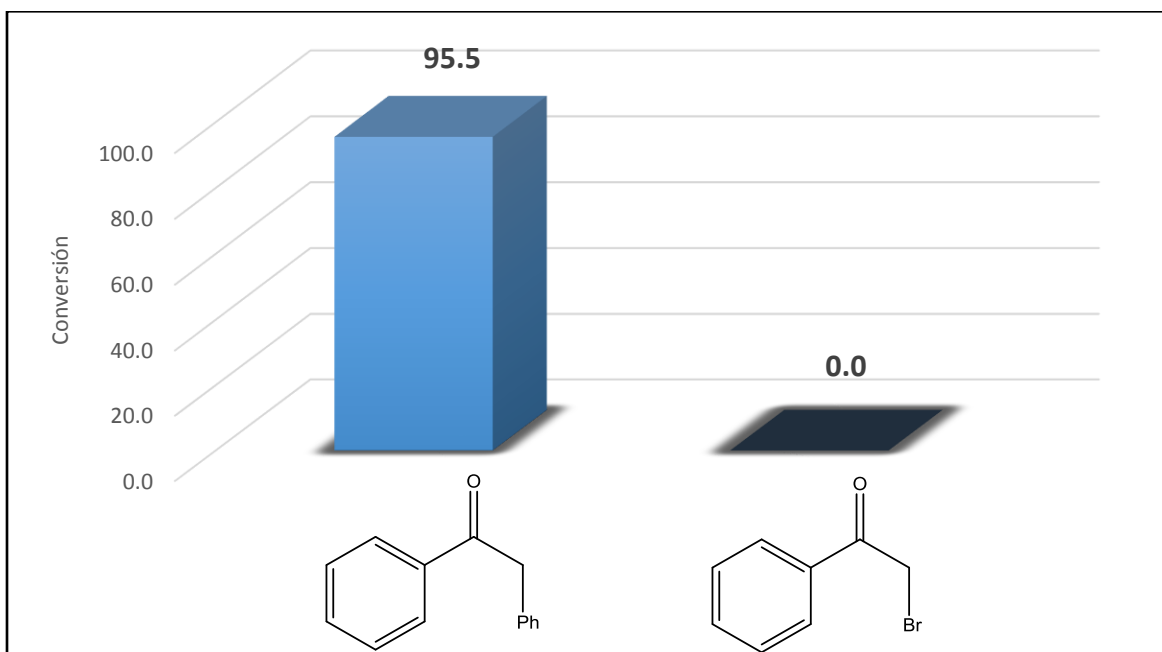


**Gráfica 7. Efecto del impedimento estérico en el anillo sobre la conversión.**  
 Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol [RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

Por otro lado, en la **Gráfica 8** se muestra el efecto en la conversión de sustituyentes que presentan impedimento estérico en la posición alfa a la cetona. Se observa que no ocurre una disminución significativa en la conversión de la 2-fenil-acetofenona con respecto a la acetofenona (95.5% vs. 96.5%), pero en 2-bromoacetofenona el fenómeno del impedimento estérico no es el responsable de que la reacción no ocurra, en realidad se debe a que el grupo halógeno en posición  $\alpha$  es un electroattractor fuerte que impide que la cetona entre al ciclo catalítico. Esto puede servir para reforzar la hipótesis de que la hidrogenación por transferencia necesita que el grupo cetona esté libre de electroattractores a su alrededor.

Otro punto destacable es que en esta reacción nuevamente ocurre el fenómeno de deshalogenación pero esta vez en el halógeno alfa a la cetona. Por lo que los sustituyentes en la posición alfa al carbonilo deben ser alquílicos o aromáticos pero nunca halogenuros o grupos electroattractores.



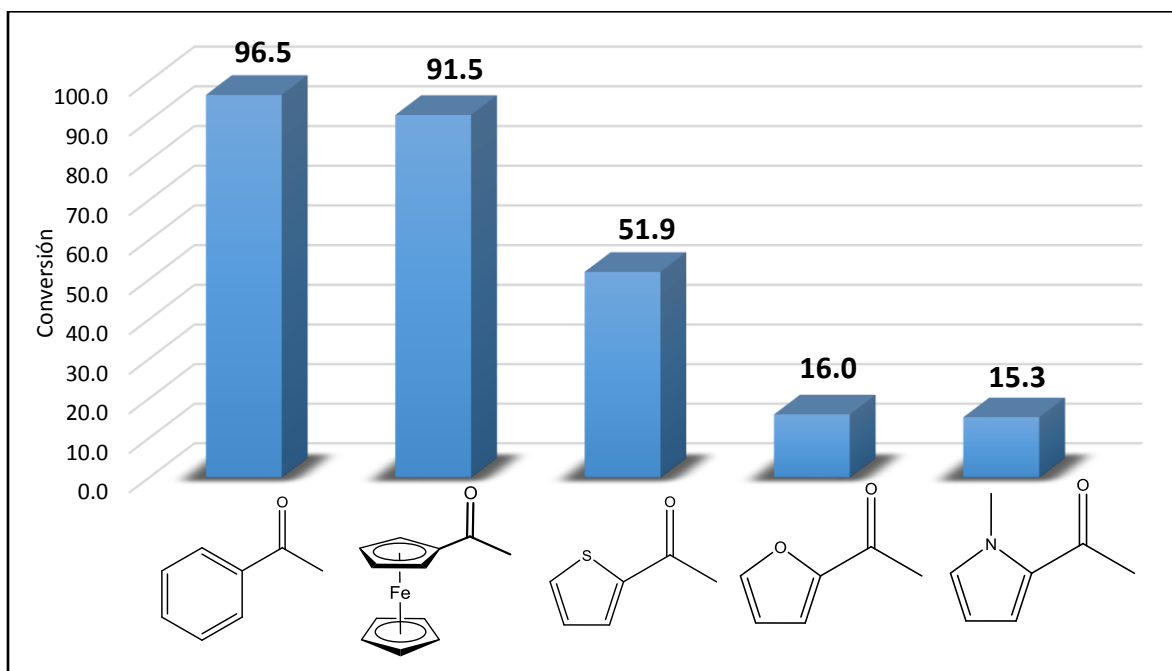


**Gráfica 8.** Efecto del impedimento estérico en la posición alfa al carbonilo sobre la conversión.

Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

Otro factor muy importante que también se evaluó, fue la influencia de la naturaleza del anillo aromático en la conversión, para ello se utilizaron diferentes tipos de anillos aromáticos y heterociclos como sustituyente en posición alfa a la cetona. En los resultados que se presentan en la **Gráfica 9** se puede ver que la conversión disminuye a medida que la donación electrónica disminuye. Para el benceno y el ferroceno que poseen una mayor energía de resonancia, la conversión es mayor, contrario a lo que sucede con el furano y el pirrol que son menos aromáticos.

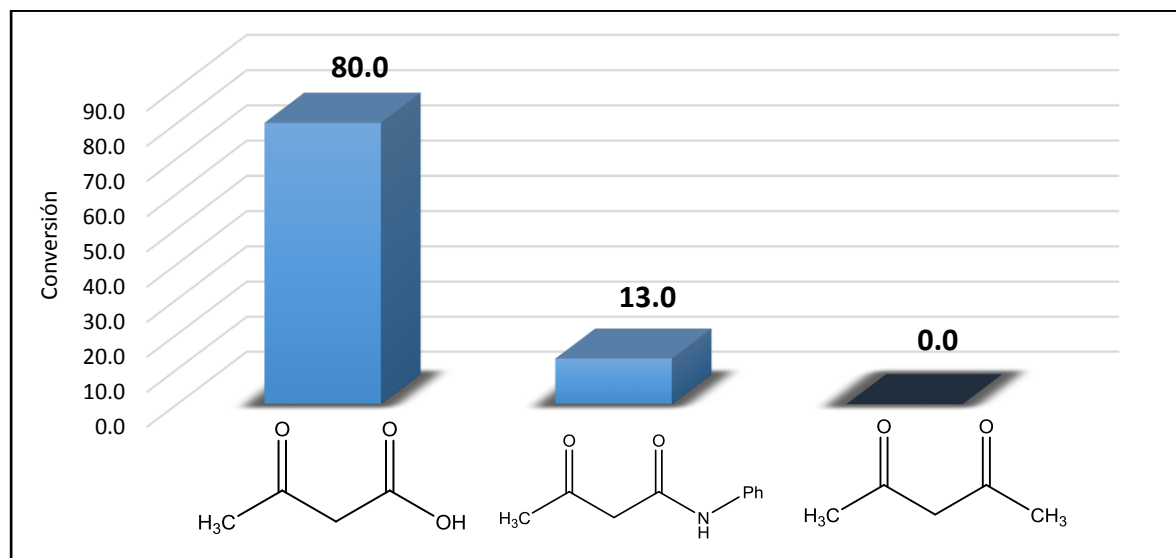
En el caso particular del 2-acetiltiofeno, al filtrar el crudo de reacción a través de la columna de alúmina y celita, se observó un compuesto morado retenido en el filtro, que se propone podría ser un polímero del tiofeno, ya que se ha reportado que a altas temperaturas esta familia de compuestos sufren reacciones de polimerización. <sup>(94)</sup>



**Gráfica 9. Influencia del anillo aromático sobre la hidrogenación.**

Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

El siguiente aspecto a determinar fue la selectividad de la reacción en cetonas que además incluyen otro grupo funcional, tales como ácidos carboxílicos, amidas y otras cetonas. Para ello se eligieron tres diferentes compuestos (**Gráfica 10**) y en cada uno se determinó cuáles de los grupos carbonilo sufrieron la hidrogenación.

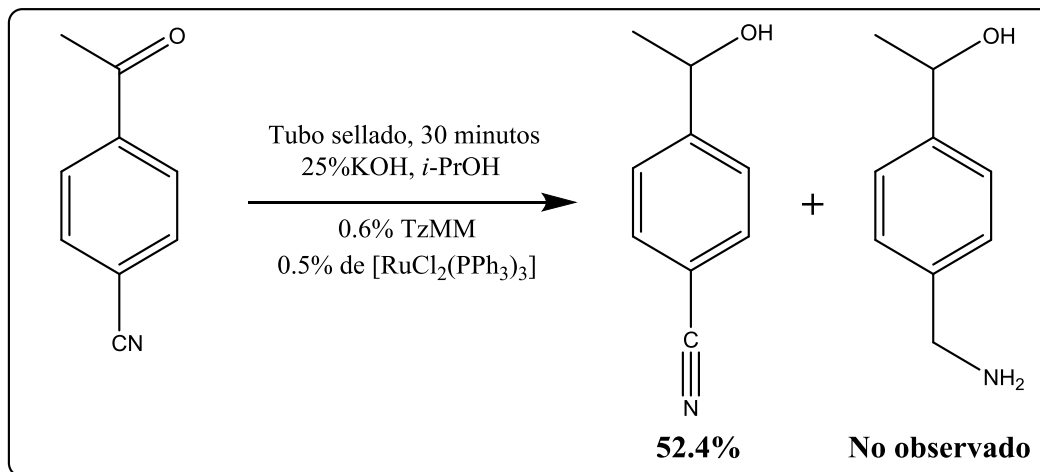


**Gráfica 10. Selectividad de la hidrogenación.**

Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante TzMM y 0.5% mol de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

En la **Gráfica 10** se muestran los resultados obtenidos. Se observó que la reducción sólo ocurre en la cetona, por lo que podemos decir que esta reacción es selectiva para cetonas con respecto a ácidos carboxílicos y amidas. Por otro lado, los grados de conversión tan diferentes se asocian a las diferencias en los estados de resonancia que existen en las moléculas. En el caso de la diona, la forma tautomérica está compitiendo con el ligante por la coordinación al rutenio lo que hace que el ciclo catalítico no se complete ya que el tautómero es más afín al rutenio que el ligante. Aunque existe tautomería similar entre la diona y el ácido acetoacético, se debe tomar en cuenta que la presencia del OH unido al carbonilo está disminuyendo la tautomería entre grupos carbonilos por efecto de una electroatracción, permitiendo que la hidrogenación ocurra en mayor proporción. Por otro lado, en la amida, la tautomería vuelve a estar presente.

Posteriormente, se estudió la selectividad sobre nitrilos, para ello se empleó como sustrato el 4-acetilbenzonitrilo, y en la mezcla de reacción se verificó la presencia exclusivamente del producto en el cual el grupo carbonilo había sufrido hidrogenación. El resultado se observa en el **Esquema 33**. Y se observa que el nitrilo no sufrió una reducción.

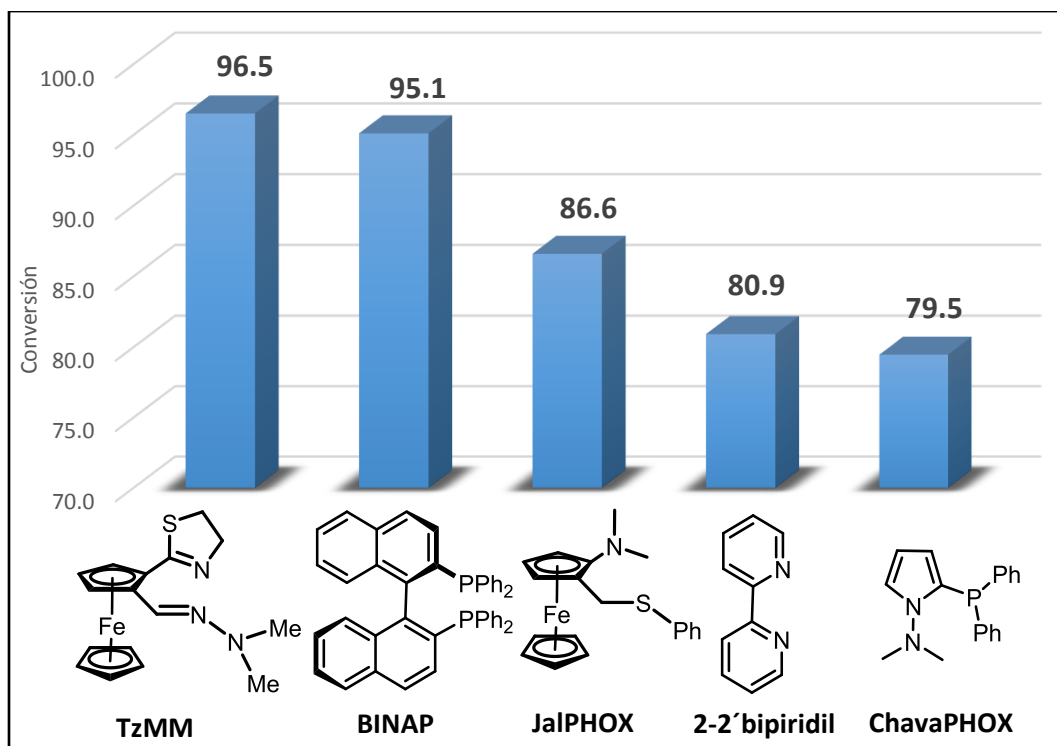


*Esquema 33. Selectividad sobre nitrilos en la hidrogenación por transferencia.*

Con lo anterior se sugiere que la hidrogenación actúa exclusivamente sobre carbonilos de tipo cetona, esto es un buen atributo para química fina ya que evita subproductos derivados de la hidrogenación de otros grupos insaturados presentes

en la molécula. Es importante mencionar que a pesar de que algunos sustratos evaluados durante el barrido presentan valores de conversión bajos, este valor puede incrementarse alargando el tiempo de reacción.

Por otra parte, existe una gran variedad de ligandos funcionales en hidrogenación por transferencia, los cuales forman complejos con una amplia gama de metales de transición. Así mismo estos complejos presentan un grado de conversión muy elevado, lo cual los hace muy interesantes para academia e industria. Por estas razones se decidió realizar un estudio comparativo entre el ligante evaluado en este trabajo (TzMM), ligandos disponibles comercialmente (BINAP, 2-2' bipyridil) y dos ligandos diseñados y sintetizados por grupo de investigación (JaIPHOX, ChavaPHOX), en los que se ha observado actividad catalítica para la hidrogenación. Para ello se realizó la reacción con cada uno de los ligandos, en las mismas condiciones estandarizadas para la hidrogenación en tubo sellado. De igual forma, el tratamiento de la reacción y el análisis de los valores de conversión fue exactamente el mismo para todos los ligandos evaluados. Los resultados se muestran en la **Gráfica 11**.

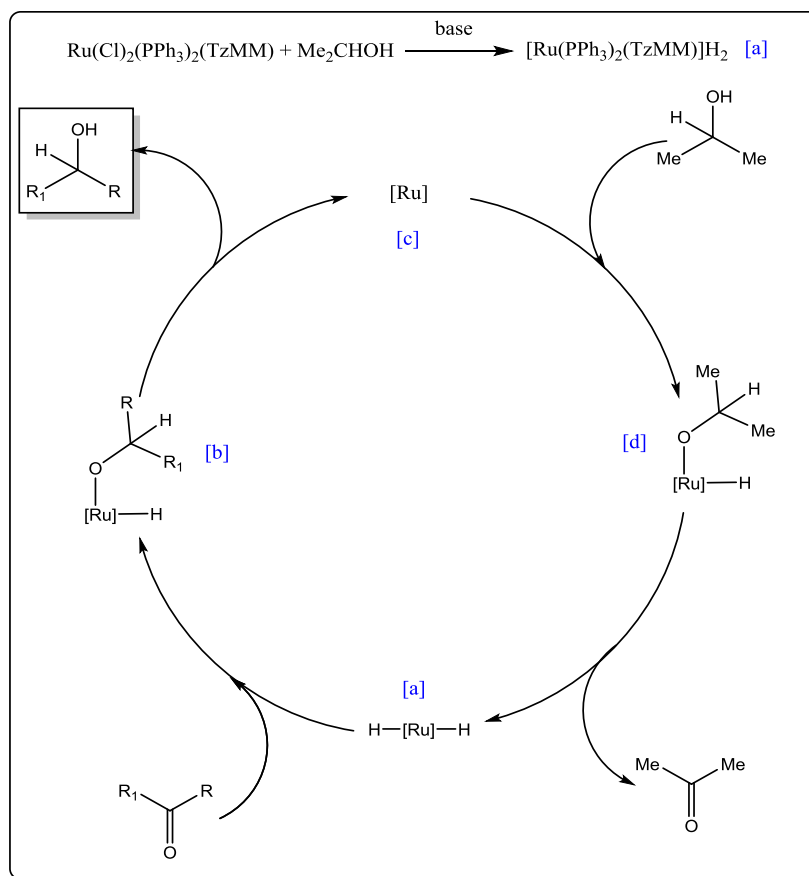


**Gráfica 11.** Comparación de ligandos en hidrogenación por transferencia.  
Condiciones de reacción: tubo sellado, 0.6% mol de ligante y 0.5% mol de  $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ , 25% mol KOH, 6 mL de isopropanol, 120°C, 30 minutos, sin preactivación.

Se puede observar que los ligantes que presentan las conversiones más altas son TzMM y BINAP, esto se debe a que su diseño original y aplicación principal se dirigió hacia la hidrogenación de cetonas. Por otro lado los ligantes JALPHOX, 2-2' bipyridil y ChavaPhox también arrojaron buenos resultados, alrededor del 80%, es muy probable que se mejoren con una estandarización de condiciones de reacción, ya que cada ligante tiene condiciones óptimas diferentes.

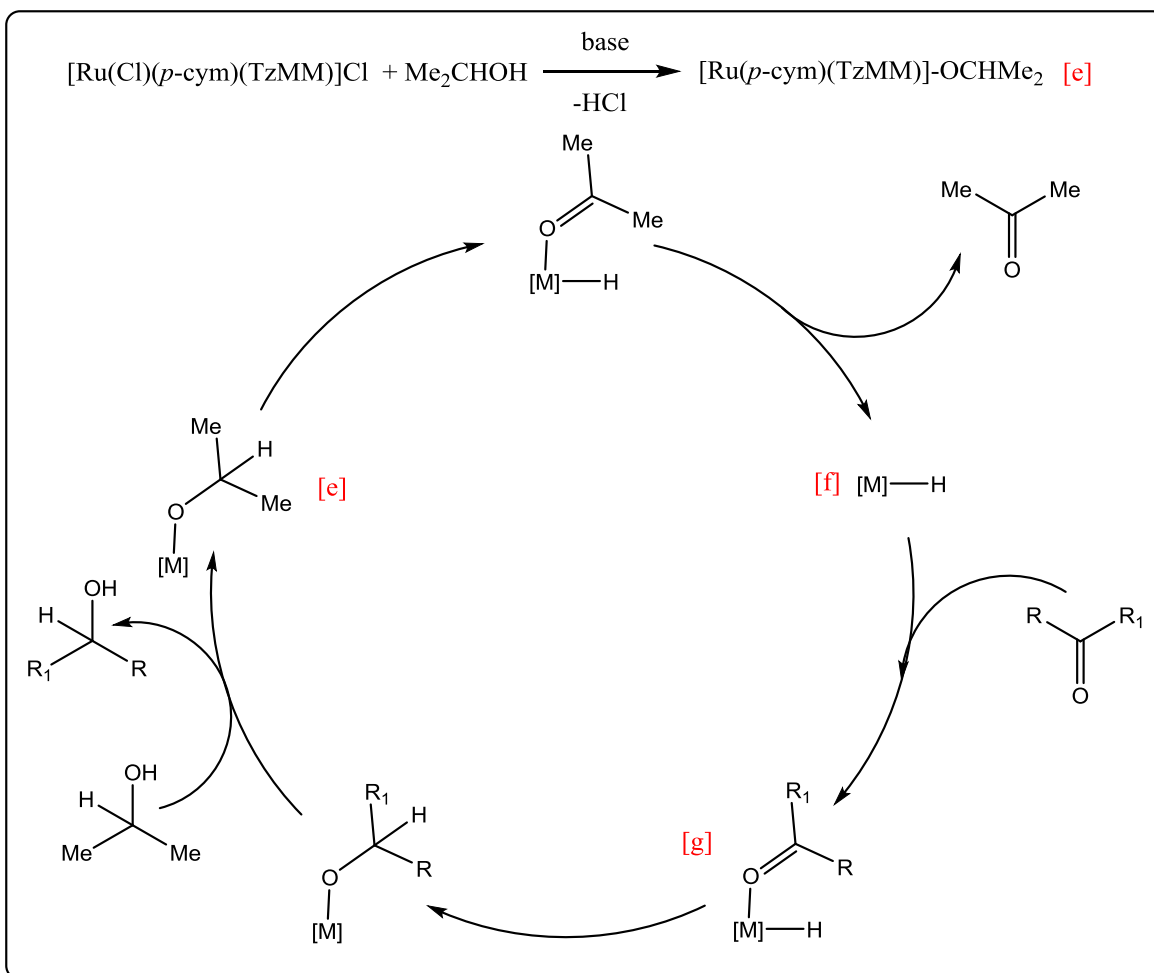
#### 4.6 Mecanismo de hidrogenación

Con los resultados acumulados y en base a los reportes en la literatura que están sustentados con cálculos computacionales y experimentales de cristalografía, en la que estos compuestos suelen formar complejos con esta estructura, se propone que el mecanismo por el cual se lleva a cabo la hidrogenación con  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  y TzMM es el mecanismo por ruta del dihidruro,<sup>(75)</sup> en el cual ambos cloruros están disponibles para intercambiarse con un hidruro en el ciclo catalítico, que se presenta en el **Esquema 34**. En este mecanismo con una base, isopropanol y el complejo metálico se forma en precatalizador que activa las especies dihidruro [a], posterior a esto se adiciona la cetona, formando un complejo alcóxido [b], que sufre después una eliminación reductiva que forma el correspondiente alcohol y un intermediario de 16 electrones [c], este compuesto sufre una adición oxidativa por parte del isopropanol el cual donará hidrogeno [d] y una subsecuente eliminación reductiva de una cetona, regenerando la especie catalíticamente activa [a].



*Esquema 34. Mecanismo de la hidrogenación de cetonas con el complejo  $\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2(\text{TzMM})$ .*

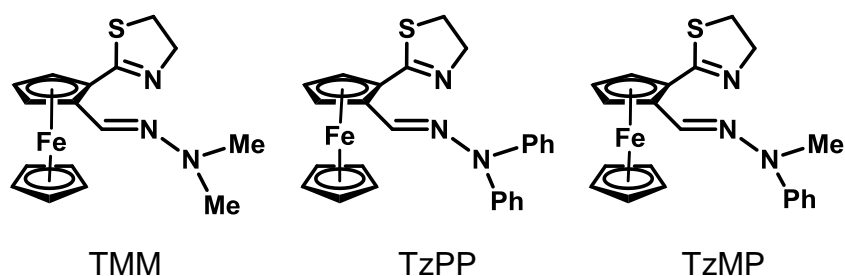
Por otro lado, con la estructura elucidada y en base a los reportes en la literatura, que son sustentados computacional y experimentalmente, se propone que el mecanismo por el cual se lleva a cabo la hidrogenación con  $[(\eta^6\text{-cimen})\text{RuCl}_2]_2$  y TzMM es por la ruta del monohidruro,<sup>(74)</sup> ya que este complejo se ha reportado que sólo tiene un cloruro disponible que es intercambiable por un metóxido ayudado por una base [e]<sup>(74)</sup>, esta característica se observa en el ciclo catalítico que se presenta en el **Esquema 35**. En este el ciclo inicia con la formación del alcóxido metálico [e] formado por la interacción entre base, isopropanol y complejo metálico, este alcóxido sufre una eliminación reductiva formando acetona y dejando un intermediario con un hidruro [f], que sufre una adición oxidativa por parte del sustrato generando un alcóxido intermediario [g], finalmente ocurre un intercambio en donde el sustrato sale del ciclo catalítico en forma reducida y un alcóxido formado por el isopropanol regenera la especie catalíticamente activa [e].



Esquema 35. Mecanismo de la hidrogenación de cetonas con el complejo  $[\text{Ru}(\text{Cl})(p\text{-cym})(\text{TzMM})]\text{Cl}$ .

## Capítulo 5 Conclusiones

Se sintetizaron tres ligandos ferroceniltiazolina con un fragmento de hidrazona a partir del 2-(2-tiazolil)-ferrocencarbaldehído. Estos ligandos fueron evaluados como catalizadores en la hidrogenación de cetonas por transferencia. Las conversiones más altas resultaron con el compuesto TzMM, esto se debe al menor impedimento estérico en el nitrógeno de la hidrazona con respecto a TzPP o TzMP, por lo que la coordinación al rutenio se realiza de una forma menos impedida y los intermediarios de reacción durante el ciclo catalítico se producen de una manera más eficiente.



La reacción de hidrogenación por transferencia depende de varios factores como el tiempo de formación de la especie catalíticamente activa, la base y su concentración, la concentración de catalizador, la fuente de hidrógeno y el tiempo de reacción.

Se realizó exitosamente la hidrogenación catalítica por transferencia de la acetofenona obteniéndose 1-feniletanol mediante calentamiento a reflujo de isopropanol y en tubo sellado, obteniendo conversiones de 98% y 96%, respectivamente. Sin embargo, el método de calentamiento por tubo sellado es mejor que el tradicional por reflujo, ya que, además de no necesitar preactivación del complejo catalítico, las conversiones son buenas con tiempos de reacción más cortos.

En las acetofenonas con un halógeno en el anillo aromático, durante la reacción se labilizan los enlaces carbono-halógeno provocando una disminución en la conversión. Este fenómeno se presenta en mayor proporción en el siguiente orden Yodo>Bromo>Cloro>Flúor. La labilización del enlace es más notable en la reacción en tubo sellado. El fenómeno ocurre en cualquier enlace carbono halógeno por lo que no es exclusivo de halogenuros de anillos aromáticos.



La conversión de la reacción catalítica depende fuertemente de la densidad electrónica que rodea al carbonilo de la cetona. Si la cetona posee GED, la hidrogenación se lleva a cabo más eficientemente, ocurrirá todo lo contrario con un GEA porque los electrones del carbonilo van a estar atraídos hacia el electroatractor y no permitirán la coordinación del carbonilo con el rutenio, impidiendo el ciclo catalítico.

La reacción catalítica es selectiva a cetonas contra ácidos carboxílicos, amidas, nitrilos y grupos nitro.

En comparación con algunos ligantes comerciales como BINAP, los ligantes ferrocénicos evaluados presentan valores de conversión muy competitivos.

Se comprobó que TzMM forma un complejo con las fuentes de rutenio y este compuesto está directamente relacionado con los valores de conversión de la reacción de hidrogenación catalítica.

## Capítulo 6    Sección experimental

### Materiales y equipos

Los reactivos utilizados durante todos los experimentos fueron de marca Aldrich Chemical Company y se emplearon sin tratamiento alguno, excepto la acetofenona que fue destilada para asegurar la pureza durante todos los experimentos y evitar la presencia de sustancias alternas que disminuyeran, inhibieran o potenciaran la actividad del catalizador. Los disolventes fueron adquiridos directamente de proveedores comerciales, se utilizaron sin ningún tratamiento posterior a excepción del isopropanol el cual fue desgasificado burbujeando gas inerte N<sub>2</sub> hasta saturación, por un tiempo aproximado de 5 minutos. Además, se preparó una disolución de acetofenona 1x10<sup>-3</sup> M en isopropanol para que todas las adiciones de esta durante la optimización de la reacción fueran en las mismas condiciones.

La purificación de la mezcla de reacción para la optimización de la reacción se realizó mediante cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes mezclas de hexano/acetato de etilo.

Se usó un reactor de acero tipo tubo sellado de 40cm marca equipar.

Las cromatografías en placa fina se realizaron en cromatofolios de sílice de 1x5cm y 0.25 mm de espesor como fase estacionaria y como fase móvil se emplearon mezclas de hexano-acetato de etilo en proporciones variables dependiendo de la polaridad de las muestras, como revelador se utilizó luz ultravioleta, vapores de yodo y solución de vainillina ácida.

Todo el material de vidrio utilizado era para uso exclusivo de laboratorio hecho de borosilicato o de soda, de marcas como Pyrex, Kimax, Aldrich, entre otros. Adicionalmente se usó un recipiente de teflón y uno de borosilicato para el reactor de tubo sellado.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear se realizó en un equipo BRUCKER ADVANCED III de 300 MHz para la RMN de <sup>1</sup>H y 75 MHz para <sup>13</sup>C. El

disolvente utilizado fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó en el espectrómetro, The MStation JMS-700, empleando la técnica de bombardeo por átomos rápidos (FAB), utilizando matrices de alcohol nitrobenílico y polietilenglicol; los resultados se expresan en unidades de masa/carga ( $m/z$ ).

La espectroscopia de infrarrojo se llevó a cabo con un espectrofotómetro Spectrum 100 FT-IR Spectrometer.

## Metodología

### Síntesis de Ferroceniltiazolinas

A una disolución de 1 equivalente del aldehído correspondiente, en diclorometano a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.1 equivalentes de hidracina y 20% mol de *p*-TsOH. La mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. Al terminar la reacción, se adiciona solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la fase orgánica se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se desecó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

### Hidrogenación catalítica de cetonas

Para realizar una reacción de hidrogenación catalítica por transferencia, es crucial la elección de las condiciones de reacción tales como, el sustrato, la fuente de hidruro, la base, el catalizador, la carga de catalizador, el tiempo y la temperatura.

Un sistema típico es la acetofenona, por su estructura sencilla, precio accesible, fácil de conseguir, y una gran cantidad de acetofenonas con grupos electroattractores y electrodonadores disponibles que ayudan a hacer el barrido de sustratos para la evaluación del sistema catalítico.

Se eligió el *i*-PrOH como disolvente, porque no es tóxico, se elimina fácilmente de la mezcla de reacción y funciona a su vez como fuente de hidruro.

Basados en informes previos encontrados en la literatura se elige el hidróxido de potasio, por su bajo costo, respecto a otras bases que también se han empleado.

El precursor catalítico de rutenio utilizado es el  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , ya que es de los más eficientes y el más recurrente en la literatura en las reacciones de hidrogenación por transferencia. Sin embargo para algunos resultados y por cuestiones de aislamiento de complejo es ocupado  $[(\eta^6\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$ .

#### Hidrogenación catalítica por transferencia

- Hidrogenación catalítica por transferencia mediante el método de calentamiento clásico

Se coloca 1% mol del precursor catalítico  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ , 1% mol de ferroceniltiazolina con fragmento de hidrazona, 25% mol de KOH y 3 mL de isopropanol desgasificado en un matraz bola adaptado a un refrigerante, todo esto bajo atmósfera inerte y condiciones anhidras, se calienta a  $83^\circ\text{C}$  durante 1 hora, esto se considera como la preactivación del complejo catalíticamente activo. Al transcurrir este tiempo se agrega 1 equivalente de acetofenona y se continúa el calentamiento a reflujo por 5 horas más, todo este proceso se hace bajo condiciones de atmósfera inerte de nitrógeno, con material perfectamente seco dejado en una mufla a  $120^\circ\text{C}$  por al menos 4 horas. Una vez transcurrida la reacción, el crudo se filtra por una columna de precolación con una capa delgada de alúmina y celita. Posteriormente se evapora el disolvente con un rotavapor al alto vacío, la mezcla de reacción se analiza mediante espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ , para el cálculo de los valores de conversión utilizando la intensidad de las señales del metilo alfa a la cetona o al alcohol según sea sustrato o producto respectivamente.

.

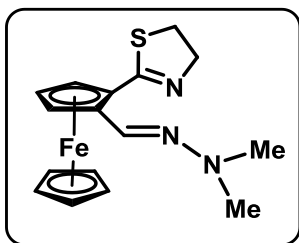
- Hidrogenación catalítica por transferencia mediante reactor de tubo sellado sin preactivación de catalizador.

Se coloca en el tubo de reacción (vidrio o teflón) para reactor 0.5% del precursor catalítico  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  o  $[(\eta^6\text{-cimeno})\text{RuCl}_2]_2$ , 0.5% mol de ligante, 25% mol de

KOH, 6mL de isopropanol degasificado y se añade 1 equivalente de sustrato a hidrogenar, se cierra el tubo sellado con su respectivo barómetro y se coloca en la parrilla de calentamiento a 120°C, cuando la presión en el reactor llega a 2 bares se deja la reacción a calentamiento de 120°C por media hora. Después de este tiempo se trabaja la reacción filtrándola por una columna con una capa delgada de alúmina, celita y sulfato de sodio. Posteriormente se separa el disolvente con un rotavapor y la mezcla de reacción se analiza mediante espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H, para el cálculo de los valores de conversión, utilizando la intensidad de las señales del metilo alfa a la cetona o al alcohol según sea sustrato o producto respectivamente.

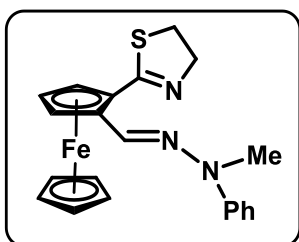
## Caracterización de compuestos

### 2-(2-((*N,N*-dimetilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina



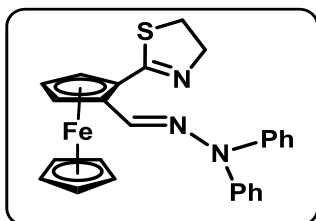
Sólido naranja, 90%; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  2.88 (s, 6H,  $\text{N}(-\text{CH}_3)_2$ ), 3.26-3.35 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4.16 (s, 5H,  $\text{CHCp}$ ), 4.20-4.37 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$ ), 4.40 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 4.66 (dd,  $J = 2.4, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 4.99 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 7.87 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  33.3 ( $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 43.4 ( $\text{N}(-\text{CH}_3)_2$ ), 65.4 ( $-\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$ ), 67.8 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 69.9 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 71.1 (Cp), 72.2 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 75.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Fc), 83.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Fc), 134.3 ( $-\text{CH}=\text{N}-$ ) 168.4 (C=N). **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1602 (C=N).

### 2-(2-((*N*-metil-*N*-fenilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina



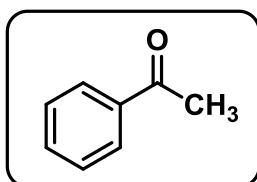
Sólido naranja, 87%; **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  3.23-3.33 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 3.34 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 4.13 (s, 5H,  $\text{CHCp}$ ), 4.18-4.33 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$ ), 4.41 (s, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 4.66 (s, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 5.11 (s, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 6.83-6.87 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.20-7.28 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 8.07 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  33.3 ( $-\text{CH}_2\text{S}-$ ,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 65.5 ( $-\text{CH}_2\text{N}=\text{N}$ ), 68.1 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 70.0 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 71.2 (Cp), 72.3 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 75.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Fc), 83.3 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Fc), 114.8, 119.9, 129.0 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 132.1 ( $-\text{CH}=\text{N}-$ ), 148.1 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.4 (C=N). **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1595 (C=N).

## 2-(2-((*N,N*-difenilhidrazono)metil)ferrocenil)-2-tiazolina



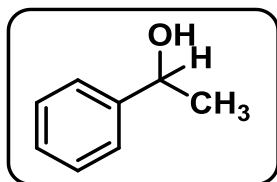
Sólido naranja, 67%; **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  3.14-3.26 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>S-), 3.92-4.00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>N=), 4.15 (s, 5H, CHCp), , 4.45 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHCp<sub>subst</sub>), 4.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHCp<sub>subst</sub>), 5.17 (s, 1H, CHCp<sub>subst</sub>), 7.15-7.26 (m, 6H, CH<sub>arom</sub>), 7.40-7.45 (m, 4H, CH<sub>arom</sub>), 7.77 (s, 1H, -CH=N). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  33.4 (-CH<sub>2</sub>S-), 64.9 (-CH<sub>2</sub>N=), 68.2 (CHCp<sub>subst</sub>), 70.3 (CHCp<sub>subst</sub>), 71.1 (Cp), 72.2 (CHCp<sub>subst</sub>), 76.4 (C<sub>ipso</sub>, Fc), 82.2 (C<sub>ipso</sub>, Fc), 122.5, 124.1, 129.8 (CH<sub>arom</sub>), 137.0 (-CH=N-), 144.3 (C<sub>ipso</sub>, Ph), 167.4 (C=N). **IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):** 1583 (C=N).

## Acetofenona



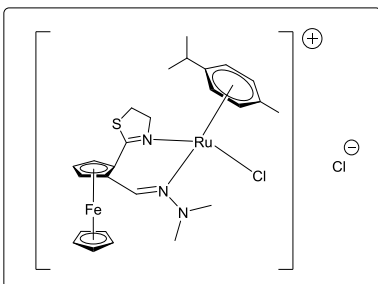
Líquido transparente; **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  2.57 (s, 3H, C-CH<sub>3</sub>), 7.41-4.46 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>), 7.51-7.55 (m, 1H, CH<sub>arom</sub>), 7.92-7.94 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  26.5 (CH<sub>3</sub>), 128.0 (CH<sub>arom</sub>), 128.1 (CH<sub>arom</sub>), 133.1 (CH<sub>arom</sub>), 137.1 (CH<sub>arom</sub>), 198.1 (C=O).

## 1-Feniletanol



Líquido transparente, 91%; **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  1.47 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.55 (s, 1H, OH), 4.84 (t, 1H, CH), 7.29 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):**  $\delta$  25.1 (CH<sub>3</sub>), 70.3 (HCOH), 125.4 (CH<sub>arom</sub>), 127.4 (CH<sub>arom</sub>), 128.5 (CH<sub>arom</sub>), 145.9 (CH<sub>arom</sub>).

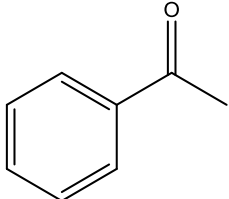
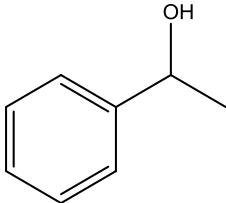
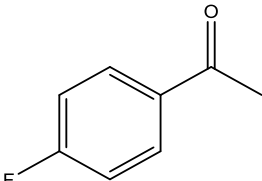
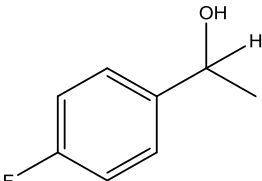
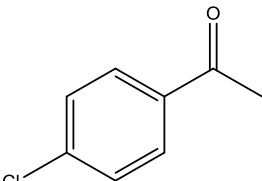
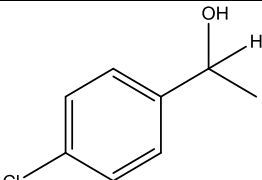
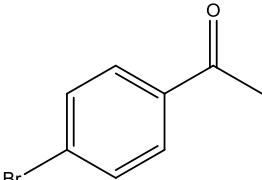
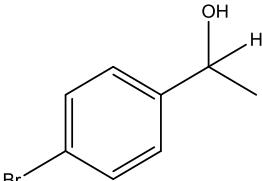
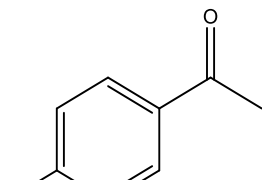
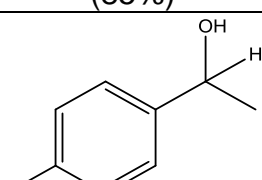
## [Ru(Cl)(p-cym)(TzMM)]Cl

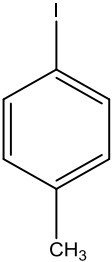
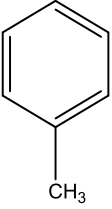
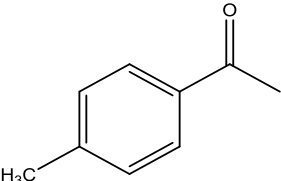
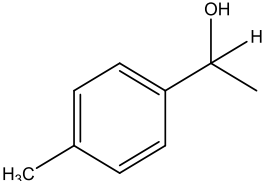
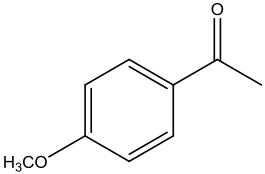
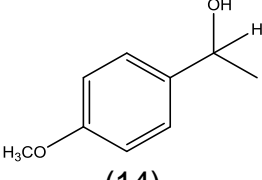
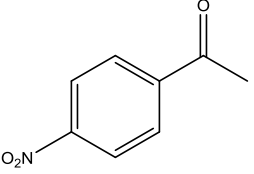
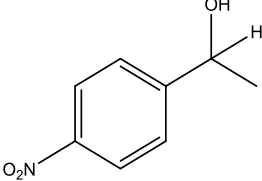
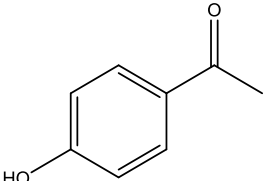
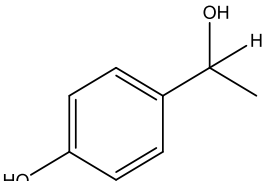


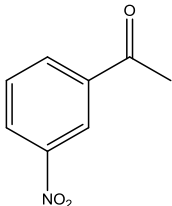
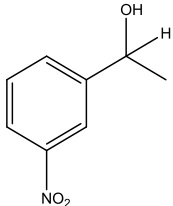
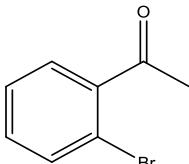
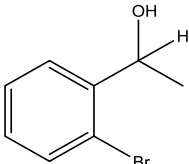
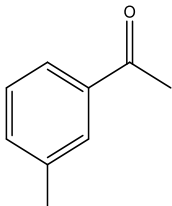
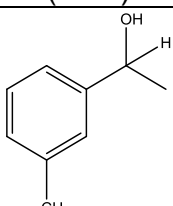
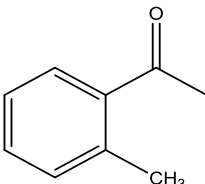
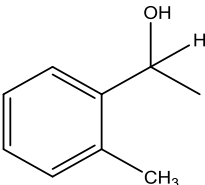
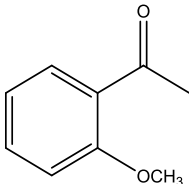
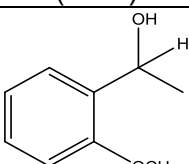
Pasta color vino, **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  1.24 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ , cimeno), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , cimeno), 2.81-2.86 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{cimeno}}$ ), 2.88 (s, 6H,  $\text{N}(-\text{CH}_3)_2$ ), 3.26-3.35 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 4.16 (s, 5H,  $\text{CHCp}$ ), 4.20-4.37 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$ ), 4.40 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 4.66 (dd,  $J = 2.4, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 4.99 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 7.1-7.14 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 7.82 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):**  $\delta$  20.9 ( $\text{CH}_3$ , cimeno), 24.1 ( $\text{CH}_3$ , cimeno), 33.3 ( $-\text{CH}_2\text{S}-$ ), 33.8 ( $\text{CH}_{\text{cimeno}}$ ), 43.4 ( $\text{N}(-\text{CH}_3)_2$ ), 65.4 ( $-\text{CH}_2\text{N}=\text{}$ ), 67.8 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 69.9 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 71.1 (Cp), 72.2 ( $\text{CHCp}_{\text{subst}}$ ), 75.2 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Fc), 83.4 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ , Fc), 126.3 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), (CH 134.3 ( $-\text{CH}=\text{N}-$ ), 135.1 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 145.9 ( $\text{CH}_{\text{arom}}$ ), 168.4 (C=N). **IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 1581 (C=N). **EM (FAB+) m/z (100%):** 612  $[\text{M}+\text{H}]^+$

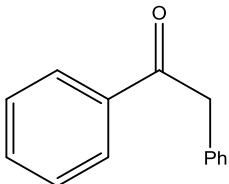
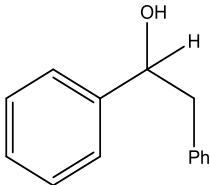
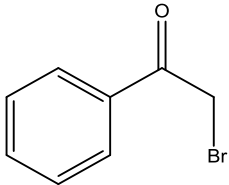
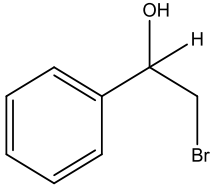
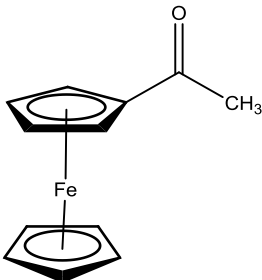
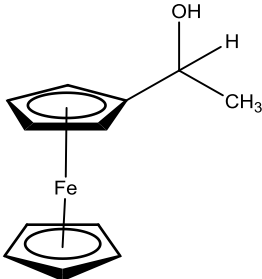
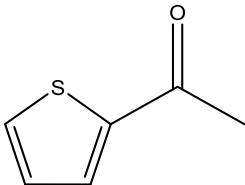
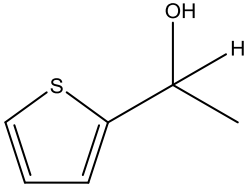
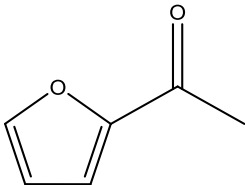
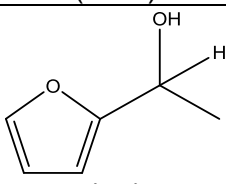


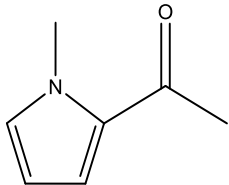
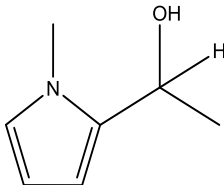
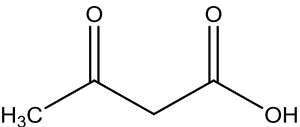
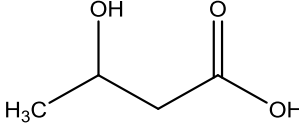
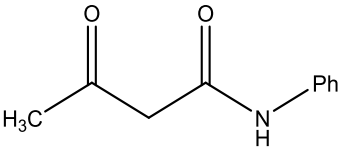
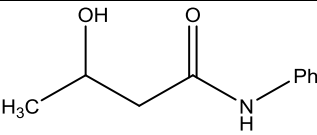
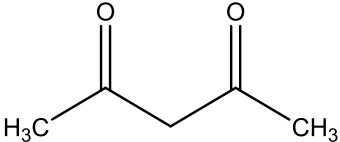
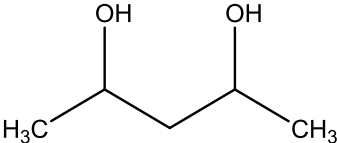
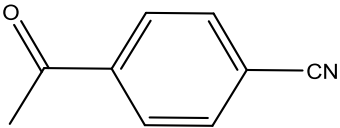
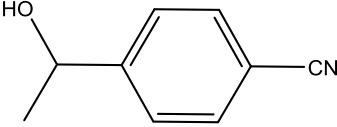
Tabla de desplazamientos de los protones usados como referencia en el sustrato y en el producto

Sustrato	Señal ppm	Producto	Señal ppm
 <p>Acetofenona</p>	2.59	 <p>1-feniletanol (98%)</p>	1.49
 <p><i>Para</i>-fluoroacetofenona</p>	2.57	 <p>(8) 1-(4-fluorofenil)etanol (95%)</p>	1.44 <sup>(2)</sup>
 <p><i>Para</i>-cloroacetofenona</p>	2.56	 <p>(9) 1-(4-clofenil)etanol (91%)</p>	1.43 <sup>(95)</sup>
 <p><i>Para</i>-bromoacetofenona</p>	2.57	 <p>(10) 1-(4-bromofenil)etanol (85%)</p>	1.40 <sup>(2)</sup>
 <p><i>Para</i>-yodoacetofenona</p>	2.56	 <p>(11) 1-(4-yodofenil)etanol (70%)</p>	1.43 <sup>(96)</sup>

Sustrato	Señal ppm	Producto	Señal ppm
 <p>4-Yodo-tolueno</p>	2.28	 <p>(12) Tolueno (12%)</p>	2.34
 <p><i>Para</i>-metilacetofenona</p>	2.54	 <p>(13) 1-(4-metilfenil)etanol (92%)</p>	1.44 <sup>(2)</sup>
 <p><i>Para</i>-metoxiacetofenona</p>	2.54	 <p>(14) 1-(4-metoxifenil)etanol (77%)</p>	1.46 <sup>(2)</sup>
 <p><i>Para</i>-nitroacetofenona</p>	2.7	 <p>(15) 1-(4-nitrofenil)etanol (52%)</p>	1.51 <sup>(95)</sup>
 <p><i>Para</i>-hidroxiacetofenona</p>	2.59	 <p>(16) 1-(4-hidroxiifenil)etanol (0%)</p>	1.48 <sup>(97)</sup>

Sustrato	Señal ppm	Producto	Señal ppm
 <p><i>Meta</i>-nitroacetofenona</p>	2.69	 <p>(17) 1-(3-nitrofenil)etanol (0%)</p>	1.52 <sup>(97)</sup>
 <p><i>Orto</i>-bromoacetofenona</p>	2.62	 <p>(18) 1-(2-bromofenil)etanol (49%)</p>	1.36 <sup>(97)</sup>
 <p><i>Meta</i>-metilacetofenona</p>	2.57	 <p>(19) 1-(3-metilfenil)etanol (96%)</p>	1.46 <sup>(95)</sup>
 <p><i>Orto</i>-metilacetofenona</p>	2.56	 <p>(20) 1-(2-metilfenil)etanol (96%)</p>	1.39 <sup>(96)</sup>
 <p><i>Orto</i>-metoxiacetofenona</p>	2.58	 <p>(21) 1-(2-metoxifenil)etanol (19%)</p>	1.46 <sup>(97)</sup>

Sustrato	Señal ppm	Producto	Señal ppm
 <p>2-fenilacetofenona</p>	4.14	 <p>(22) 1,2-difeniletanol (95%)</p>	3.06-2.97 <sup>(95)</sup>
 <p>2-bromoacetofenona</p>	4.45	 <p>(23) 2-bromo-1-feniletanol (0%)</p>	3.56-3.46 <sup>(98)</sup>
 <p>Acetilferroceno</p>	2.39	 <p>(24) 1-ferroceniletanol (91%)</p>	1.44 <sup>(99)</sup>
 <p>2-acetiltiofeno</p>	2.56	 <p>(25) 1-(tiofen-2-il)etanol (52%)</p>	1.56 <sup>(96)</sup>
 <p>2-acetilfurano</p>	2.48	 <p>(26) 1-(furan-2-il)etanol (16%)</p>	1.52 <sup>(96)</sup>

Sustrato	Señal ppm	Producto	Señal ppm
 <p>1-metil-2-acetilpirrol</p>	2.41	 <p>(27) 2-(2-hidroxietil)-N-metil-1H-pirrol (15%)</p>	1.58 <sup>(100)</sup>
 <p>Ácido acetoacético</p>	2.25	 <p>(28) Ácido 3-hidroxibutanoico (80%)</p>	1.25 <sup>(81)</sup>
 <p>Acetoacetanilida</p>	2.28	 <p>(29) 3-hidroxi-N-fenilbutanamida (13%)</p>	1.27 <sup>(56)</sup>
 <p>Acetilacetona</p>	2.23-2.04	 <p>(30) 2,4-pentanodiol (0%)</p>	1.19 <sup>(68)</sup>
 <p>4-acetilbenzonitrilo</p>	2.65	 <p>(31) 4-(1-hidroxietil)benzonitrilo (52%)</p>	1.48 <sup>(96)</sup>

- 1) Astruc, D. (2007). *Organometallic chemistry and catalysis*. Berlin: Springer. 351-357.
- 2) Fragoso, A. J. (2014). *Hidrogenación catalítica de cetonas promovida por el sistema Ru<sup>II</sup>/L/Microondas. Tesis de maestría*, UNAM, D.F, México.
- 3) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 79-92.
- 4) Kürti, L. (2005). *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. Pennsylvania: Elsevier Academic Press. 317.
- 5) Lindström, B.; Pettersson, L.J. *Cattech* **2003**, *7*, 130-138.
- 6) McNaught, A. D.; Wilkinson, A. IUPAC, *Compendium of Chemical Terminology*, 2<sup>nd</sup> edition.; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 2014.
- 7) Powell, P. (1988). *Principles of organometallic chemistry*. Londres: Springer. 357-359.
- 8) Bowman-James, K. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 671-678.
- 9) Gillespie, J.; Dodds, D.; Kamer, P. *Dalton Trans.* 2010, *39*, 2751-2764.
- 10) Cao, X.; Burch, R.; Hardacre, C.; Hu, P. *J. Phys. Chem. C.* **2011**, *115*, 19819-19827.
- 11) Zhao, J.; Burguess, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2053-2056.
- 12) Kluwer, A.; Koblenz, T.; Jonischkeit, T.; Woelk, K.; Elsevier, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15470-15480.
- 13) Shang, G.; Yang Q.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360-6362.
- 14) Haddenham, D.; Pasumansky, L.; De Soto, J.; Eagon, S.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1964-1970.
- 15) Fagan, P. J.; Voges, M. H.; Bullock, R. M.; *Organometallics* **2010**, *29*, 1045-1048.
- 16) Smith, A.; Hii, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1637-1656.
- 17) Yan, Y.; RajanBabu, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4137-4140.
- 18) Taylor, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1615-1617.
- 19) Rylander, P. (1991). *Hydrogenation, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. California: Wiley-VCH. 229-230.
- 20) Wang, D.; Chen, Q.; Lu, S.; Zhou, Y. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557-2590.
- 21) Fischer, F.; Tropsch, H.; Dithely, P. *Brennstoff-Chem.* **1925**, *6*, 265-271.
- 22) Akabori, S.; Izumi, Y.; Fujii, Y.; Sakurai, S. *Nature* **1956**, *178*, 323-324.
- 23) Greenfield, H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1973**, *214*, 233-242.
- 24) Knowles, W.; Sabacky, M. *Chem. Commun.* **1968**, *0*, 1445-1446.
- 25) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.
- 26) Limé, E.; Lundholm, M.; Forbes, A.; Wiest, O.; Helquist, P.; Norrby, P. *J. Chem. Theory Comp.* **2014**, *10*, 2427-2435.
- 27) Blaser, H.; Spindler, F.; Studer, M. *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *221*, 119-143.
- 28) Nishimura, T.; Akimoto, A.; Tsuneda, K.; Mori, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2852-2854.
- 29) Ponnendorf, W. Z. *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 138-143.
- 30) Schlesinger, H.; Brown, H.; Hoekstra, H.; Rapp, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 199-204.
- 31) Finholt, A.; Bond, A.; Schlesinger, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1199-1203.
- 32) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J.C.S. Chem. Commun.* **1981**, *0*, 315-317.
- 33) Ley, S.; Stewart-Liddon, A.; Pears, D.; Perni, R.; Treacher, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 15-18.
- 34) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. A. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
- 35) Padóa, R.; Foresti, L. *Atti. accad. Lincii*, **1914**, *23*, 84-89.
- 36) Zassinovich, G.; Mestroni, G. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051-1069.
- 37) Newham, J.; Burwell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1179-1186.
- 38) Chakraborty, S.; Guan, H. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7427-7436.
- 39) Wylie, W.; Morris, R. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 32-40.

- 40) Gilman, G.; Cohn, G. *Advances in Catalysis* **1957**, *9*, 733-742.
- 41) Wisnlak, J.; Smon, R. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1979**, *18*, 50-57.
- 42) Harmon, R.; Gupta, S.; Brown, D., *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 21-52.
- 43) Dewhirst, K. C. US. Patent No. 3 454 644, 1969 (assigned to Shell Oil Co.).
- 44) Sasson, Y.; Aibin, P.; Blum, J. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *10*, 833-836.
- 45) Sanchez-Delgado, R.; DeOchoa, O. *J. Mol. Catal.* **1979**, *6*, 303-305.
- 46) Grey, R.; Pez, G.; Wallo, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7536-7542.
- 47) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566-569.
- 48) Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629-631.
- 49) Zanotti, A.; Hems, W.; Groarke, M.; Hancock, F. *Platinum Metals Rev.* **2005**, *49*, 158-165.
- 50) a) Gichumbi, J.; Friedrich, H.; Omondi, B. *J. Mol. Cat. A. Chem.* **2016**, *416*, 29-38; b) Kanchanadevi, A.; Ramesh, R.; Semeril, D. *J. Organometallic Chem.* **2016**, *808*, 68-77; c) Foubelo, F.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Asymm.* **2015**, *26*, 769-790; d) Rahman, M., Prince, P., Steed, J., & Hii, K. *Organometallics* **2002**, *21*, 4927-4933; e) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 705-718; f) Meriç, N., Durap, F., Aydemir, M., & Baysal, A. *Appl. Organomet. Chemistry* **2014**, *28*, 803-808; g) Lin, T.; Das, K.; Datta, A.; Leu, W.; Hsiao, H.; Lin, C.; Guh, J.; Huang, J. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *807*, 22-28.
- 51) Sánchez, R. E., (2017), *Síntesis diastereoselectiva de ligantes 2-ferrocenil-2-tiazolinas y su aplicación en catálisis. Tesis de doctorado*, UNAM, D.F, México.
- 52) a) Keally, T.; Pauson, P.; *Nature* **1951**, *168*, 1039-1040; b) Millers, S.; Tebboth, J.; Tremaine, J. *J. Chem. Soc.* **1952**, *0*, 632-635.
- 53) Dai, L.; Hou, X. (2010). *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Applications* (pp. 6-11). Weinheim, Alemania: Wiley-VCH.
- 54) Precio de Sigma Aldrich (Enero 2019): 100g/\$786.00 MN
- 55) Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389-5393.
- 56) a) Honeychuck, R.; Okoroafor, M.; Shen, L.; Brubaker, C. *Organometallics* **1986**, *5*, 482-490; b) Hayashi, T.; Yamazaki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1991**, *413*, 295-302; c) Boaz, N.; Ponasik, J.; Large, S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4033-4035; d) Lee, D.; Kim, D.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2785-2787; e) Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 593-596; f) Barbaro, P.; Togni, A.; *Organometallics* **1995**, *14*, 3570-3573; g) Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160-164; h) Schnyder, A.; Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 931-933.
- 57) a) Sammakia, T.; Latham, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6002-6003.; b) Richards, C.; Mulvaney, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1419-1430.; c) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics* **1995**, *14*, 5486-5487.
- 58) McKeon, S., Müller-Bunz, H.; Guiry, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *35*, 7107-7115.
- 59) Helmchen, G.; Krotz, A.; Ganz, K.; Hansen, D. G. *Synlett*, **1991**, *4*, 257-260.
- 60) Tárraga, A.; Molina, P.; Curiel, D.; Bautista, D. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 1621-1628.
- 61) Bernardi, L.; Bonini, B.; Comes-Franchini, M.; Femoni, C.; Fochi, M.; Ricci, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1133-1140.
- 62) Sandoval, C.; López, J.; Gutiérrez, A.; Ortega, M.; Toscano, A.; Alvarez, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692-3700
- 63) Corona, R.; Toscano, A.; Ortega, M.; Sandoval, C.; López, J. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11992-12004.
- 64) Hayashi, T.; Mise, T.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4351-4354.
- 65) Sammakia, T.; Stangeland, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6104-6105.
- 66) a) Püntener, K.; Schwink, L.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8165-8168; b) Schwink, L.; Püntener, K.; Knochel, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 1143-1163.
- 67) Araujo, M.; Figueiredo, T.; Bogado, A.; Poelhsitz, G.; Ellena, J.; Castellano, E.; Donnici, C.; Comasseto, J.; Batista, A. *Organometallics* **2005**, *24*, 6159-6168.

- 68) a) Hargaden, G.; Guiry, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505-2550; b) Wei, M.; García-Melchor, M.; Daran, J.; Audin, C.; Lledós, A.; Poli, R.; Deydier, E.; Manoury, E. *Organometallics* **2012**, *31*, 6669-6680.
- 69) Schuecker, R.; Zirakzadeh, A.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2011**, *30*, 4711-4719.
- 70) Ling, F.; Nian, S.; Chen, J.; Luo, W.; Wang, Z.; Lv, Y.; Zhong, W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10749-10761.
- 71) Zirakzadeh, A.; Schuecker, R.; Gorgas, N.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2012**, *31*, 4241-4250.
- 72) Naud, F.; Malan, C.; Spindler, F.; Rüggeberg, C.; Schmidt, A. T.; Blaser, H. U. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 47-50.
- 73) Naud, F.; Spindler, F.; Rüggeberg, C. J.; Schmidt, A. T.; Blaser, H. U. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 519-523.
- 74) McCleverty, J.; Meyer, T. (2005) *Comprehensive Coordination Chemistry II, from biology to nanotechnology*. UK: Elsevier. Vol. 9. 92-95.
- 75) a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S. *Chem. Rev.* **1988**, *98*, 2599-2660.; b) Pamies, O.; Bäckvall, J.; *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052-5058.; c) Aranyos, A.; Csajnyik, G.; Szabó, K.; Bäckvall, J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1999**, *0*, 351-352.
- 76) Aranda Z. B. (2011). *Hidrogenación de iminas catalizada por compuestos de rutenio (II) con ligandos de fósforo nitrógeno. Tesis de licenciatura*. Universidad de Chile. Santiago. Chile.
- 77) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931-7944.
- 78) Bäckvall, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105-111.
- 79) P. Braunstein and F. Naud, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 680-699.
- 80) Gichumbi, J.; Friedrich, H. & Omondi, B. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *808*, 87-96.
- 81) Lin, T.; Das, K.; Datta, A.; Leu, W.; Hsiao, H.; Lin, C.; Guh, J. & Huang, J. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *807*, 22-28.
- 82) Betanzos, S.; Salassa, S.; Habtemariam, A.; Novakova, O.; Pizarro, A.; Clarkson, G.; Liskova, B.; Brabec, V.; Sadler, P. *Organometallics* **2012**, *31*, 3466-3479.
- 83) a) Yan, Y.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. *Chem. Commun.* **2005**, 4764; b) Schmid, W.; John, R.; Mühlgassner, G.; Heffere, P.; Jakupec, M.; Galanski, M.; Berger, W.; Arion, V.; Keppler, B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6343; c) Ludwig, G.; Kaluderovic, G.; Bette, M.; Block, M.; Paschke, R.; Steinborn, D. J. *Inorg. Biochem.* **2012**, *113*, 77-82.
- 84) Blaser, H.; Spindler, F.; & Studer, M. *App. Cat. A Gen.* **2001**, *221*, 119-143.
- 85) Takasago Int. Co. (febrero 2019), Ligand & Catalysts, Japon, Fine Chemicals. Recuperado de <https://www.takasago.com/en/index.html>
- 86) Takasago Int. Co. (**2001**), *Japanese Patent JP4015450B*, Tokio, Japón, Japan Patent Office.
- 87) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
- 88) a) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A.; Ikariya, T.; Noyori, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703-1707; b) Koning, P.; Jackson, M.; Lennon, I.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 1054-1058; c) Abdur-Rashid, K.; Abbel, R.; Hadzovic, A.; Lough, A.; Morris, R.; *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 2483-2492.
- 89) Socrates, G. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts, 3rd Edition*. Londres: Wiley. pp. 79, 168, 209, 292.
- 90) Rodrigues, C.; Delolo, F.; Ferreira, L.; Maia, P.; Deflon, V.; Rabeah, J.; Brückner, J.; Börner, A.; Bogado, A.; Batista, A.; *J. Mol. Struct.* **2016**, *1111*, 84-89.
- 91) a) Bhattacharjya, A.; Klumphu, P.; Lipshutz, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1122-1125.; b) Buil, M.; Esteruelas, M.; Niembro, S.; Oliván, M.; Orzechowski, L.; Pelayo, C.; Vallribera, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 4375-4383.
- 92) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.
- 93) a) Zanardi, A.; Mata, J.; Peris, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14531-14537.; b) Zhong, R.; Wang, Y.; Guo, X.; Chen, Z.; Hou, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11041-11051.
- 94) Meisel, S.; Johnson, G.; Hartough, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1910-1912.



- 95) Ling, F.; Nian, S.; Jiachen, C.; Luo, W.; Wang, Z.; Lv, Y.; Zhong, W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10749-10761.
- 96) Li, Y.; Yu, S.; Wu, X.; Xiao, J.; Shen, W.; Dong, Z.; Gao, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4031-4039.
- 97) Zhou, G.; Aboo, A.; Robertson, C.; Liu, R.; Li, Z.; Luzyanin, K.; Berry, N.; Chen, W.; Xiao, J.; *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8020-8026.
- 98) Wang, F.; Liu, H.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J.; Jiang, Y.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9424-9429.
- 99) Lu, B.; Wang, Q.; Zhao, M.; Xie, X.; Zhang, Z.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9563-9569.
- 100) Rojo, M.; Guetzoyan, L.; Baxendale, I.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1768-1777.