



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE LIGANTES NITROGENADOS QUIRALES:  
APLICACIÓN A LA PREPARACIÓN Y SU VALORACIÓN EN  
CATÁLISIS POR COORDINACIÓN**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA  
M. EN C. MANUEL JOSÉ AMÉZQUITA VALENCIA

TUTOR: DR. ARMANDO CABRERA ORTIZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

COMITÉ TUTOR

DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, D.F. SEPTIEMBRE 2013

## **JURADO ASIGNADO**

Presidente	Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Vocal	Dr. Juventino José García Alejandre
Vocal	Dr. José Francisco Delgado Reyes
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Secretario	Dra. Erika Martin Arrieta

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio Inorgánica II

Instituto de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor. Dr. Armando Cabrera Ortiz

Sustentante: Manuel José Amézquita Valencia

## AGRADECIMIENTOS

- **Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)** por la beca otorgada durante el periodo de Agosto de 2009 a julio de 2013 con el número de becario 229448.
- **A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM (proyecto PAPIIT IN203209)** por el financiamiento parcial de esta investigación.
- **Al Dr. Armando Cabrera Ortiz** por haberme dado la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por su apoyo, amistad y confianza.
- **Al Dr. Juventino García** y **al Dr. Luis Demetrio Miranda**, miembros de mi comité tutor, por su apoyo y observaciones durante la realización de esta investigación.
- **A los miembros del Jurado** por sus aportes para mejorar y enriquecer el contenido de este manuscrito.
- **A los técnicos** del Instituto de Química por hacer el registro de las muestras en las diferentes técnicas, en especial a Javier Pérez, Luis Velasco, Simón Hernández por su ayuda incondicional, a Eréndira García y a la Maestra Carmen Márquez.
- **Al Dr. Rubén Toscano** por su amistad.
- **A mis Amigos** por todos los momentos compartidos, su apoyo y amistad, así como a mis compañeros del laboratorio de inorgánica 2, por la ayuda y amistad.
- **A la Universidad Nacional Autónoma de México** por brindarme la oportunidad de realizar mis estudios de Doctorado así como la formación y las condiciones necesarias para llegar hasta este momento.

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron publicados en:

- **Amézquita-Valencia, M.**; Suárez-Ortiz, G. A.; Cabrera, A., Synthesis of Prochiral Imines from Aromatic Ketones Using Magnesium Perchlorate as Catalytic Promotor. *Synthetic Communications* (2013), 43, 1-8.
- **Amézquita-Valencia, M.**; Cabrera, A., The first example of asymmetric hydrogenation of imines with  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$  as catalytic precursor. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* (2013), 366, (0), 17-21.
- **Amezquita-Valencia, Manuel**; Hernandez-Ortega, Simón; Suarez-Ortiz, G. Alejandra; Toscano, Rubén Alfredo; Cabrera, Armando. (Z)-Ethyl 3-(2,4,6-trimethylanilino)but-2-enoate. *Acta Crystallographica, Section E*: (2010), E66(3).
- **Amezquita-Valencia, Manuel**; Hernandez-Ortega, Simón; Suarez-Ortiz, G. Alejandra; Cabrera, Armando. (Z)-Ethyl 3-(2,6-diisopropylanilino)but-2-enoate. *Acta Crystallographica, Section E*: (2009), E65(11)

Presentaciones en congresos:

- **Amézquita-Valencia, M.**; Cabrera, A. Enantioselective synthesis of nitrogen compounds catalyzed by Cobalt complexes with axial chiral ligand. QUIMIUNAM 2012, Universidad Nacional Autónoma de México.
- **Amézquita-Valencia, M.**; Garavito-Ramírez, R.; Cabrera, A. Catalytic hydrogenation of  $\alpha$ -ketoimines promoted by cobalt modified system with linear structure. 241st ACS National Meeting, 2011, Anaheim, California, USA.
- **Amézquita-Valencia, M.**; Cabrera, A. Hidrogenación estéreocontrolada de Iminas y  $\beta$ -enamino esteres promovidas por  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$  en fase homogénea. Encuentro de Química Inorgánica EQI, 2011, Guadalajara, Jalisco, México.
- **Amézquita-Valencia, M.**; Cabrera, A. Indirect asymmetric reductive amination (IARA) of prochiral ketones induced by soluble chiral modified cobalt precursors. 239st ACS National Meeting, 2010, San Francisco, California, USA.

## ***DEDICATORIA***

*A mis padres por todo el apoyo y el amor;  
por enseñarme que la vida es más sencilla con metas claras.  
A mis hermanos por la confianza depositada,  
las vacaciones, los momentos, los consejos, las oportunidades, los abrazos.*

*A mi Familia  
Por ser especiales.*

*Alejandra Suárez O  
Por la fortuna de tenerte a mi lado.*

## ABSTRACT

Asymmetric hydrogenation has been a useful tool for obtaining enantiomerically enriched compounds. In general, there are several reports in the literature using expensive catalytic precursors based on palladium, rhodium and iridium. Unlike dicobalt octacarbonyl a cheap catalytic compound, which has never been used in asymmetric hydrogenation of imines, although plays an important role as catalytic precursor in several organic transformations. In the current study, prochiral imines using  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  as catalyst were synthesized and characterized using different spectroscopic techniques. The named compounds were reduced enantioselectively by  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  complex, obtaining good yields and enantiomeric excess of amines. A possible pathway reaction was suggested based on the isolation and characterization of several cobalt intermediates.

Based on the good performance of  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  complex on the asymmetric reduction of C=N double bond, this catalytic precursor was used for the reduction of C=C double bond present in the  $\beta$ -enamino esters, obtaining excellent yields but poor enantiomeric excess. To achieve the asymmetric hydrogenation a mixture of ligands (R)-BINAP/ $\text{PPh}_3$  was used, obtaining up to  $\leq 43\%$  of enantiomeric excess.

Finally, epoxidation of alkenes using different molybdenum complexes with non-chiral and chiral diimine ligands were carried out. The complexes obtained were characterized using different spectroscopic techniques, for instance, X-ray diffraction, nuclear magnetic resonance (nmr) and mass spectrometric. A good catalytic activity of these complexes was obtained in the epoxidation reaction. In the case of chiral molybdenum complexes no chirality induction was observed.

## RESUMEN

La hidrogenación asimétrica se ha convertido en una herramienta útil para la obtención de compuestos enantioméricamente enriquecidos. De manera general la mayoría de los reportes existentes en la literatura utilizan precursores catalíticos a base de paladio, rutenio, rodio e iridio, los cuales son de elevado costo. A diferencia, el octacarbonil dicobalto es un precursor catalítico barato el cual no se ha utilizado en reacciones de hidrogenación asimétrica de iminas, a pesar de ser un complejo útil para diferentes transformaciones orgánicas. En esta investigación se realizó la síntesis de iminas proquirales utilizando  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  como precursor catalítico, todas la iminas obtenidas fueron caracterizadas por diferentes técnicas espectroscópicas. Las iminas sintetizadas fueron hidrogenadas enantioselectivamente utilizando el complejo  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  obteniéndose buenos porcentajes de rendimiento y de excesos enantioméricos. Asimismo, fue posible plantear un ciclo catalítico a partir de las diferentes especies de cobalto obtenidas.

Debido al buen comportamiento del sistema  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  en la reducción del doble enlace  $\text{C}=\text{N}$ , se trabajó con este precursor catalítico en la reducción del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  presente en los  $\beta$ -enamino esterés obteniéndose buenos porcentajes de rendimiento pero malos excesos enantioméricos. Para lograr la hidrogenación enantioselectiva se trabajó con una mezcla de ligantes  $[(\text{R})\text{-BINAP}/\text{PPh}_3]$  obteniendo excesos enantioméricos hasta del 43%.

Por último, se trabajó en la reacción de epoxidación de alquenos utilizando diferentes catalizadores de molibdeno en presencia de ligantes diimínicos quirales y no quirales. Los complejos obtenidos se caracterizaron por diferentes técnicas espectroscópicas, como por ejemplo difracción de rayos-X, resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas. Los complejos sintetizados fueron evaluados en la reacción de epoxidación de dobles ligaduras generando buenos porcentajes de conversión. Sin embargo, con los complejos quirales de molibdeno no se logró inducir quiralidad.

# TABLA DE CONTENIDO

## Capítulo I

### Síntesis de iminas proquirales

<i>1.1 Introducción</i>	2
<i>1.2 Antecedentes</i>	3
<i>1.2.1 Aspectos generales de las iminas</i>	3
<i>1.2.2 Síntesis de iminas</i>	3
<i>1.2.2.1 Síntesis de iminas a partir de aldehídos</i>	3
<i>1.2.2.2 Síntesis de iminas a partir de cetonas</i>	5
<i>1.2.2.3 Síntesis de iminas a partir de alcoholes</i>	6
<i>1.3 Aplicación sintética de las iminas</i>	7
<i>1.4 Justificación y objetivo</i>	10
<i>1.5 Discusión de resultados</i>	11
<i>1.6 Conclusiones</i>	21
<i>1.7 Parte experimental</i>	22
<i>1.7.1 Síntesis general de Iminas</i>	22
<i>Referencias</i>	34

## Capítulo II

### Hidrogenación asimétrica de iminas catalizada por el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$

<i>2.1 Introducción</i>	37
<i>2.2 Antecedentes</i>	38
<i>2.2.1 Aspectos generales de la reacción de hidrogenación</i>	38
<i>2.2.1.1 Quiralidad</i>	39
<i>2.2.1.2 Auxiliar quiral</i>	41
<i>2.2.1.3 Biocatálisis</i>	42
<i>2.2.1.4 Catálisis asimétrica</i>	42
<i>2.2.1.5 Organocatálisis</i>	42
<i>2.3 Catálisis asimétrica utilizando metales de transición</i>	43



2.4 Hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición	44
2.5 Propiedades catalíticas del octacarbonil dicobalto $\text{Co}_2(\text{CO})_8$	49
2.6 Importancia de la catálisis asimétrica	53
2.7 Justificación y objetivo	55
2.8 Discusión de resultados	56
2.9 Conclusiones	77
2.10 Parte experimental	78
2.10.1 Hidrogenación asimétrica de iminas	78
Referencias	92

### Capítulo III

#### Hidrogenación asimétrica de $\beta$ -enamino esteres catalizada por el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{PPh}_3$

3.1 Introducción	97
3.2 Antecedentes	98
3.2.1 Aspectos generales de los $\beta$ -enamino esteres	98
3.2.2 Aplicación general de los enamino esteres	99
3.3 Aplicación sintética de los $\beta$ -amino esteres	106
3.4 Justificación y objetivo	107
3.5 Discusión de resultados	108
3.6 Conclusiones	124
3.7 Parte experimental	126
3.7.1 Síntesis de $\beta$ -enamino ésteres	126
3.7.2 Hidrogenación asimétrica de $\beta$ -enamino ésteres	126
Referencias	139

### Capítulo IV

#### Epoxidación de dobles ligaduras catalizada por complejos de molibdeno con ligantes nitrogenados

4.1 Introducción	142
4.2 Antecedentes	143

<i>4.3 Justificación y objetivo</i>	<i>152</i>
<i>4.4 Discusión de resultados</i>	<i>153</i>
<i>4.5 Conclusiones</i>	<i>176</i>
<i>4.6 Parte experimental</i>	<i>177</i>
<i>4.6.1 Síntesis de <math>\alpha</math>-diiminas</i>	<i>177</i>
<i>4.6.2 Síntesis de ligantes nitrogenados quirales</i>	<i>178</i>
<i>4.6.3 Síntesis de Complejos de Molibdeno con ligantes diimínicos</i>	<i>180</i>
<i>4.6.4 Síntesis de Complejos quirales de molibdeno con ligantes diimínicos</i>	<i>182</i>
<i>Referencias</i>	<i>183</i>

# LISTA DE FIGURAS

## Capítulo I

### Síntesis de iminas proquirales

<i>Figura 1.1. Usos de alquil iminas</i>	7
<i>Figura 1.2. Posibles isómeros geométricos</i>	16
<i>Figura 1.3. Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> de las iminas 6 y 25</i>	17
<i>Figura 1.4. Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> de la imina 25</i>	18
<i>Figura 1.5. Diagrama ORTEP de las iminas 6, 8, 12 y 20</i>	19
<i>Figura 1.6. Diagrama ORTEP de la imina 37</i>	20

## Capítulo II

### Hidrogenación asimétrica de iminas catalizada por el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$

<i>Figura 2.1. Ilustración de una molécula y su imagen especular</i>	40
<i>Figura 2.2. Ligantes difosfínicos con simetría <math>\text{C}_2</math></i>	44
<i>Figura 2.3. Ligantes utilizados en procesos de hidrogenación asimétrica</i>	53
<i>Figura 2.4. Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> de la amina 63</i>	61
<i>Figura 2.5. Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> de la amina 63</i>	61
<i>Figura 2.6. Diagrama ORTEP de la amina 63</i>	62
<i>Figura 2.7. Espectros de RMN <math>^1\text{H}</math> y <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> de la amina 67</i>	63
<i>Figura 2.8. Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> de la amina 69</i>	65
<i>Figura 2.9. Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> de la amina 69</i>	66
<i>Figura 2.10. Espectros de RMN <math>^1\text{H}</math> y <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> de la amina 85</i>	67
<i>Figura 2.11. Espectros de RMN <math>^1\text{H}</math> y <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> de la imina 91</i>	69
<i>Figura 2.12. IR del complejo A de cobalto-BINAP</i>	71
<i>Figura 2.13. Diagrama ORTEP 40% de probabilidad del complejo A. Los hidrógenos fueron omitidos por claridad</i>	72
<i>Figura 2.14. Espectro de IR correspondiente al hidruro de cobalto</i>	74
<i>Figura 2.15. Espectro de ESI correspondiente al hidruro de cobalto D</i>	74

### Capítulo III

#### Hidrogenación asimétrica de $\beta$ -enamino ésteres catalizada por el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{PPh}_3$

<i>Figura 3.1</i> Compuestos con actividad biológica conteniendo unidades $\beta$ -amino éster	106
<i>Figura 3.2.</i> Espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto <b>104</b>	111
<i>Figura 3.3.</i> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto <b>104</b>	111
<i>Figura 3.4.</i> Diagrama ORTEP del compuesto ( <b>Z</b> )- <b>104</b>	112
<i>Figura 3.5.</i> Diagrama ORTEP del compuesto ( <b>Z</b> )- <b>113</b>	113
<i>Figura 3.6.</i> Espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto <b>127</b>	122
<i>Figura 3.7.</i> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto <b>127</b>	122
<i>Figura 3.8.</i> Diagrama ORTEP del compuesto <b>127</b>	123
<i>Figura 3.9.</i> Diagrama ORTEP del compuesto <b>132</b>	124

### Capítulo IV

#### Epoxidación de dobles ligaduras catalizada por complejos de molibdeno con ligantes nitrogenados

<i>Figura 4.1.</i> Catalizadores tipo Salen-(Mn)	145
<i>Figura 4.2.</i> Esqueleto base de los ligantes porfirínicos	147
<i>Figura 4.3.</i> Diferentes complejos de molibdeno sintetizados en la literatura	148
<i>Figura 4.4.</i> Diferentes complejos de molibdeno quirales	150
<i>Figura 4.5.</i> Complejos de molibdeno del tipo $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}^*$	150
<i>Figura 4.6.</i> Complejos de molibdeno con ligantes bases de Schiff	151
<i>Figura 4.7.</i> Ligantes utilizados por Kuhn	153
<i>Figura 4.8.</i> Espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto <b>150</b>	154
<i>Figura 4.9.</i> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto <b>150</b>	155
<i>Figura 4.10.</i> Difracción de rayos-X para el compuesto <b>153</b>	155
<i>Figura 4.11.</i> Espectro de RMN $^1\text{H}$ del compuesto <b>156</b>	157
<i>Figura 4.12.</i> Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto <b>156</b>	158
<i>Figura 4.13.</i> Espectro de IR del ligante libre ( <b>150</b> ) y coordinado ( <b>161</b> )	160
<i>Figura 4. 14.</i> Espectro de RMN $^1\text{H}$ del complejo <b>161</b> en $\text{CDCl}_3$	160

<i>Figura 4.15. Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> del complejo 161</i>	161
<i>Figura 4.16. Difracción de rayos-X para los compuestos 160 y 161</i>	161
<i>Figura 4.17. Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> del complejo 170</i>	164
<i>Figura 4.18. Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math> del complejo 170</i>	164
<i>Figura 4.19. Difracción de rayos-X para los compuestos 165 y 166</i>	165
<i>Figura 4.20. Difracción de rayos-X para los compuestos 167 y 168</i>	166
<i>Figura 4.21. Difracción de rayos-X para los compuestos 169 y 170</i>	166
<i>Figura 4.22. Dicroísmo circular para los compuestos 167/168 y 169/170</i>	168
<i>Figura 4.23. Selectividad presentada en la reacción de epoxidación</i>	172
<i>Figura 4.24. Diasterómeros posibles</i>	172

# LISTA DE ESQUEMAS

## Capítulo I

### Síntesis de iminas proquirales

<i>Esquema 1.1. Mecanismo general para la formación de iminas</i>	3
<i>Esquema 1.2. Síntesis de iminas con reactivos de Grignard</i>	4
<i>Esquema 1.3. Utilización de ultrasonido para la síntesis de iminas</i>	4
<i>Esquema 1.4. Diferentes reacciones catalizadas con <math>Mg(ClO_4)_2</math></i>	6
<i>Esquema 1.5. Síntesis de iminas a partir de alcoholes</i>	6
<i>Esquema 1.6. Síntesis de iminas utilizando NaOH</i>	7
<i>Esquema 1.7. Síntesis de <math>\beta</math>-lactamas usando iminas</i>	8
<i>Esquema 1.8. Síntesis de aziridinas</i>	8
<i>Esquema 1.9. Ciclometalados a partir de iminas</i>	9
<i>Esquema 1.10 Ruta de síntesis utilizando un ácido de Lewis</i>	12

## Capítulo II

### Hidrogenación asimétrica de iminas catalizada por el sistema $Co_2(CO)_8$ /BINAP

<i>Esquema 2.1. Catalizadores monohidruro (a), catalizadores dihidruro (b)</i>	39
<i>Esquema 2.2. Reducción de iminas utilizando <math>LiAlH_4</math> o <math>NaBH_4</math></i>	39
<i>Esquema 2.3. Resolución de una mezcla racémica</i>	41
<i>Esquema 2.4. Síntesis asimétrica por medio de un auxiliar quiral</i>	41
<i>Esquema 2.5. Hidrogenación asimétrica catalizada por un complejo de Ru(II)</i>	43
<i>Esquema 2.6. Primera reducción enantioselectiva de iminas</i>	45
<i>Esquema 2.7. Reducción enantioselectiva catalizada por Rh</i>	45
<i>Esquema 2.8. Reducción catalizada por Rh/(R,R)-Et-DuPHOS</i>	46
<i>Esquema 2.9. Obtención de amino ácidos catalizada por Rh</i>	46
<i>Esquema 2.10. Hidrogenación utilizando iridio</i>	46
<i>Esquema 2.11. Hidrogenación con diferentes ligantes</i>	47
<i>Esquema 2.12. Hidrogenación utilizando catalizadores de rutenio</i>	47
<i>Esquema 2.13. Hidrogenación utilizando mezcla de ligantes quirales</i>	48

<i>Esquema 2.14. Síntesis de iminas catalizada por Ru</i>	48
<i>Esquema 2.15. Equilibrios presentes en disolución para el <math>\text{Co}_2(\text{CO})_8</math></i>	49
<i>Esquema 2.16. Reacción de hidroformilación descubierta por Roelen</i>	49
<i>Esquema 2.17. Mecanismo de hidroformilación catalizado por cobalto</i>	50
<i>Esquema 2.18. Reacción de hidroformilación asimétrica</i>	52
<i>Esquema 2.19. Reacción de amidocarbonilación</i>	52
<i>Esquema 2.20. Síntesis de quinolinas utilizando <math>\text{Co}_2(\text{CO})_8</math></i>	53
<i>Esquema 2.21. Reacción de hidrogenólisis de producto de reacción</i>	58
<i>Esquema 2.22. Equilibrios encontrados para el sistema</i>	
$\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{CO}/\text{H}_2$	75
<i>Esquema 2.23. Ciclo catalítico propuesto</i>	75

### Capítulo III

#### Hidrogenación asimétrica de $\beta$ -enamino ésteres catalizada por el sistema $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{PPh}_3$

<i>Esquema 3.1. Síntesis de enaminas en medio ácido</i>	98
<i>Esquema 3.2. Síntesis de enamino ésteres utilizando montmorillonita K-10</i>	98
<i>Esquema 3.3. Síntesis de enamionas usando <math>\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3</math> como catalizador</i>	99
<i>Esquema 3.4. Síntesis de enaminas catalizadas por FAN y CAN</i>	99
<i>Esquema 3.5. Síntesis de heterociclos utilizando enamino ésteres</i>	100
<i>Esquema 3.6. Obtención de <math>\gamma</math>-amino alcoholes</i>	100
<i>Esquema 3.7. Hidrogenación asimétrica de enamino ésteres</i>	100
<i>Esquema 3.8. Hidrogenación asimétrica de enamino ésteres por Rh</i>	101
<i>Esquema 3.9. Hidrogenación asimétrica de (E o Z)-acrilatos por Ru</i>	101
<i>Esquema 3.10. Hidrogenación de <math>\beta</math>-enamino ésteres catalizada por Ir</i>	102
<i>Esquema 3.11. Hidrogenación enantioselectiva catalizado por Ir</i>	102
<i>Esquema 3.12. Hidrogenación asimétrica a partir de combinación de ligantes</i>	105
<i>Esquema 3.13. Hidrogenación asimétrica combinando ligantes quirales y no quirales</i>	105

## Capítulo IV

### Epoxidación de dobles ligaduras catalizada por complejos de molibdeno con ligantes nitrogenados

<i>Esquema 4.1. Vía peroxometal vs oxometal en la reacción de epoxidación de olefinas</i>	144
<i>Esquema 4.2. Epoxidación de Sharpless</i>	144
<i>Esquema 4.3. Mecanismo propuesto para la epoxidación catalizado por complejos salen</i>	146
<i>Esquema 4.4. Oxidación de alquenos y sulfuros</i>	149
<i>Esquema 4.5. Mecanismo de reacción para los sistemas <math>MoO_2Cl_2L</math></i>	151
<i>Esquema 4.6. Posibles intermediarios en la reacción de epoxidación</i>	175



# LISTA DE TABLAS

## Capítulo I

### Síntesis de iminas proquirales

<i>Tabla 1.1. Síntesis de la imina 22 utilizando una trampa Dean-Stark</i>	11
<i>Tabla 1.2. Síntesis de la imina 22 utilizando ácidos de Lewis</i>	12
<i>Tabla 1.3. Efecto del disolvente en la síntesis de la imina 22</i>	13
<i>Tabla 1.4. Efecto de la carga de catalizador en la síntesis de la imina 22</i>	14
<i>Tabla 1.5. Iminas sintetizadas a partir de derivados de anilina</i>	14
<i>Tabla 1.6. Iminas sintetizadas a partir de derivados de bencilanilina</i>	15
<i>Tabla 1.7. Distancia y ángulos de enlace para la mezcla isomérica de los compuestos 6, 8, 12 y 20</i>	19
<i>Tabla 1.8. Distancia y ángulos de enlace para la mezcla isomérica del compuesto 37</i>	20
<i>Tabla 1.9. Síntesis de diferentes iminas catalizadas por <math>Mg(ClO_4)_2</math></i>	20

## Capítulo II

### Hidrogenación asimétrica de iminas catalizada por el sistema $Co_2(CO)_8$ /BINAP

<i>Tabla 2.1. Optimización de la reacción catalizada por <math>[Co_2(CO)_8]</math>/rac-BINAP]</i>	56
<i>Tabla 2.2. Efecto de la carga de catalizador y del ligante quiral en la reacción de hidrogenación de la imina 22</i>	57
<i>Tabla 2.3. Influencia del tiempo de reacción para la hidrogenación de la imina 22</i>	58
<i>Tabla 2.4. Hidrogenación asimétrica de iminas derivadas de aminas sustituidas</i>	59
<i>Tabla 2.5. Distancias y ángulos de enlace para el compuesto 63</i>	62
<i>Tabla 2.6. Hidrogenación asimétrica de iminas derivadas de bencilaminas sustituidas</i>	64
<i>Tabla 2.7. Síntesis de (E)-iminas</i>	68

<i>Tabla 2.8. Hidrogenación de (E)-iminas catalizada por cobalto</i>	70
<i>Tabla 2.9. Distancias y ángulos de enlace del complejo A</i>	72
<b>Capítulo III</b>	
<b>Hidrogenación asimétrica de <math>\beta</math>-enamino ésteres catalizada por el sistema <math>\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{PPh}_3</math></b>	
<i>Tabla 3.1. Síntesis del <math>\beta</math>-enamino éster 103 utilizando diferentes catalizadores</i>	108
<i>Tabla 3.2. Síntesis de diferentes <math>\beta</math>-enamino ésteres</i>	109
<i>Tabla 3.3. Ángulos y longitudes de enlace para el compuesto (Z)-104</i>	113
<i>Tabla 3.4. Reacciones preliminares para la hidrogenación de <math>\beta</math>-enamino ésteres</i>	114
<i>Tabla 3.5. Reacción de hidrogenación asimétrica de enaminas catalizada por cobalto</i>	115
<i>Tabla 3.6. Hidrogenación de enaminas utilizando mezcla de ligantes</i>	116
<i>Tabla 3.7. Hidrogenación de enaminas variando el ligante monodentado</i>	117
<i>Tabla 3.8. Hidrogenación de enaminas utilizando diferentes ligantes bidentados quirales</i>	118
<i>Tabla 3.9. Hidrogenación asimétrica de los diferentes <math>\beta</math>-enamino ésteres sintetizados</i>	119
<i>Tabla 3.10. Ángulos y longitudes de enlace para el compuesto 127</i>	123
<b>Capítulo IV</b>	
<b>Epoxidación de dobles ligaduras catalizada por complejos de molibdeno con ligantes nitrogenados</b>	
<i>Tabla 4.1. Ligantes aquirales sintetizados</i>	154
<i>Tabla 4.2. Ángulos y distancias de enlace del compuesto 153</i>	156
<i>Tabla 4.3. Ligantes quirales sintetizados</i>	156
<i>Tabla 4.4. Diferentes complejos de molibdeno no quirales sintetizados</i>	159
<i>Tabla 4.5. Ángulos y distancias de enlace de los compuestos 160 y 161</i>	162
<i>Tabla 4.6. Complejos de molibdeno quirales sintetizados</i>	163
<i>Tabla 4.7. Distancias y ángulos de enlace para los complejos</i>	167

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
$[\alpha]$	Rotación óptica
°	Grados
Å	Ángstrom
Acetonitrilo	MeCN
AE	Análisis elemental
APTS	ácido <i>para</i> -toluen sulfónico
BINAP	2,2'-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
CG	Cromatografía de gases
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub>	Octacarbonilo dicobalto
COSY	Correlación espectroscópica
d	Doble
DC	Dicroísmo circular
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DET	Tartrato de dietilo
ee	Excesos enantioméricos
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
Ec.	Ecuación
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo con átomos rápidos en modo positivo
h	Horas
H <sub>2</sub>	Hidrógeno molecular
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrógeno
HETCOR	Correlación heteronuclear
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HPTB	Hidroperóxido de <i>ter</i> -butilo
Hz	Hertz
IR	Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Múltiple
<i>m/z</i>	Relación masa carga
MeOH	Metanol
nm	Nanómetros
NOESY	Efecto espectroscópico nuclear Overhauser
P(OEt) <sub>3</sub>	Trietilfosfito
P(OPh) <sub>3</sub>	Trifenilfosfito

p.f	Punto de fusión
PCy <sub>3</sub>	Triciclohexilfosfina
PK	Reacción de Pauson y Khand
PPh <sub>3</sub>	Trifenil fosfina
ppm	Partes por millón
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuadruple
RMN <sup>13</sup> C{ <sup>1</sup> H}	Resonancia magnética de carbono
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética de hidrógeno
RMN <sup>31</sup> P{ <sup>1</sup> H}	Resonancia magnética de fosforo
RO	Rotación óptica
s	Simple
SbPPh <sub>3</sub>	Trifenilestibina
SiO <sub>2</sub>	Oxido de Silicio
t	Triple
THF	Tetrahidrofurano
tr	Tiempo de retención
UV	Ultravioleta
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda



# CAPÍTULO I

## SÍNTESIS DE IMINAS PROQUIRALES

*En este capítulo se describe la síntesis de diferentes iminas proquirales a partir de derivados carbonílicos no simétricos. La reacción fue catalizada utilizando  $Mg(ClO_4)_2$  obteniéndose buenos porcentajes de conversión.*

Parte de este capítulo ha sido publicado en:

Amézquita-Valencia, M.; Suárez-Ortiz, G. A.; Cabrera, A. *Synthetic Communications* **2013**, *43*, 1947.

## 1.1 Introducción

La reacción de condensación entre una amina y un compuesto carbonílico es una útil transformación orgánica, dando como resultado una imina ( $\text{N}=\text{C}$ ). Este tipo de compuestos ha generado un enorme interés económico e industrial, debido al gran número de derivados que se pueden obtener a partir de las iminas, como por ejemplo productos farmacéuticos, cosméticos, detergentes entre otros. Asimismo, estos compuestos pueden ser utilizados como bloques constructores con la finalidad de generar moléculas de mayor complejidad. Aunado a esto se ha encontrado en las iminas un alto potencial terapéutico en la inhibición de lipoxigenasa, presentando también propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas.<sup>1</sup>

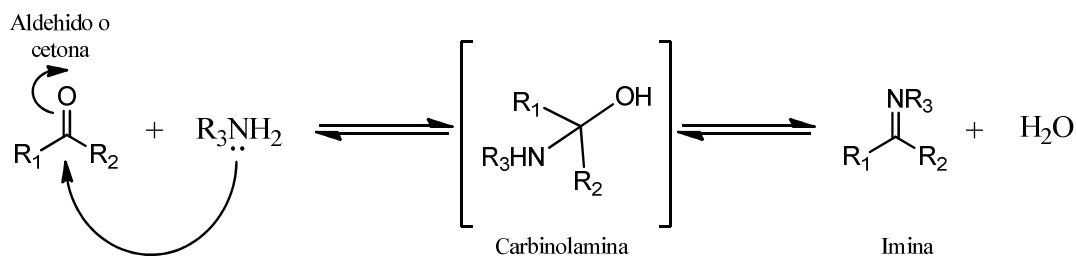
Por otra parte este tipo de compuestos se emplean como sustrato en una gran variedad de reacciones químicas, como adiciones nucleofílicas con agentes organometálicos, en reacciones de cicloadición, además de su uso en química inorgánica como ligantes.<sup>2</sup> A pesar de la importancia sintética presentada por las iminas, la metodología más utilizada involucra el uso de una trampa Dean-Stark, altas temperaturas y prolongados tiempo de reacción. Por tanto es necesario el desarrollo de nuevas herramientas sintéticas para la preparación de este tipo de moléculas. En este contexto, los ácidos de Lewis son una alternativa para la síntesis de iminas debido a que pueden ser utilizados como catalizadores, son de bajo costo y en algunos casos pueden ser reciclables.

En este capítulo se realizó la síntesis de diversas iminas a partir de cetonas no simétricas, con la finalidad de obtener iminas proquirales por medio del uso de ácidos de Lewis como catalizador.

## 1.2 Antecedentes

### 1.2.1 Aspectos generales de las iminas

Las iminas son sustancias derivadas de compuestos carbonílicos, donde el grupo C=O es sustituido por un grupo imínico C=N-R. Este tipo de compuestos fueron descritos por primera vez por Hugo Schiff en 1864, a quien se le debe su nombre.<sup>3</sup> En forma general y bajo las condiciones adecuadas, una base de Schiff se obtiene de la condensación entre una amina primaria y un grupo carbonilo ya sea de un aldehído o cetona.



Esquema 1.1. Mecanismo general para la formación de iminas

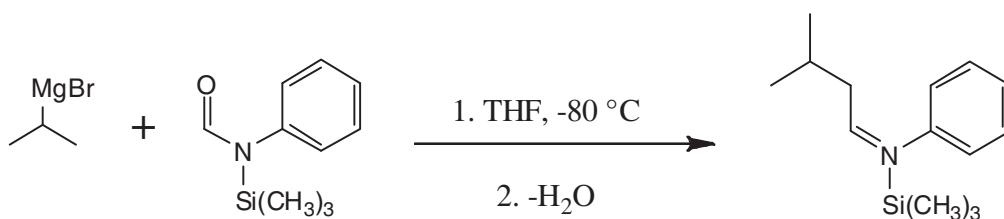
La reacción general para la síntesis de iminas esta descrita en el Esquema 1.1. Este proceso transcurre en dos etapas, la primera fase es la formación del intermediario carbinolamina también conocido como hemiaminal, posteriormente se da la reacción de deshidratación generando la imina correspondiente. Estas reacciones de condensación son reversibles, y generalmente se hidrolizan para regenerar el aldehído o cetona de las cuales provienen, para evitar esta retrocondensación es necesario remover el agua del medio de reacción. En general los aldehídos reaccionan más rápido que las cetonas, esto es debido al menor carácter electrofílico y a un mayor impedimento estérico en estas últimas. Cabe mencionar que las iminas provenientes de aldehídos alifáticos pueden polimerizarse fácilmente, mientras que los derivados de aldehídos aromáticos poseen mayor estabilidad gracias a la conjugación electrónica del grupo imino con el anillo aromático.

### 1.2.2 Síntesis de iminas

#### 1.2.2.1 Síntesis de iminas a partir de aldehídos

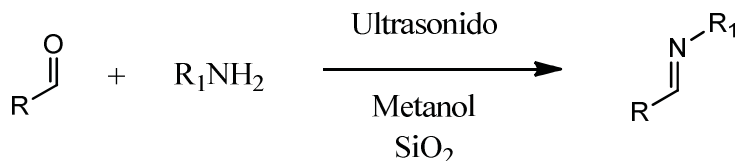
El método general para la obtención de aldiminas es mediante el uso de una trampa Dean-Stark a temperatura de reflujo en presencia de un disolvente capaz de formar mezclas azeotrópicas con el

agua (generalmente tolueno o benceno), la función de la trampa es capturar el agua generada en la reacción con la finalidad de desplazar el equilibrio hacia los productos. Una modificación de esta metodología es el uso de tamiz molecular o algún agente desecante ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ) con el propósito de reemplazar el sistema Dean-Stark. Otra metodología alternativa que se ha desarrollado consiste en hacer reaccionar *N*-trimetilsil-*N*-alquil o *N*-arilformamidas con reactivos de Grignard a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  en THF (Esquema 1.2).<sup>4</sup>



**Esquema 1.2.** Síntesis de iminas con reactivos de Grignard.

También se puede aplicar el uso de energías alternativas para este tipo de síntesis, por ejemplo, el uso de microondas en presencia de un catalizador heterogéneo para la síntesis de iminas a partir de aldehídos.<sup>5</sup> Por otra parte, es posible la utilización de la sonoquímica, rama de la química que estudia la capacidad de la energía transportada por las ondas sonoras para provocar y acelerar reacciones químicas. Según los principios de la sonoquímica cuando las ondas de ultrasonido actúan sobre un líquido se generan miles de pequeñas burbujas, donde en el interior de ellas se producen alteraciones de presión y temperatura, alcanzando en los bordes de estas pequeñas burbujas altas temperaturas, este fenómeno es capaz de promover diferentes reacciones químicas.<sup>6</sup> Bajo este principio (Esquema 1.3) Stefani y colaboradores<sup>7</sup> desarrollaron un método el cual utiliza metanol como disolvente y sílice para la obtención de aldiminas. Sin embargo, esta metodología está limitada solo a aldehídos, ya que al trabajar con cetonas la reacción no procede.



**Esquema 1.3.** Utilización de ultrasonido para la síntesis de iminas



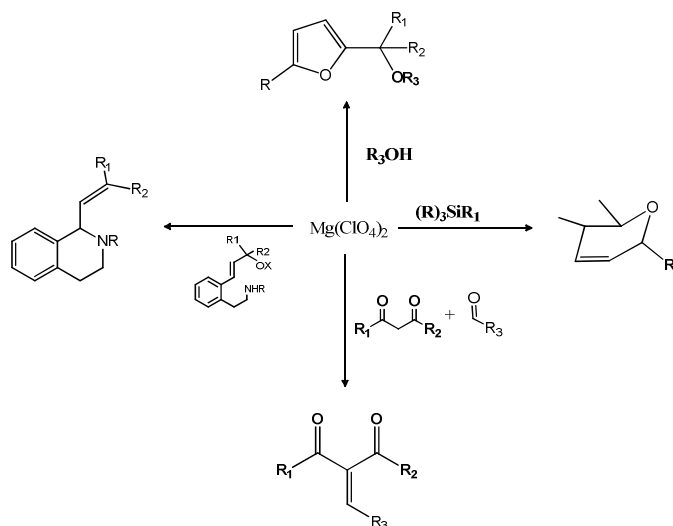
### 1.2.2.2 Síntesis de iminas a partir de cetonas

La preparación de cetiminas es más difícil que la preparación de aldiminas, lo cual está asociado a la demanda estérica y electrónica de los grupos en el compuesto cetónico de partida.<sup>8</sup> Para contrarrestar dicho efecto es necesario la utilización de altas temperaturas así como prolongados tiempos de reacción, de igual forma es necesario la eliminación del agua con la finalidad de lograr el desplazamiento del equilibrio hacia los productos. Al igual que en la síntesis de aldiminas, la metodología más utilizada para la síntesis de cetiminas es un sistema a reflujo de tolueno provisto con una trampa de Dean-Stark, este sistema puede ser modificado con algún agente desecante como tamiz molecular para evitar el uso de dicha trampa.<sup>9</sup> Existen otros métodos los cuales utilizan ácidos de Lewis como el  $ZnCl_2$  o ácidos fuertes como HBr concentrado,<sup>10</sup> sin embargo esta última metodología no es fácil de implementar en caso de llevarse a cabo en el laboratorio. Asimismo, las arcillas como la mortmorillonita K10<sup>11</sup> u óxidos de CaO se han utilizado bajo irradiación de microondas. El uso de nanotubos de  $TiO_2$  también se ha implementado para esta síntesis, siendo una reacción amigable con el ambiente por no usar disolventes y además utiliza la luz solar como fuente de energía, no obstante esta metodología no puede ser generalizada hacia una gran variedad de cetonas.<sup>12</sup> A pesar de los buenos resultados obtenidos con las metodologías anteriores, el uso de instrumentación extra y la preparación de los catalizadores las hace poco llamativas. Técnicas más sencillas se han desarrollado con el uso de ácidos de Lewis como catalizadores, tal es el caso del  $TiCl_4$ ,<sup>13</sup>  $Ti(OR)_4$ <sup>14</sup>  $CuSO_4$ <sup>15</sup> y alúmina<sup>16</sup>.

El uso de ácidos de Lewis en síntesis orgánica ha crecido notoriamente, esto es debido a la factibilidad para la industria en el uso de este tipo de compuestos asociado a los bajos costos, la posibilidad de recuperarlos y reusarlos, así como la habilidad que presentan para catalizar diferentes tipos de procesos. En este contexto, el perclorato de magnesio es un ácido de Lewis blando, el cual tiene la posibilidad de ser disociable, además es una sal soluble en algunos disolventes como acetonitrilo, metanol y agua, favoreciendo así su uso en diferentes reacciones.

El catión tiene la habilidad de coordinarse tanto a dobles ligaduras, moléculas mono y dicarbonílicas,<sup>17</sup> como a compuestos nitrogenados.<sup>18</sup> Por lo tanto, se ha utilizado en síntesis de éteres a partir de alcoholes,<sup>19</sup> isomerización de dobles ligaduras, en reacciones de condensación de Knoevenagel,<sup>20</sup> en síntesis de espirociclos,<sup>21</sup> y en complejos de coordinación.<sup>18</sup>

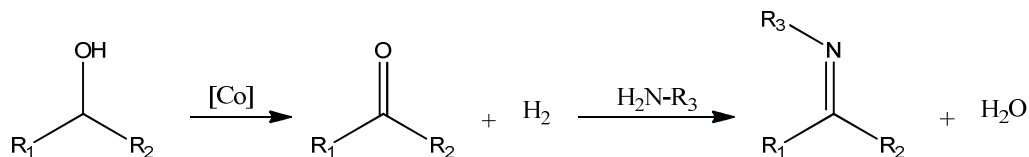
Adicionalmente, el  $Mg(ClO_4)_2$  se ha utilizado en un paso de reacción para la síntesis total de demetoxifumitremorgina C, catalizando una reacción de ciclización.<sup>22</sup>



**Esquema 1.4.** Diferentes reacciones catalizadas con  $Mg(ClO_4)_2$

### 1.2.2.3 Síntesis de iminas a partir de alcoholes

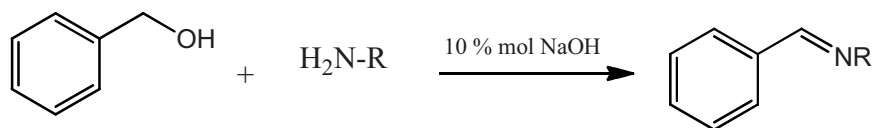
La reacción de deshidrogenación de alcoholes y carbohidratos se ha aplicado para la producción y almacenamiento de hidrógeno.<sup>23</sup> En los últimos años esta reacción se ha implementado en diferentes métodos sintéticos,<sup>24,25</sup> dentro de los cuales se encuentra la síntesis de iminas a partir de la deshidrogenación de alcoholes,<sup>26</sup> siendo estos sustratos ideales para la obtención de compuestos carbonílicos y otros derivados. Hanson y Zhang,<sup>27</sup> utilizaron catalizadores de cobalto en la reacción de deshidrogenación con una gran variedad de alcoholes obteniendo la cetona correspondiente, este sistema en presencia de una amina aromática o alifática y un alcohol es capaz de generar la imina como producto de reacción. (Esquema 1.5)



**Esquema 1.5.** Síntesis de iminas a partir de alcoholes

Asimismo, esta reacción ha sido desarrollada con diferentes precursores metálicos como Ru, Au, Cu, Ir y Pd, con alcoholes bencílicos en sistemas abiertos.<sup>28</sup> De igual forma el uso de

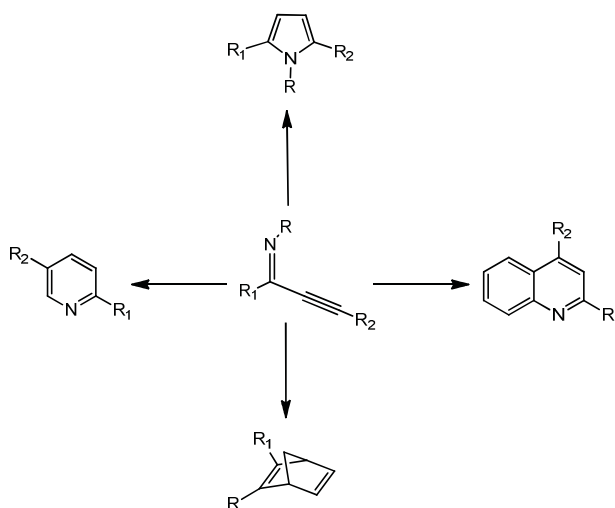
nanopartículas de platino soportadas en óxido de titanio e irradiadas por una fuente UV han sido utilizadas en este tipo de síntesis.<sup>29</sup> En este contexto, existe solo un reporte en la literatura donde se trabaja en ausencia de metales de transición como de disolvente. Esta reacción es mediada por una base fuerte (NaOH) a 100 °C en atmósfera abierta (oxígeno como oxidante) obteniendo excelente conversión del producto imínico. (Esquema 1.6)



**Esquema 1.6.** Síntesis de iminas utilizando NaOH

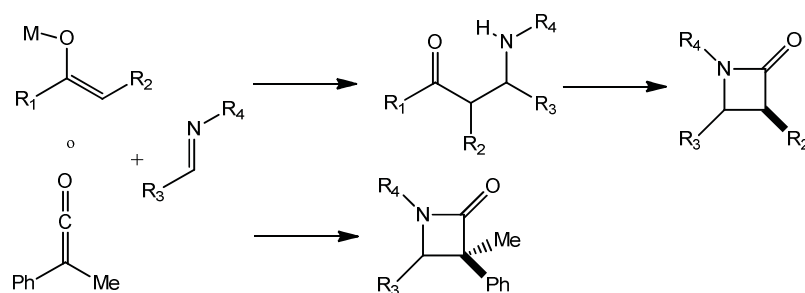
### 1.3 Aplicación sintética de iminas

La versatilidad de la iminas en síntesis orgánica se manifiesta en la variedad de reacciones que existen, formando intermediarios útiles para la generación de productos con un mayor valor agregado. Por ejemplo las alquinil iminas es un sustrato sintetizado a partir de aldiminas, el cual puede ser utilizado para la síntesis de pirroles,<sup>30</sup> quinolinas,<sup>31</sup> piridinas,<sup>32</sup> además de compuestos bicíclicos.<sup>33</sup> (Figura 1.1)



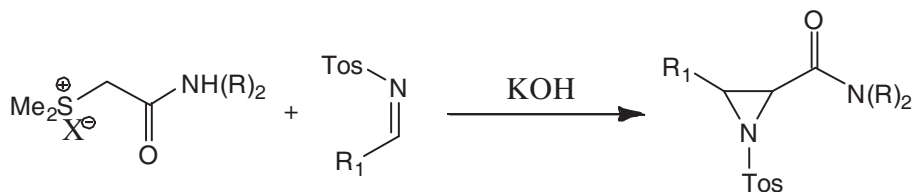
**Figura 1.1.** Usos de alquinil iminas

Asimismo, las iminas participan en reacciones mediadas por metales de transición, por ejemplo un enolato metálico reacciona con el derivado imínico para dar las correspondientes amino cetonas o amino ésteres, siendo estos último los precursores para la síntesis de  $\beta$ -lactamas.<sup>34</sup> Estos compuestos también pueden ser formados haciendo reaccionar iminas con cetonas.<sup>35</sup>



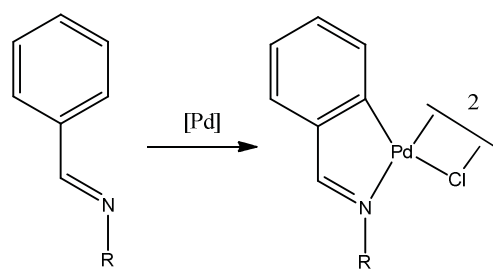
**Esquema 1.7.** Síntesis de  $\beta$ -lactamas usando iminas

Por otro lado, las iminas son utilizadas para la síntesis de aziridinas, las cuales pueden reaccionar con cetonas para generar amino alcoholes, siendo estos últimos utilizados para la obtención de aminoácidos.<sup>36</sup> Hay diferentes metodologías reportadas para esta síntesis de aziridinas, donde los diazoacetatos son los reactivos más utilizados, una variación de esta reacción es el uso de especies sulfonadas en presencia de hidróxido de potasio para generar la carboxiaziridina correspondiente.<sup>37</sup>



**Esquema 1.8.** Síntesis de aziridinas

Otra utilidad de la iminas es el uso en química inorgánica, donde pueden actuar como ligantes, gracias a sus pares de electrones libres los cuales puede donar a un centro metálico. Generalmente se usan diiminas por sus propiedades quelatantes,<sup>38</sup> además se tiene la ventaja de poder modular tanto las propiedades electrónicas como estéricas al modificar los sustituyentes. Asimismo, las iminas con sustituyentes aromáticas pueden generar sistemas ciclometalados con diferentes metales de transición, vía la coordinación de la imina al metal y posteriormente la activación de un enlace C-H.<sup>39</sup>



**Esquema 1.9.** Ciclometalados a partir de iminas

## 1.4 Justificación y objetivo

Como se ha mencionado anteriormente, las iminas son intermediarios importantes que pueden ser utilizados para la síntesis de heterociclos, en química fina, en productos farmacéuticos así como en síntesis de productos de origen natural. Además, este tipo de compuestos se pueden obtener a partir de diferentes sustratos como alcoholes, aldehídos y cetonas implementado diferentes metodologías sintéticas. Es sabido, que al sintetizar iminas utilizando aldehídos como sustratos los porcentajes de rendimiento son excelentes, sin embargo no es el caso cuando se desea la obtención de iminas a partir de cetonas. El método más utilizado para la preparación de cetiminas es el uso de una trampa Dean-Stark utilizando benceno o tolueno como disolvente a temperatura de reflujo y prolongados tiempos de reacción, a pesar de ser el método más utilizado, no siempre se obtienen los resultados esperados en lo que respecta al porcentaje de rendimiento. Por esto es necesario el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas eficientes para la obtención de iminas a partir de cetonas.

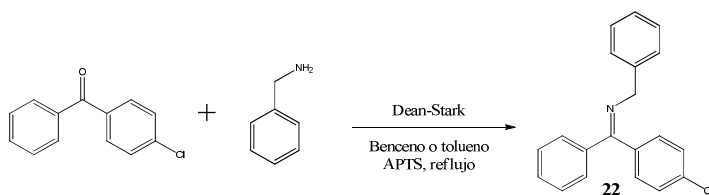
Hasta la fecha, en la literatura se encuentran pocos trabajos donde se lleva a cabo la síntesis de iminas a partir de cetonas por medio del uso de ácidos de Lewis. Estos ácidos tienen como ventajas su bajo costo, la versatilidad que presentan frente a diferentes reacciones, su afinidad por diferentes heteroátomos, la selectividad y la tolerancia de muchos de ellos al agua. Por todo lo anterior se planteó la siguiente hipótesis: Dado que el perclorato de magnesio es capaz de coordinarse al oxígeno de un grupo carbonílico, se espera que dicha coordinación ayude al ataque nucleofílico por parte del sustrato amínico. Para lograr esta meta, se planteó el siguiente objetivo:

- Encontrar las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de iminas a partir de cetonas no simétricas, utilizando como precursor catalítico  $Mg(ClO_4)_2$ . Así como el aislamiento y la caracterización de las diferentes iminas obtenidas de esta reacción.

## 1.5 Discusión de resultados

Con el propósito de sintetizar las diferentes iminas proquirales necesarias para desarrollar la síntesis enantioselectiva propuesta en el capítulo II, se recurrió al uso de una trampa Dean-Stark, como sustrato modelo se trabajó con bencilamina y *p*-Cloro-benzofenona. Como disolvente de reacción se utilizó tolueno o benceno, y se trabajó a temperatura de reflujo por 24 horas. Bajo estas condiciones de reacción se encontraron porcentajes de conversión bajos (40-60%). Con la finalidad de incrementar el rendimiento se recurrió al uso del ácido *para*-toluensulfónico (APTS) como catalizador bajo las mismas condiciones de reacción. Sin embargo, no se observó una mejora significativa en los porcentajes de conversión. (Tabla 1.1)

**Tabla 1.1.** Síntesis de la imina **22** utilizando una trampa Dean-Stark

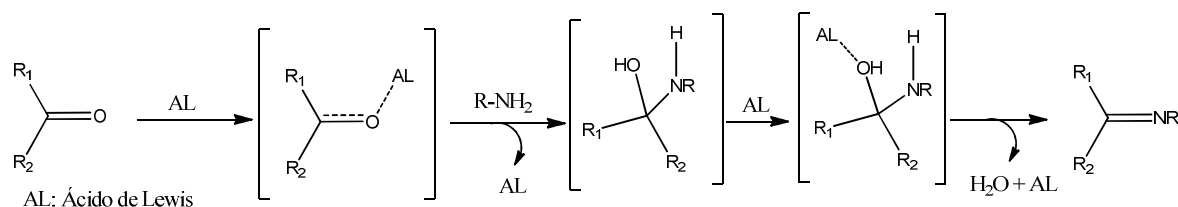


Entrada	Tiempo (h)	% molar de APTS	% Conversión <sup>a</sup>
1	24	0	40
2	24	1	50
3	24	5	55
4 <sup>b</sup>	24	5	42
5	24	10	60
6	24	20	60
7	48	20	62

Condiciones de reacción: 0.2 mmol de benzofenona, 0.2 mmol del derivado amínico, APTS, reflujo de benceno o tolueno (70 mL). <sup>a</sup>Determinado por CG. <sup>b</sup>Benceno como disolvente

Se trabajó con diferentes porcentajes del ácido desde el 1% hasta un 20% mol, con esta condición no se logró un incremento en el porcentaje de conversión (Entradas 2-6). El mismo resultado se encontró al aumentar el tiempo de reacción de 24 a 48 horas (Entrada 7). Otra variable que se tomó en cuenta fue el ácido utilizado, al cambiarlo por ácido acético o fórmico los porcentajes fueron menores al 30%. Por este motivo se decidió trabajar a reflujo de tolueno en presencia de tamiz molecular como agente desecante, eliminando así la trampa Dean-Stark. Para esta reacción el porcentaje de conversión mejoró hasta un 70%. No obstante, con la finalidad de mejorar aún más los rendimientos se utilizó un ácido de Lewis. El cual tiene la

habilidad de coordinarse al oxígeno del carbonilo disminuyendo la energía de activación para el ataque nucleofílico por parte de la amina presente en el medio de reacción. Asimismo, el ácido de Lewis puede facilitar la deshidratación en el último paso del proceso (Esquema 1.10)



**Esquema 1.10.** Ruta de síntesis utilizando un ácido de Lewis

Se ha encontrado en la literatura una gran variedad de ácidos de Lewis empleados en este tipo de reacciones de condensación, tales como  $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{MgBr}_2$  entre otros.<sup>40</sup> A pesar de esto, son pocos los ejemplos donde se utilizan cetonas como sustratos, motivados por este hallazgo se inició la búsqueda de un ácido de Lewis capaz de catalizar la reacción de condensación propuesta. Nuestra primera aproximación fue el uso de alúmina neutra, metodología reportada por Texier-Boullet,<sup>12</sup> donde los reactivos son impregnados en alúmina y sometidos a una temperatura de 170 °C en ausencia de disolvente en un recipiente cerrado herméticamente. A pesar de las altas temperaturas no se lograron buenos resultados, al cambiar la alúmina por Montmorillonita K-10<sup>®</sup> o por tonsil actisil-FF<sup>®</sup> (arcilla mexicana) no se observó mejora en la reacción. Al no haber obtenido los resultados esperados, se trabajó a reflujo de tolueno en presencia de un agente desecante con diferentes ácidos de Lewis utilizados en síntesis de iminas a partir de aldehídos, los resultados son resumidos en la Tabla 1.2.

**Tabla 1.2.** Síntesis de la imina **22** utilizando ácidos de Lewis<sup>a</sup>

Entrada <sup>a</sup>	Tiempo (h)	Ácido de Lewis <sup>b</sup>	% Conversión <sup>c</sup>
1	24	$\text{CoCl}_2$	10
2	24	$\text{FeCl}_3$	23
3	24	$\text{InCl}_3$	32
4	24	$\text{SbCl}_3$	0
5	24	$\text{TiCl}_4$	25
6	24	$\text{Mg}(\text{ClO})_4$	73

Condiciones de reacción: 0.2 mmol de benzofenona, 0.2 mmol del derivado amínico, reflujo de tolueno (20 mL). <sup>a</sup>Tamiz molecular como agente desecante. <sup>b</sup>Carga de catalizador 5% mol. <sup>c</sup>Determinado por CG.



Se encontró que el perclorato de magnesio fue el sistema más activo en la reacción de condensación, lo anterior puede deberse a su habilidad para coordinarse a moléculas que presenten oxígeno en su estructura. Por lo que se escogió al  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  como catalizador para la optimización de la reacción. El primer parámetro a tener en cuenta fue el disolvente de reacción, se evaluaron diferentes disolventes tales como tetrahidrofurano (THF), metanol (MeOH), acetonitrilo (MeCN), diclorometano (DCM) y dicloroetano (DCE) encontrando los siguientes resultados (Tabla 1.3).

**Tabla 1.3.** Efecto del disolvente en la síntesis de la imina **22**<sup>a</sup>

Entrada	Tiempo (h)	Disolvente	% Conversión <sup>a</sup>
1	24	THF	15
2	24	MeOH	5
3	24	MeCN	60
4	24	DCM	50
5	24	DCE	86

Condiciones de reacción: 0.1 mmol de benzofenona, 0.1 mmol del derivado amínico, 10 mL de disolvente, 50mg de tamiz molecular, 5% mol de carga de catalizador. <sup>a</sup>Determinado por CG.

Se observó que al aumentar la temperatura hasta reflujo el porcentaje de conversión es favorecido (Entrada 5), en contraste con disolventes como THF, MeOH y MeCN la conversión fue menor, lo anterior está asociado a la coordinación del disolvente hacia el centro metálico  $\text{Mg}^{2+}$  (Entradas 1-3). En un inicio la reacción fue llevada a cabo con tamiz molecular el cual fue sustituido por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o por  $\text{MgSO}_4$  sin encontrar cambios significativos en la conversión. Por tal motivo se trabajó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  como agente desecante por ser el más económico. Otro parámetro que se tuvo en cuenta fue la carga de catalizador, inicialmente se trabajó con un porcentaje molar de catalizador del 5%, el cual se varió de 1% hasta 10% (Tabla 1.4).

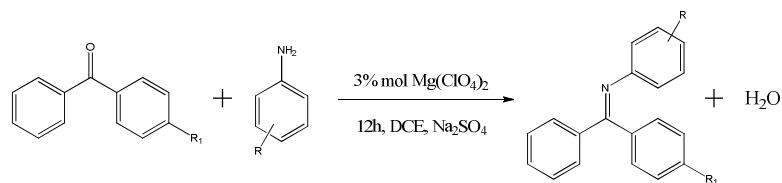
Al trabajar con cargas de catalizador bajas (Entrada 1, Tabla 1.4) el porcentaje de conversión disminuyó hasta el 70%, al aumentar el porcentaje molar de catalizador de 3% al 10% no se observó cambio alguno en la conversión, a diferencia en ausencia de catalizador la reacción no procede, este comportamiento está asociado a la coordinación del ácido de Lewis al carbonilo cetónico facilitando el ataque nucleofílico por parte de la amina, catalizando así la reacción de condensación para la formación de las iminas (Entradas 2-5, Esquema 1.10). Cuando se disminuyó el tiempo de reacción de 24 hasta 6 horas, se encontró que el tiempo óptimo de condensación es de 12 horas (Entradas 6-8).

**Tabla 1.4.** Efecto de la carga de catalizador en la síntesis de la imina **22**

Entrada	Tiempo (h)	% molar de Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	% Conversión <sup>a</sup>
1	24	1	70
2	24	3	86
3	24	6	86
4	24	10	85
5	24	0	0
6	15	3	86
7	12	3	87
8	6	3	52

Condiciones de reacción: 0.2 mmol de benzofenona, 0.2 mmol del derivado amínico, 10 mL de DCE a reflujo, 1.0g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente desecante. <sup>a</sup>Determinado por CG.

Con las condiciones de reacción optimizadas se realizó la síntesis de iminas utilizando derivados *para*-sustituídos de benzofenona con diferentes derivados de anilina. La iminas sintetizadas se muestra en la Tabla 1.5.

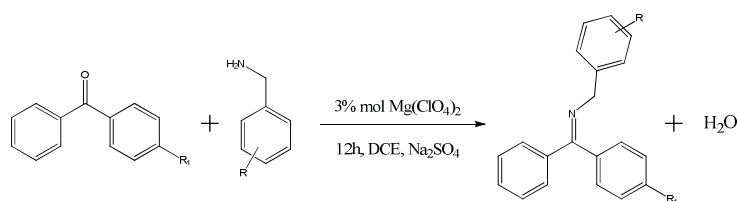
**Tabla 1.5.** Iminas sintetizadas a partir de derivados de anilina

Entrada	R <sub>1</sub>	Amina (R)	Producto	% Conversión <sup>a</sup>	Relación E/Z <sup>b</sup>
1	Cl	PhNH <sub>2</sub>	1	4	-
2	F	PhNH <sub>2</sub>	2	5	-
3	Me	PhNH <sub>2</sub>	3	5	-
4	N(Me) <sub>2</sub>	PhNH <sub>2</sub>	4	10	-
5	Cl	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	5	86	54/46
6	F	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	6	86	56/44
7	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	7	84	62/38
8	N(Me) <sub>2</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	8	93	71/29
9	Cl	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	9	83	55/45
10	F	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	10	60	55/45
11	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	11	20	55/45
12	N(Me) <sub>2</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	12	94	28/72
13	Cl	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	13	91	62/38
14	F	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	14	82	54/46
15	Me	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	15	81	63/37
16	N(Me) <sub>2</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	16	91	75/25
17	Cl	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	17	72	73/27
18	F	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	18	70	61/39
19	Cl	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	19	79	53/47
20	F	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	20	94	56/44
21	Me	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	21	86	55/45

Condiciones de reacción: 2.5 mmol de benzofenona, 2.5 mmol del derivado amínico, 10 mL de DCE a reflujo, 3.0g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente desecante. <sup>a</sup>Determinado por CG. <sup>b</sup>Determinado por RMN <sup>1</sup>H.

De forma general, se encontraron buenos porcentajes de conversión (60%-94%) para la mayoría de iminas. Sin embargo al trabajar con anilina no fue posible obtener los resultados esperados (Entradas 1-4). El sistema catalítico presentó un buen comportamiento frente al cambio de la posición del sustituyente en el anillo aromático de la amina, los resultados obtenidos en la posición *para* como *meta* fueron superiores al 81% del producto esperado, en comparación con el sustituyente en posición *orto* donde la conversión disminuyó hasta el 70%, lo anterior podría estar asociado al impedimento estérico por parte del sustituyente. Asimismo, la reacción de síntesis de iminas se extrapoló a derivados bencílicos, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 1.6).

**Tabla 1.6.** Iminas sintetizadas a partir de derivados de bencilanilina

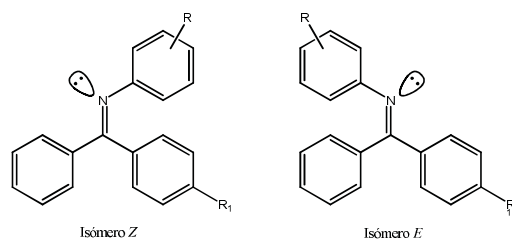


Entrada	R <sub>1</sub>	Anilina (R)	Producto	%Rendimiento <sup>a</sup>	Relación E/Z <sup>b</sup>
1	Cl	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	22	87	62/38
2	F	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	23	86	63/37
3	Me	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	24	84	62/38
4	N(Me) <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	25	95	70/30
5	Cl	4-Me-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	26	80	63/37
6	F	4-Me-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	27	78	63/37
7	Me	4-Me-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	28	63	52/48
8	Cl	4-Cl-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	29	69	62/38
9	F	4-Cl-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	30	70	53/47
10	Me	4-Cl-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	31	73	53/47
11	Cl	4-F-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	32	75	49/51
12	F	4-F-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	33	81	63/37
13	Me	4-F-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	34	76	52/48
14	F	4-MeO-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	35	41	59/41
15	Me	4-MeO-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	36	73	52/48
16	Cl	4-CF <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	37	94	64/36
17	F	4-CF <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	38	93	52/48
18	Me	4-CF <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	39	89	51/49
19	Cl	3-CF <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	40	88	41/59
20	F	3-CF <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	41	87	49/51
21	Me	3-CF <sub>3</sub> -PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	42	95	53/47
22	Cl	3-F-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	43	86	58/42
23	F	3-F-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	44	75	54/46
24	Me	3-F-PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	45	89	55/45
25	Cl	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	46	79	53/47
26	F	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	47	94	56/44
27	Me	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	48	86	55/45

Condiciones de reacción: 2.5 mmol de benzofenona, 2.5 mmol del derivado amínico, 10 mL de DCE a reflujo, 3.0g de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como agente desecante. <sup>a</sup>Porcentaje de conversión determinado por CG. <sup>b</sup>Determinado por RMN <sup>1</sup>H.

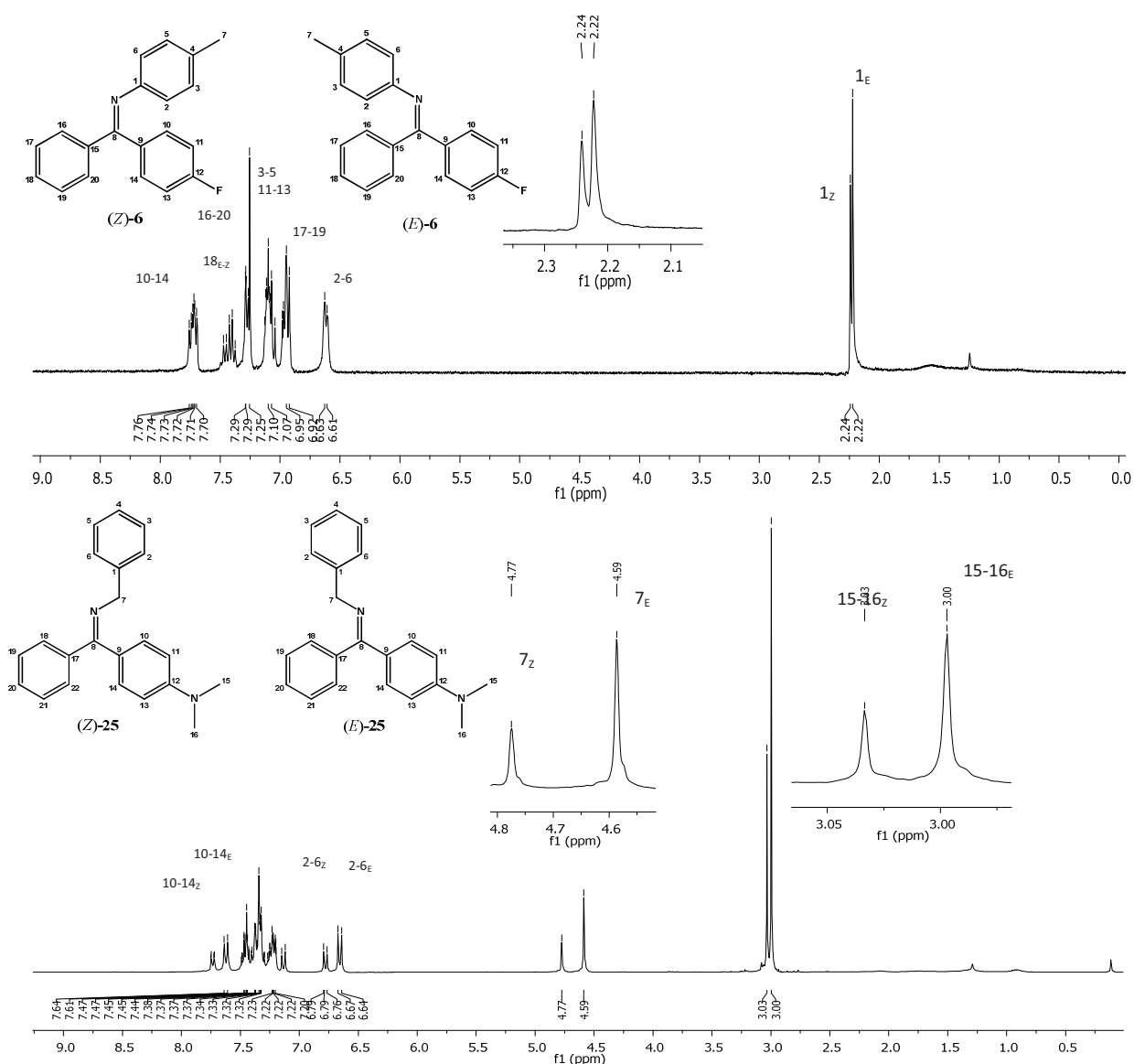
Al trabajar con bencilamina se encontraron conversiones que van del 84-95%, al utilizar sustituyentes electrodonadores como electroattractores en el anillo aromático de la bencilamina se encontraron buenos porcentajes de conversión (63-94%), en este caso la posición del sustituyente no afectó el rendimiento de la reacción.

Una particularidad en esta síntesis de iminas es la obtención de isómeros geométricos debido al sustrato cetónico utilizado, el cual tiene dos grupos fenilos diferentes generando un sistema no simétrico. Por este motivo siempre se obtuvieron mezclas de isómeros geométricos *E* y *Z* (Figura 1.2).



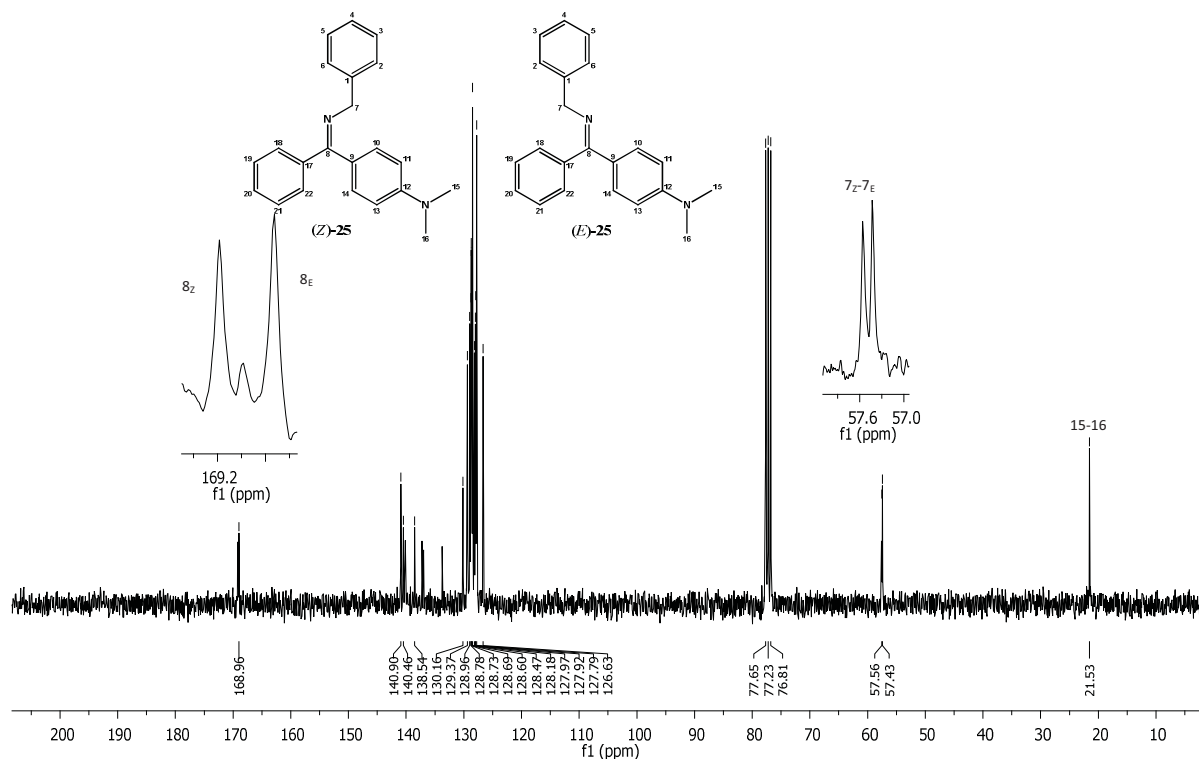
**Figura 1.2.** Posibles isómeros geométricos

La proporción de los isómeros se cuantificó con ayuda de RMN  $^1\text{H}$  debido a la existencia de señales dobles asociadas al anillo aromático o a los sustituyentes de los derivados de anilina. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto **6** (Figura 1.3, superior), se pudieron observar las dos señales para el sustituyente *p*-Me en el anillo aromático de la amina asociadas a los dos isómeros, este fenómeno se repite para el compuesto **25** (Figura 1.3, inferior), donde se pudo observar las señales dobles para los metilos del grupo dimetilamino ( $-\text{NMe}_2$ ) y del metileno ( $-\text{CH}_2-$ ) del grupo bencilo, este comportamiento se repite para el resto de iminas sintetizadas. Con respecto a la relación isomérica (*E/Z*) esta se obtiene integrando las señales de forma individual. La proporción entre *E* y *Z* está dada por el volumen de los sustituyentes así como de su posición en el anillo aromático; por ejemplo, el sustituyente ( $-\text{NMe}_2$ ) en la benzofenona generó relaciones  $\approx 70_E/30_Z$  en los compuestos **8** y **25** (Tablas 1.5 y 1.6 respectivamente). Asimismo, para el compuesto **17** el cual tiene *p*-Cl en la benzofenona y un grupo *o*-MeO en la anilina se obtuvo una relación de  $\approx 73_E/27_Z$ ; respecto a los demás compuestos la relación no es tan marcada ( $\approx 53_E/47_Z$ , promedio), lo anterior está relacionado tanto al volumen y a la posición del sustituyente en el anillo aromático.



**Figura 1.3.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de las iminas **6** y **25**

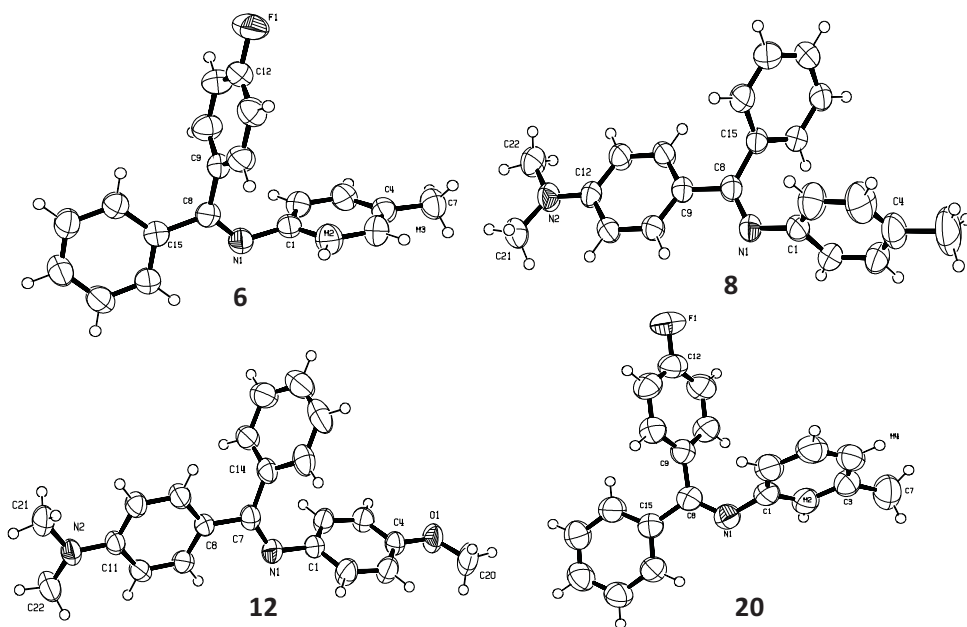
De manera general las iminas sintetizadas presentaron en IR bandas entre 1665-1589 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo imínico (C=N), así como bandas características de los diferentes anillos aromáticos. En EMIE se observó el ion molecular para todas las iminas sintetizadas, así como un patrón común de fragmentación. En tanto en el espectro de RMN <sup>1</sup>H es posible observar en campo alto (Figura 1.3, compuesto **25**, inferior) una señal entre 2.40-2.47 ppm correspondientes al -CH<sub>3</sub> del grupo dimetilamino (NMe<sub>2</sub>), y una señal a 4.64-4.69 ppm asociada al metileno -CH<sub>2</sub>- del grupo bencilo (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>).



**Figura 1.4.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la imina **25**

En campo bajo aparecen las señales asociadas a los 3 sistemas aromáticos presentes en la molécula (6.64-7.64 ppm). En RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se observaron todas las señales esperadas (Figura 1.4, compuesto **25**), dentro de las más importantes tenemos a 21.5, 57.4-57.4 y 168.9-169.0 ppm al grupo metilo, metileno y al imínico respectivamente. Es posible observar nuevamente en el espectro de carbono la presencia de señales dobles asociadas a los isómeros geométricos. Respecto a las propiedades físicas, la mayoría de las iminas fueron aceites de color amarillo, y solo 7 fueron sólidas, presentando puntos de fusión que van desde 76 °C hasta 126 °C. En este contexto fue posible obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X de 5 de ellas (Figuras 1.5 y 1.6). Las longitudes de enlace y ángulos de enlace respectivos se encuentran en las Tablas 1.7 y 1.8. La distancia del enlace doble C=N para todas las iminas cristalizadas fue de 1.278 Å (promedio), siendo acorde con el valor reportado (1.281 Å). La geometría alrededor del átomo de carbono base de nitrógeno es de 119.9° lo que concuerda con una hibridación  $sp^2$  con una geometría trigonal plana distorsionada. Asimismo fue posible observar en las diferentes estructuras cristalinas la mezcla de los isómeros *E* y *Z* para los compuestos **6**, **8** y **37**, lo anterior se manifestó en un desorden residual de 3%, 5% y 12% respectivamente. Se encontró en la red cristalina una débil interacción intermolecular para el compuesto **6** entre un átomo de hidrógeno

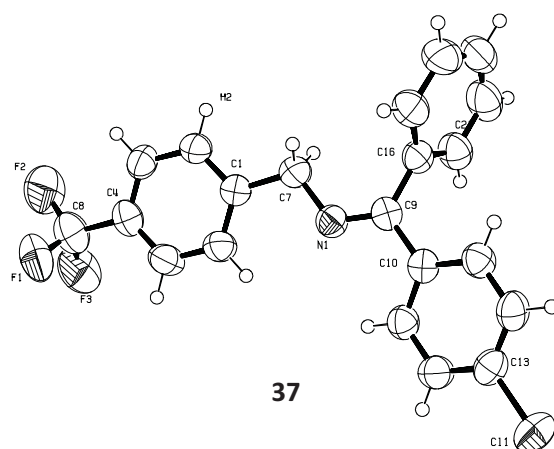
de un anillo aromático y el átomo de flúor presente en la molécula  $C-H_{Ar} \cdots F$  (2.61 Å). En las Figuras 1.5 y 1.6 solo se presenta un isómero geométrico por claridad.



**Figura 1.5.** Diagrama ORTEP de las iminas **6**, **8**, **12** y **20**

**Tabla 1.7.** Distancia y ángulos de enlace para la mezcla isomérica de los compuestos **6**, **8**, **12** y **20**

Distancia de enlace (Å) y Ángulos de enlace (°)							
	<b>6</b>		<b>8</b>		<b>12</b>		<b>20</b>
C(8)-N(1)	1.276(18)	C(8)-N(1)	1.283(3)	C(7)-N(1)	1.284(2)	C(8)-N(1)	1.280(2)
C(8)-C(15)	1.482(19)	C(8)-C(15)	1.504(3)	C(7)-C(14)	1.495(2)	C(8)-C(15)	1.492(2)
C(8)-C(9)	1.491(2)	C(8)-C(9)	1.476(3)	C(7)-C(8)	1.482(2)	C(8)-C(9)	1.499(2)
C(1)-N(1)	1.425(18)	C(1)-N(1)	1.429(3)	C(1)-N(1)	1.425(2)	C(1)-N(1)	1.424(2)
C(12)-F(1)	1.375(2)	C(4)-C(7)	1.521(4)	C(20)-O(1)	1.417(2)	C(12)-F(1)	1.369(2)
C(4)-C(7)	1.505(2)	C(21)-N(2)	1.446(3)	C(21)-N(2)	1.449(2)	C(3)-C(7)	1.512(3)
		C(22)-N(2)	1.443(3)	C(22)-N(2)	1.449(2)		
C(15)-C(8)-N(1)	117.1(°)	C(15)-C(8)-N(1)	122.8(°)	C(15)-C(8)-N(1)	117.2(°)	C(14)-C(7)-N(1)	124.8(°)
C(15)-C(8)-C(9)	118.7(°)	C(15)-C(8)-C(9)	118.3(°)	C(15)-C(8)-C(9)	118.5(°)	C(14)-C(7)-C(9)	117.5(°)
C(9)-C(8)-N(1)	123.4(°)	C(9)-C(8)-N(1)	118.8(°)	C(9)-C(8)-N(1)	124.1(°)	C(8)-C(7)-N(1)	117.5(°)
C(8)-N(1)-C(1)	123.0(°)	C(8)-N(1)-C(1)	120.1(°)	C(8)-N(1)-C(1)	122.5(°)	C(7)-N(1)-C(1)	121.6(°)



**Figura 1.6.** Diagrama ORTEP de la imina **37**

**Tabla 1.8.** Distancia y ángulos de enlace para la mezcla isomérica del compuesto **37**





Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)	
C(9)-N(1)	1.270(3)	C(16)-C(9)-N(1)	125.3(°)
C(9)-C(16)	1.490(4)	C(15)-C(9)-C(10)	116.9(°)
C(9)-C(10)	1.487(4)	C(10)-C(9)-N(1)	117.7(°)
C(7)-N(1)	1.456(4)	N(1)-C(7)-C(1)	112.8(°)
C(13)-Cl(1)	1.739(3)		
C(4)-C(8)	1.492(4)		

Con los buenos resultados obtenidos en la síntesis de iminas a partir de los derivados de benzofenona, se generalizó la reacción con diferentes sustratos cetónicos. Para ello se utilizó aril, alquil, ciclo, heterociclo y ferrocenil derivados (Tabla 1.9).

**Tabla 1.9.** Síntesis de diferentes iminas catalizadas por  $Mg(ClO_4)_2$

Entrada	Cetona	Amina	Producto	% Conversión <sup>a</sup>
1		$C_6H_5CH_2NH_2$	<b>49</b> <sup>[30]</sup>	89
2		$p\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	<b>50</b> <sup>[31]</sup>	90
3		$m\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	<b>51</b>	86
4		$C_6H_5CH_2NH_2$	<b>52</b>	89



5		$p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	53	87
6		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	54	82
7		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	55 <sup>[32]</sup>	81
8		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	56 <sup>[33]</sup>	60

Condiciones de reacción: 1.0 mmol del derivado carbonílico, 1.0 mmol del derivado amínico, 10 mL de DCE a reflujo, 1.0g de  $\text{NaSO}_4$  como agente desecante. <sup>a</sup>Determinado por GC.

Los porcentajes de rendimiento obtenidos con los diferentes sustratos cetónicos fueron superiores a 81% excepto en el sustrato **56**, lo anterior puede ser debido a la posible coordinación por parte del sustrato al  $\text{Mg}^{2+}$ . Estos resultados nos sugieren que la reacción puede ser llevada a cabo de forma efectiva con diferentes sustratos cetónicos.

## 1.6 Conclusiones

Se desarrolló un método general para la obtención de iminas proquirales utilizando como precursor catalítico al  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ , a partir de la reacción de condensación entre derivados de benzofenona y diferentes aminas primarias.

Se encontró en las iminas sintetizadas una mezcla de isómeros geométricos, debido al uso de cetonas no simétricas, donde el isómero mayoritario en la mayoría de los casos fue *E*, asociado a un menor impedimento estérico.

La metodología desarrollada se probó en la síntesis de iminas partiendo de diferentes sustratos cetónicos, encontrando buenos porcentajes de conversión. Demostrando que el sistema catalítico desarrollado en este trabajo puede ser utilizado en un amplio espectro de sustratos en este tipo de reacciones.

## 1.7 Parte Experimental

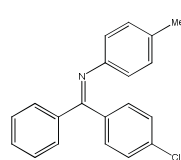
Los reactivos utilizados en esta investigación son de disponibilidad comercial y se usaron sin previa purificación, los siguientes disolventes fueron destilados y secados: diclorometano ( $P_2O_5$ ), dicloroetano ( $P_2O_5$ ), tetrahidrofurano (Na, benzofenona), tolueno (Na, benzofenona), hexano (Na), metanol (Mg) disolventes tales como acetona, acetato de etilo y éter etílico no recibieron tratamiento previo. El progreso de la reacción de síntesis de iminas fue llevado a cabo empleando cromatografía en capa fina usando placas de Alugram 60/254 de gel de sílice. El revelado de las placas se llevó a cabo mediante exposición de luz UV con una lámpara de UV spectroline Cx-20 a dos longitudes de onda (254 y 365 nm); las placas fueron reveladas utilizando como una solución etanólica de vainillina como revelador. Los porcentajes de reacción fueron obtenidos utilizando un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 equipado con una columna Ph Me Silicon. Para el aislamiento y purificación de los productos se empleó cromatografía en columna usando alúmina neutra (70/230, Merk). Los productos obtenidos fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear  $^1H$  y  $^{13}C\{^1H\}$  fue realizada principalmente en un equipo JEOL GX 300, empleando como disolvente deuterado  $CDCl_3$ . Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA a 70eV por el método de impacto electrónico (IE) ya que los compuestos presentaron pesos moleculares menores a 600g/mol. Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo Nicolet FTIR- MAGNA 750 usando pastillas de KBr. Los puntos de fusión se obtuvieron por técnica capilar en un equipo MEL-TEMP II y no se realizaron las correcciones de los mismos. Los datos de difracción de Rayos-X de cristal único fueron medidos en un difractómetro de rayos X Bruker SMART APEX CCD a 298K, usando radiación monocromática de Molibdeno  $K\alpha$  ( $k=0.71073\text{\AA}$ ). El análisis elemental se realizó en un equipo EAI CE-440.

### 1.7.1 Síntesis general de Iminas

Las iminas fueron sintetizadas de la siguiente forma, el compuesto carbonílico (10 mmol) se disolvió en dicloroetano (DCE, 10 mL), posteriormente se agregó la amina (10.2 mmol) correspondiente y  $Na_2SO_4$  anhidro como agente desecante, por último se agregó el  $Mg(ClO_4)_2$  (3% mol) como promotor catalítico. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 12 horas con agitación constante. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se filtró sobre una cama de

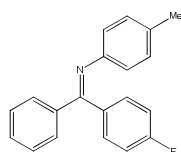
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, con la finalidad de retirar el agua residual y el ácido de Lewis. La disolución fue concentrada en evaporador rotatorio a 30 °C, de la cual se tomó una alícuota de 10 mg, se disolvió en 5 mL de acetona para su ulterior análisis por cromatografía en fase vapor. Por último la mezcla se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria alúmina neutra (humedecida con hexano) y una fase móvil de diclorometano.

#### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-metilanilina 5**



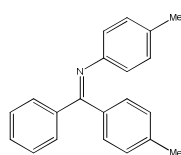
Sólido amarillo (86%); p.f.: 82-84 °C, C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NCl, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.21/2.23 (s, 3H), 6.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.1-7.03 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.8, 120.7, 120.9, 128/128.3, 128.2, 128.6, 129/129.2, 129.0/129.3, 130.5/130.9, 132.8, 134.4/134.7, 135.9/136.6, 138.2/139.4, 148.2, 166.6. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1615 (C=N). EM *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (80), 228 [M-77]<sup>+</sup> (25).

#### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-metilanilina 6**



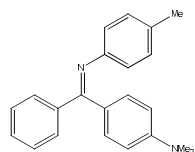
Sólido amarillo (86%); p.f.: 88-89 °C, C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NF, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.20/2.22 (s, 3H), 6.58-6.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.90-6.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.7, 114.9/115.1, 120.8/120.9, 127.9/128.1, 128.5, 129.0, 130.6, 131.2/131.3, 131.4/131.5, 132.6, 136.1, 148.3, 162.6, 166.6. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1617 (C=N). EM *m/z*: 289 [M]<sup>+</sup> (100), 212 [M-77]<sup>+</sup> (55). Anal. Calc: C, 83.02, H, 5.57, N, 4.84. Encontrado: C, 83.08, H, 5.62, N, 4.85.

#### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-metilanilina 7**



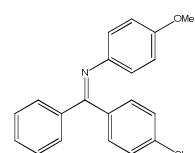
Aceite amarillo (83%); C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.20/2.24 (s, 3H), 2.4/2.41 (s, 3H), 6.58-6.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.90-6.96 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.9, 21.3/21.6, 114.9/115.1, 120.8/120.9, 127.9/128.1, 128.5, 129.0, 130.6, 131.2/131.3, 131.4/131.5, 132.6, 136.1, 148.3, 162.6, 166.6. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1612 (C=N). EM *m/z*: 285 [M]<sup>+</sup> (100), 208 [M-77]<sup>+</sup> (40).

### **Z/E-N-[(4-(Dimetilamino)-fenil)(fenil)metilen]-4-metilanilina 8**



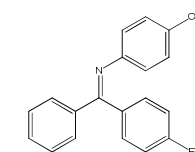
Sólido verde (93%); p.f.: 123-124 °C, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.21/2.27 (s, 3H), 2.94/3.01 (m, 6H), 6.51-6.92 (m, 6H), 6.98-7.15 (m, 3H), 7.36-7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25-7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.9, 40.1, 110.8, 121.1, 123.5, 127.8, 128.0, 129.0, 129.6, 130.8, 131.8, 149.2, 138.2, 152.1, 167.7. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1583 (C=N). EM *m/z*: 314 [M]<sup>+</sup> (80), 237 [M-77]<sup>+</sup> (25). Anal. Calc: C, 84.04, H, 7.05, N, 8.91. Encontrado: C, 83.98, H, 6.99, N, 8.89.

### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-metoxianilina 9**



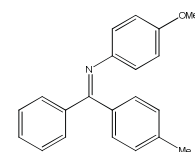
Aceite amarillo (86%); C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 3.73 (s, 3H), 6.88-6.71 (m, 4H), 7.05-7.70 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 55.3, 114.0, 122.7, 128.3, 128.5, 129.5, 131.6, 134.6, 135.0, 136.7, 139.7, 144.1, 156.1, 166.7. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1605 (C=N). EM *m/z*: 321 [M]<sup>+</sup> (100), 244 [M-77]<sup>+</sup> (20).

### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-metoxianilina 10**



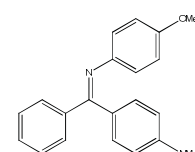
Aceite amarillo (60%); C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>FNO. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 3.74 (s, 3H), 6.69-6.71(m, 4H), 6.94-7.59(m, 7H), 7.61-7.87(m, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 55.4, 113.9, 123.0, 128.3, 128.4, 129.5, 131.8, 134.2, 135.1, 137.5, 140.2, 144.2, 156.1, 167.1. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1620 (C=N). EM *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (61), 228 [M-77]<sup>+</sup> (65).

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-metoxianilina 11**



Aceite amarillo (20%); C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.4(s, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.0-7.4 (m, 7H), 7.61-7.74 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.5, 55.3, 113.8, 122.7, 128.2, 129.0, 129.3, 129.7, 130.5, 133.6, 137.3, 141.0, 144.5, 155.9, 168.1. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1603 (C=N). EM *m/z*: 301 [M]<sup>+</sup> (80), 224 [M-77]<sup>+</sup> (55).

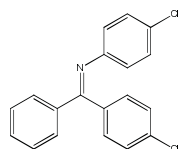
### **Z/E-N-[(4-(Difenilamino)fenil)(fenil)metilen]-4-metoxianilina 12**



Sólido verde (94%); p.f.: 125-126 °C, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 3.03 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 6.51-6.74 (m, 6H), 6.97-7.00 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.61-7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 40.3, 55.4, 111.2, 113.7, 122.8, 123.5, 129.6, 130.7, 131.7,

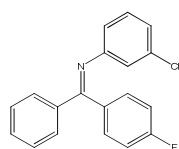
132.8, 137.3, 145.1, 152.0, 155.5, 168.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1589 (C=N). EM *m/z*: 314 [M]<sup>+</sup> (80), 237 [M-77]<sup>+</sup> (25). Anal. Calc: C, 79.97, H, 6.71, N, 8.48. Encontrado: C, 79.91, H, 6.83, N, 8.57.

### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-cloroanilina 13**



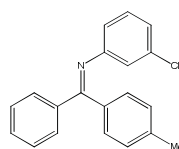
Aceite amarillo (91%); C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 6.55-6.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 6.91-6.92 (t, *J*: 7.9 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 3H), 7.28-7.50 (m, 5H), 7.67-7.74 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 118.9/119.1, 121.1/121.2, 123, 128.5/128.6, 129.3, 129.4, 129.6/129.8, 130.8/130.9, 131.2, 134.6, 137.1, 138.5, 152.7, 168.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1614 (C=N). EM *m/z*: 325 [M]<sup>+</sup> (100), 248 [M-77]<sup>+</sup> (25). Anal. Calc: C, 69.95, H, 4.02, N, 4.29. Encontrado: C, 69.99, H, 4.04, N, 4.32.

### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-3-cloroanilina 14**



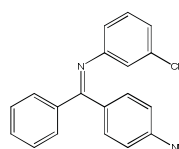
Aceite amarillo (82%); C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClFN. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 6.58/5.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.81-7.51 (m, 11H), 7.77-7.82 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 115.2/116.0, 119.2, 121.3, 123.7, 128.5, 129.3/129.5, 129.7/129.8, 131.3, 131.5/131.8, 134.2/135.5, 139.2, 152.5, 163.0, 168.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1619 (C=N). EM *m/z*: 309 [M]<sup>+</sup> (100), 223 [M-77]<sup>+</sup> (40). Anal. Calc: C, 73.67, H, 4.23, N, 4.52. Encontrado: C, 73.69, H, 4.24, N, 4.53.

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-3-cloroanilina 15**



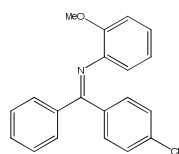
Aceite amarillo (81%); C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClN. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.39/2.42 (s, 3H), 6.60 (m, 1H), 6.79-7.51 (m, 10H), 7.67-7.69 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.6/21.7, 119.1/119.3, 121.2/121.3, 123.1, 128.1/128.3, 128.8/128.9, 129.1/129.6, 129.7, 131.1, 132.8, 134.1/134.2, 136.5/136.9, 139.6, 141.6, 152.7/152.8. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1605 (C=N). EM *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (100), 228 [M-77]<sup>+</sup> (65). Anal. Calc: C, 78.55, H, 5.27, N, 4.58. Encontrado: C, 78.57, H, 5.31, N, 4.60.

### **Z/E-N-[(4-(Dimetilamino)fenil)(fenil)metilen]-3-cloroanilina 16**



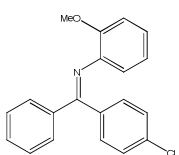
Aceite amarillo (91%); C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.91/3.09 (s, 6H), 6.49-7.81 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 40.1/40.26, 111.1, 121.4/121.9, 122.7, 124.8, 127.9/128.1, 129.5, 129.7, 129.9, 131.1, 132.8/132.9, 139.0, 152.3, 169.0. IR(ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1616 (C=N). EM *m/z*: 334 [M]<sup>+</sup> (28), 257 [M-77]<sup>+</sup> (40). Anal. Calc: C, 75.33, H, 5.72, N, 8.37. Encontrado: C, 75.34, H, 5.74, N, 8.40.

### Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-2-metoxianilina 17



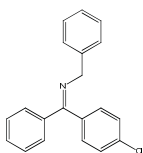
Aceite amarillo (72%);  $C_{20}H_{16}NOCl$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.680/3.70 (s, 3H), 6.58-6.63 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H), 7.10-7.45 (m, 7H), 7.71-7.77 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.4, 111.2/111.1, 120.7/120.59, 121.1, 124.4, 128.0/127.8, 128.4/128.3, 128.8/128.7, 130.9/130.2, 131.2, 135.3/134.6, 137.0/136.4, 137.9, 140.7/139.1, 149.3/149.2, 168.6. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1616 (C=N). EM  $m/z$ : 321  $[M]^{+}$  (100), 244  $[M-77]^{+}$  (60). Anal. Calc: C, 74.65, H, 5.01, N, 4.35. Encontrado: C, 74.62, H, 5.01, N, 4.33.

### Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-2-metoxianilina 18



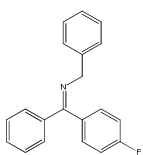
Aceite amarillo (70%);  $C_{20}H_{16}NOF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.71/3.68 (s, 3H), 6.57-6.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.04-7.49 (m, 7H), 7.75-7.81 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.3, 111.0/111.1, 120.5/120.7, 121.8, 124.3, 127.8, 128.2, 128.7, 129.5, 130.8/130.9, 131.7/131.8, 132.9, 136.6/135.6, 139.3/140.8, 149.3/149.5, 168.6. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1621 (C=N). EM  $m/z$ : 305  $[M]^{+}$  (100), 228  $[M-77]^{+}$  (30). Anal. Calc: C, 78.67, H, 5.28, N, 4.59. Encontrado: C, 78.69, H, 5.29, N, 4.60.

### Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]bencilamina 22



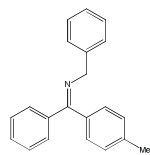
Aceite amarillo (87%),  $C_{20}H_{16}NCl$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.64/4.63 (s, 2H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.47-7.54 (m, 5H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 57.5, 126.7, 127.7/127.8, 128.3/128.6, 128.5, 128.7/129.0, 130.0/130.4, 131.6, 136.2/136.3, 140.3/140.5, 167.7/167.8. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1661(C=N), EM  $m/z$ : 305  $[M]^{+}$  (80%).

### Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]bencilamina 23



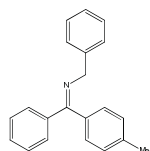
Aceite amarillo (86%);  $C_{20}H_{16}NF$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.62/4.67 (s, 2H), 7.31-7.49 (m, 14H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 57.5, 126.7, 127.7, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 129, 129.4, 132.7, 136.2/136.4, 138.2, 139.3, 140.5, 167.8. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1661(C=N). EM  $m/z$ : 289  $[M]^{+}$  (80), 212  $[M-77]^{+}$  (90). Anal. Calc: For  $C_{20}H_{16}NF$ : C, 83.02, H, 5.57, N, 4.84. Encontrado: C, 83.04, H, 5.59, N, 4.85.

#### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]bencilamina 24**



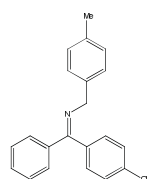
Aceite amarillo (84%);  $C_{21}H_{19}N$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.41/2.47 (s, 3H), 4.65/4.69 (s, 2H), 7.37-7.41 (m, 5H), 7.48-7.51 (m, 5H), 7.64-7.67 (d, 2H), 7.75-7.78 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.5/21.7, 57.4/57.5, 126.6, 127.7/127.9, 127.9/128.1, 128.4/128.6, 128.6/128.7, 129.3, 130.1, 133.7, 136.9/137.2, 138.5, 140.1/140.4, 140.9, 168.9/169.1. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1657 (C=N). EM  $m/z$ : 285  $[M]^{+}$  (100), 208  $[M-77]^{+}$  (70).

#### **Z/E-N-[(4-(Dimetilamino)fenil)(fenil)metilen]bencilamina 25**



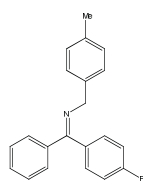
Aceite amarillo (95%);  $C_{22}H_{22}N_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.99/3.03 (s, 6H), 4.58/4.77 (s, 2H), 6.64-6.67 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.15-7.74 (m, 12H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 40.4, 57.5, 111.62, 126.44, 127.9, 128.0, 128.5, 129.0, 129.6, 129.8, 130.1, 137.3, 141.2, 125.8, 169.5. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1630 (C=N). EM  $m/z$ : 316  $[M]^{+}$  (90), 239  $[M-77]^{+}$  (25). Anal. Calcd. For  $C_{22}H_{22}N_2$ : C, 84.04, H, 7.05, N, 8.91. Encontrado: C, 84.09, H, 7.07, N, 8.93.

#### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-metilbencilamina 26**



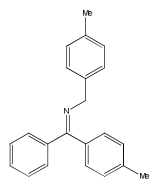
Aceite amarillo (80%);  $C_{21}H_{18}NCl$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.31 (s, 3H), 4.54/4.55 (s, 2H), 7.12-7.47 (m, 9H), 7.58-7.65 (m, 4H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.0, 57.27/57.22, 127.5/127.4, 127.6, 128.1/128.0, 128.6/128.4, 129.0/128.8, 129.7/129.2, 131.4, 134.9/134.5, 136.2/136.0, 137.3/137.2, 138.2, 139.4, 167.3. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1618 (C=N). EM  $m/z$ : 319  $[M]^{+}$  (80), 242  $[M-77]^{+}$  (60). Anal. Calc: C, 78.86, H, 5.67, N, 4.38. Encontrado: C, 78.90, H, 5.71, N, 4.40.

#### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-metilbencilamina 27**



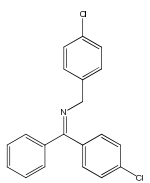
Aceite amarillo (78%);  $C_{21}H_{18}NF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.32 (s, 3H), 4.53/4.56 (s, 2H), 6.97-7.00 (m, 4H), 7.11-7.20 (m, 4H), 7.30-7.47 (m, 3H), 7.64-7.67 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.0, 57.2, 114.7/115.7, 127.6/127.5, 128.5/128.4, 128.9/128.6, 129.78/129.71, 130.0, 130.4/(30.42, 136.4/136.0, 137.3, 137.4, 139.7, 165.2, 167.5/167.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1622 (C=N). EM  $m/z$ : 303  $[M]^{+}$  (78), 226  $[M-77]^{+}$  (60). Anal. Calc: C, 83.14, H, 5.98, N, 4.62. Encontrado: C, 83.15, H, 5.96, N, 4.64.

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-metilbencilamina 28**



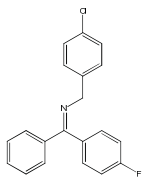
Aceite amarillo (63%);  $C_{22}H_{21}N$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.36/2.50 (s, 3H), 4.66/4.69 (s, 2H), 7.17-7.79 (m, 13H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.2/21.5, 57.2/57.1, 127.2, 127.6, 128.1/127.9, 128.7/128.6, 129.7, 129.2/129.1, 130.1/129.9, 130.4, 133.6, 136.0, 137.0/136.8, 138.4/137.7, 140.4/140.0, 168.9/168.8. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1657 (C=N). EM  $m/z$ : 319  $[M]^+$  (100), 242  $[M-77]^+$  (65). Anal. Calc: C, 88.25, H, 7.07, N, 4.68. Encontrado: C, 88.31, H, 7.12, N, 4.70.

### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-clorobencilamina 29**



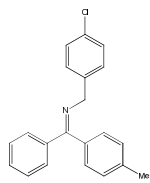
Aceite amarillo (69%);  $C_{20}H_{15}NCl_2$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.53/4.56 (s, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 4H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.6, 115.1/114.8, 115.9/115.6, 128.1/127.5, 128.7/128.4, 128.9/128.8, 129.7/129.6, 130.4/130.3, 130.5, 132.3, 135.8, 136.3, 139.0, 168.2/167.9. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1619 (C=N). EM  $m/z$ : 339  $[M]^+$  (60), 262  $[M-77]^+$  (35). Anal. Calc: C, 70.60, H, 4.44, N, 4.12. Encontrado: C, 70.41, H, 4.43, N, 4.10.

### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-clorobencilamina 30**



Aceite amarillo (70%);  $C_{20}H_{15}NClF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.52/4.53 (s, 2H), 7.10-7.47 (m, 9H), 7.57-7.65 (m, 4H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.7, 127.5, 128.4/128.3, 128.6/128.5, 128.9/128.7, 129.1/128.9, 129.7, 130.3, 134.8, 136.3, 138.0, 138.9, 168.0. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1622 (C=N). EM  $m/z$ : 323  $[M]^+$  (100), 246  $[M-77]^+$  (40). Anal. Calc: C, 74.19, H, 4.67, N, 4.33. Encontrado: C, 74.36, H, 4.74, N, 4.39.

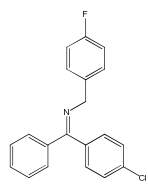
### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-clorobencilamina 31**



Aceite amarillo (73%);  $C_{21}H_{18}NCl$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.42/2.43 (s, 3H), 4.54/4.57 (s, 2H), 7.06-7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.13-7.1865 (m, 4H), 7.24-7.58(m, 7H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.34/21.61, 56.3/56.5, 127.7/127.6, 127.7/127.6, 127.7/127.6, 128.8/128.5, 128.9/128.8, 129.4/129.2, 130.2, 132.2, 133.3, 136.6/136.5, 138.2/137.9, 139.1, 140.6, 169.6/169.4. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1655 (C=N). EM  $m/z$ : 319  $[M]^+$  (100), 242  $[M-77]^+$  (65). Anal. Calc: C, 78.86, H, 5.67, N, 4.38. Encontrado: C, 78.84, H, 5.71, N, 4.43.

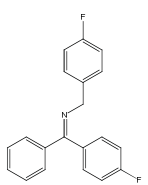


### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-fluorobencilamina 32**



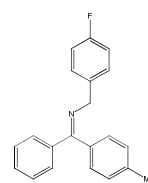
Aceite amarillo (75%);  $C_{20}H_{15}NCIF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.530/4.539 (s, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 7.14-7.16 (m, 2H), 7.17-7.48 (m, 7H), 7.66-7.61 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.7/56.6, 128.1/127.6, 128.7/128.4, 128.9/128.7, 129.06/129.03, 129.19/129.13, 129.9/129.7, 131.4, 134.9/134.7, 136.3/136.1, 138.1, 139.2, 160.1, 167.7. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1619 (C=N). EM  $m/z$ : 323  $[M]^{++}$  (80), 246  $[M-77]^+$  (20). Anal. Calc: C, 74.19, H, 4.67, N, 4.33. Encontrado: C, 74.23, H, 4.71, N, 4.39.

### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-fluorobencilamina 33**



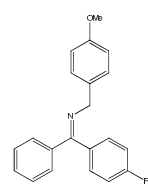
Aceite amarillo (81%);  $C_{20}H_{15}NF_2$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.52/4.55 (s, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.48-7.24 (m, 7H), 7.68-7.63 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.6, 115.1/114.9, 115.25/115.22, 129.65/129.62, 129.7/129.6, 130.5/130.4, 132.5/32.4, 132.7, 135.9/135.8, 136.4/136.2, 139.5, 160.1, 165.8, 167.9/167.7. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1623 (C=N). EM  $m/z$ : 307  $[M]^{++}$  (100), 230  $[M-77]^+$  (70). Anal. Calc: C, 78.16, H, 4.92, N, 4.56. Encontrado: C, 78.18, H, 4.94, N, 4.57.

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-fluorobencilamina 34**



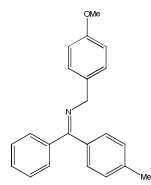
Aceite amarillo (76%);  $C_{21}H_{18}NF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.24/2.31 (s, 3H), 4.43/4.47 (s, 2H), 6.86/7.38 (m, 9H), 7.46/7.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.56/7.59 (d,  $J: 7.2$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.48, 56.69/56.54, 115.9/115.0, 127.8/127.7, 128.1, 128.6, 129.1/128.9, 129.3/129.2, 130.2, 136.9/136.7, 138.6, 139.8, 140.6, 160.1, 169.3/169.1. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1657 (C=N). EM  $m/z$ : 303  $[M]^{++}$  (80), 226  $[M-77]^+$  (40). Anal. Calc: C, 83.14, H, 5.98, N, 4.62. Encontrado: C, 83.20, H, 6.08, N, 4.73.

### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-metoxibencilamina 35**



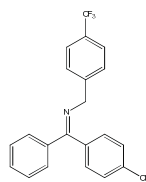
Aceite amarillo (41%);  $C_{21}H_{18}NFO$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.79 (s, 3H), 4.52/4.53 (s, 2H), 6.87-6.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.16-7.48 (m, 9H), 7.74-7.78 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.25, 56.87, 113.7, 114.2/113.8, 128.3, 128.5/128.4, 128.7/128.6, 130.5/130.4, 132.7, 136.08/136.04, 139.7, 158.4, 165.7, 167.4/167.1. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1600 (C=N). EM  $m/z$ : 319  $[M]^{++}$  (35), 242  $[M-77]^+$  (90). Anal. Calc: C, 78.98, H, 5.68, N, 4.39. Encontrado: C, 78.92, H, 5.54, N, 4.43.

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-metoxibencilamina 36**



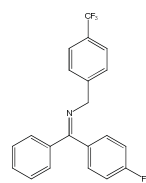
Aceite amarillo (73%); C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.27/2.34 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.46/4.49 (s, 2H), 6.76-6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00-7.38 (m, 7H), 7.48-7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.4, 55.3, 56.7/56.5, 113.8, 127.9/128.8, 128.3/128.2, 128.4, 128.6/128.5, 128.8/128.7, 129.2, 132.7/132.5, 136.5/136.2, 140.7/138.9, 142.1, 158.3, 169.1. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1607 (C=N). EM *m/z*: 315 [M]<sup>+</sup> (100), 238 [M-77]<sup>+</sup> (60). Anal. Calc: C, 83.78, H, 6.71, N, 4.44. Encontrado: C, 83.81, H, 6.76, N, 4.50.

### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-(trifluorometil)bencilamina 37**



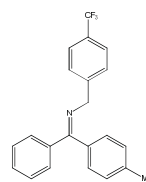
Aceite naranja (94%); p.f.: 92-94 °C, C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NCIF<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 4.61/4.62 (s, 2H), 7.12-7.14/7.15-7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.41-7.51 (m, 7H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 56.9/56.8, 125.2, 127.8/127.5, 128.2, 128.4/128.3, 128.9/128.8, 129.1/129.0, 129.8/129.7, 130.5, 136.5, 137.9, 139.1, 144.5, 168.4. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1618 (C=N). EM *m/z*: 372 [M]<sup>+</sup> (100), 295 [M-77]<sup>+</sup> (70). Anal. Calc: C, 67.48, H, 4.04, N, 3.75. Encontrado: C, 67.51, H, 4.06, N, 3.77.

### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-4-(trifluorometil)bencilamina 38**



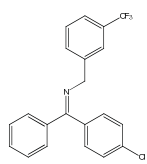
Aceite naranja (93%); C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NF<sub>4</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 4.60/4.63 (s, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.56-7.69 (m, 7H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 56.86, 115.1/114.9, 123.2, 125.2, 127.6/127.5, 128.2, 128.6/128.5, 128.8/128.7, 130.5/130.4, 130.6, 136.2, 139.3, 144.6/144.5, 165.2, 168.6/168.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1619 (C=N). EM *m/z*: 356 [M]<sup>+</sup> (100), 279 [M-77]<sup>+</sup> (70). Anal. Calc: C, 70.58, H, 4.23, N, 3.92. Encontrado: C, 70.59, H, 4.25, N, 3.91.

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-(trifluorometil)bencilamina 39**



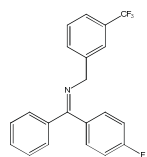
Aceite naranja (89%); C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NF<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.28/2.34 (s, 3H), 4.54/4.58 (s, 2H), 6.98-7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.06-7.52 (m, 9H), 7.60-7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.4, 56.8/56.6, 125.2, 125.3, 127.7/127.6, 127.9, 128.1, 128.7, 128.8, 129.3/128.9, 130.4, 136.5/136.4, 139.5, 140.9, 144.8/144.7, 170.1/169.9. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1619 (C=N). EM *m/z*: 353 [M]<sup>+</sup> (100), 276 [M-77]<sup>+</sup> (60). Anal. Calc: C, 74.77, H, 5.13, N, 3.96. Found: C, 74.79, H, 5.14, N, 3.98.

#### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-3-(trifluorometil)bencilamina 40**



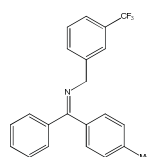
Aceite naranja (88%);  $C_{21}H_{15}NCIF_3$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.69 (s, 2H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.37-7.78 (m, 10H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.9, 123.5/123.4, 124.4, 127.6, 128.3, 128.4, 128.6, 128.9/128.8, 129.0, 129.19/129.17, 129.9, 130.6, 136.6, 137.9, 139.1, 141.5, 168.5. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1620 (C=N). EM  $m/z$ : 372  $[M]^{++}$  (100), 295  $[M-77]^+$  (45). Anal. Calc: C, 67.48, H, 4.04, N, 3.75. Encontrado: C, 67.51, H, 4.06, N, 3.79.

#### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-3-(trifluorometil)bencilamina 41**



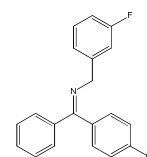
Aceite naranja (87%);  $C_{21}H_{15}NF_4$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.50/4.53 (s, 2H), 6.89-6.95 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.07-7.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.23-7.61 (m, 11H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.8, 115.3/115.0, 123.4, 124.4, 127.6, 128.3, 128.6, 128.9/128.8, 129.0, 129.7/129.6, 130.5, 131.1, 136.2, 139.3, 141.5, 165.9, 168.6/168.8. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1623 (C=N). EM  $m/z$ : 356  $[M]^{++}$  (100), 279  $[M-77]^+$  (25).

#### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-3-(trifluorometil)bencilamina 42**



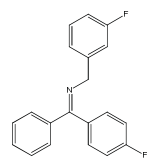
Aceite naranja (95%);  $C_{22}H_{18}NF_3$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.77/2.34 (s, 2H), 4.53/4.57 (s, 2H), 6.98-7.52 (m, 11H), 7.60-7.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.4, 56.8/56.6, 123.46/123.43, 124.48/124.44, 127.7/127.6, 128.2, 128.7, 128.9, 129.4, 130.4, 130.8, 131.5, 136.6/136.5, 138.8, 139.6, 141.7/141.6, 170.1/169.9. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1621 (C=N). EM  $m/z$ : 352  $[M]^{++}$  (100), 275  $[M-77]^+$  (65).

#### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-3-fluorobencilamina 43**



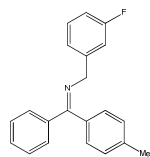
Aceite amarillo (86%);  $C_{20}H_{15}NCIF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.62/4.63 (s, 2H), 6.95-7.01 (m, 3H), 7.11-7.56 (m, 8H), 7.74-7.66 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.8, 113.6/113.3, 114.7/114.4, 123.1/123.0, 128.4, 128.8, 129.2/129.0, 129.7, 129.9/129.8, 130.5, 136.0, 136.5, 137.9, 139.1, 164.6, 168.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1616 (C=N). EM  $m/z$ : 322  $[M]^{++}$  (100), 245  $[M-77]^+$  (45). Anal. Calc: C, 74.19, H, 4.67, N, 4.33. Encontrado: C, 74.21, H, 4.67, N, 4.35.

#### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-3-fluorobencilamina 44**



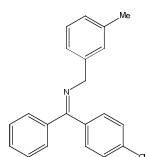
Aceite amarillo (75%);  $C_{20}H_{15}NF_2$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.47/4.49 (s, 2H), 6.79-7.77 (m, 13H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 56.6, 115.35/115.32, 123.1, 127.6, 128.4, 128.6, 128.9/128.8, 129.8/129.7, 129.9, 130.5, 132.2, 136.1, 139.3, 143.1/143.0, 165.9, 168.6/168.4. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1616 (C=N). EM  $m/z$ : 306  $[M]^+$  (100), 229  $[M-77]^+$  (80). Anal. Calc: C, 78.16, H, 4.92, N, 4.56. Encontrado: C, 78.17, H, 4.93, N, 4.56.

#### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-3-fluorobencilamina 45**



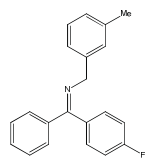
Aceite amarillo (89%);  $C_{21}H_{18}NF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.27/2.34 (s, 3H), 4.49/4.52 (s, 2H), 6.79-6.85 (m, 3H), 6.98-7.38 (m, 8H), 7.60-7.62 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.4, 56.7/56.5, 113.5/113.2, 114.7/114.4, 123.18/123.15, 128.1, 128.7/128.6, 128.9, 129.3, 129.7, 130.3, 136.6/136.5, 139.6, 140.8, 143.8, 164.6, 169.8/169.7. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1613 (C=N). EM  $m/z$ : 302  $[M]^{*+}$  (100), 225  $[M-77]^+$  (60). Anal. Calc: C, 83.14, H, 5.98, N, 4.62. Encontrado: C, 83.16, H, 5.97, N, 4.64.

#### **Z/E-N-[(4-Clorofenil)(fenil)metilen]-3-metilbencilamina 46**



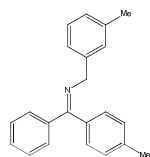
Aceite amarillo (79%);  $C_{20}H_{16}NCl$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.12/2.14 (s, 2H), 6.36-6.38 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.64-6.69 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.89-7.39 (m, 8H), 7.58-7.64 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.4, 117.8/117.6, 121.8/121.6, 124.2, 128.0, 128.3, 128.4, 129.4/129.3, 130.6, 131.0, 134.6, 135.8, 136.9, 139.3, 150.8/150.7, 166.8. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1590 (C=N). EM  $m/z$ : 305  $[M]^{*+}$  (45), 228  $[M-77]^+$  (100). Anal. Calc: C, 78.86, H, 5.67, N, 4.38. Encontrado: C, 78.88, H, 5.69, N, 4.41.

#### **Z/E-N-[(4-Fluorofenil)(fenil)metilen]-3-metilbencilamina 47**



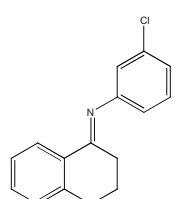
Aceite naranja (94%); m.p.: 76-78 °C,  $C_{20}H_{16}NF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.10/2.11 (s, 3H), 6.35-6.38 (d, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.62-6.67 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.81-7.37 (m, 8H), 7.61-7.67 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.4, 115.3/115.2/115.1/114.9, 117.9/117.8, 121.9/121.7, 124.2, 128.3/128.0, 128.4, 128.8, 129.4/129.3, 131.5/131.4, 131.7, 132.1, 138.4/136.4, 150.9/150.7, 164.2, 167.0/166.9. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1596 (C=N). EM  $m/z$ : 289  $[M]^{*+}$  (100), 212  $[M-77]^+$  (70). Anal. Calc: C, 83.14, H, 5.98, N, 4.62. Encontrado: C, 83.14, H, 5.99, N, 4.63.

### **Z/E-N-[(4-Metilfenil)(fenil)metilen]-3-metilbencilamina 48**



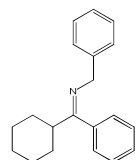
Aceite amarillo (86%); C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.26/2.28 (s, 3H), 2.46/2.36 (s, 3H), 6.52-6.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.69-6.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.77-6.82 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02-7.31 (m, 7H), 7.44-7.51 (m, 1H), 7.69-7.72/7.78-7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.4, 21.5, 118.0/117.8, 122.0/121.9, 127.8, 128.1, 128.6, 128.9, 129.4/129.3, 129.5, 129.7, 130.6, 133.2, 140.0, 141.1, 151.3/151.1, 168.2/168.0. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1658 (C=N). EM *m/z*: 285 [M]<sup>+</sup> (80), 208 [M-77]<sup>+</sup> (100). Anal. Calc: C, 88.25, H, 7.07, N, 4.68. Encontrado: C, 88.27, H, 7.07, N, 4.69.

### **Z/E-N-(3,4-Dihidronaftalen-1(2H)-iliden)-3-cloroanilina 51**



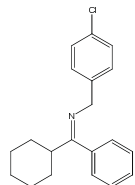
Sólido incoloro (86%); C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.9-1.989 (m, 2H)/2.11-2.20 (m, 2H), 2.50-2.55 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)/2.65-2.70 (m, 2H), 2.90-2.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H)/2.96-3.00 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.67-6.72 (m, 1H)/6.53-6.57 (m, 1H), 6.82-6.83 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.20-7.51 (m, 5H), 8.04-8.07 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J*: 1.0 Hz, 1H)/8.27-8.31 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 22.9, 29.8, 30.0, 117.7, 118.4, 123.0, 126.4, 126.5, 128.7, 130.0, 130.9, 133.4, 134.5, 141.5, 152.9, 166.46. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1643 (C=N). EM *m/z*: 255 [M]<sup>+</sup> (35%). Anal. Calc: C, 75.14, H, 5.52, N, 5.48. Encontrado: C, 75.21, H, 5.58, N, 5.52.

### **Z/E-N-[(Ciclohexil)(fenil)metilen]-bencilamina 52**



Aceite rojo (89%); C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 0.78-1.85 (m, 10H), 2.40-2.49 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.11-7.33 (m, 8H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 26.1, 26.2, 30.5, 49.2, 56.5, 126.3, 126.5, 127.4, 127.9, 128.2, 128.3, 138.3, 148.8, 177.0. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1621 (C=N). EM *m/z*: 277 [M]<sup>+</sup> (25%). Anal. Calc: C, 86.59, H, 8.36, N, 5.05. Encontrado: C, 86.62, H, 8.41, N, 5.09.

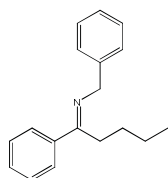
### **Z/E-N-[(Ciclohexil)(fenil)metilen]-4-clorobencilamina 53**



Aceite rojo (87%); C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.64-1.84 (m, 10H), 2.39-2.47 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 26.0, 26.2, 30.5, 49.2, 55.7, 126.4, 128.0, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 132.0, 138.2, 139.3, 177.5. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1619 (C=N).

EM  $m/z$ : 311  $[M]^+$  (28%). Anal. Calc: C, 77.03, H, 7.11, N, 4.49. Encontrado: C, 77.09, H, 7.15, N, 4.53.

#### Z/E-N-[(n-Butil)(fenil)metilen]-bencilamina 54



Aceite amarillo (82%);  $C_{18}H_{21}N$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 0.87-0.97 (m, 3H), 1.25-1.49 (m, 4H), 2.69-2.74 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.04-7.36 (m, 8H), 7.76-7.78 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 13.9, 22.6, 29.2, 40.4, 55.0, 126.5, 127.0, 127.7, 128.23, 128.37, 128.4, 128.6, 129.5, 140.1, 140.7, 169.9. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 1609 (C=N). EM  $m/z$ : 251  $[M]^+$  (75%). Anal. Calc: C, 86.01, H, 8.42, N, 5.57. Encontrado: C, 86.07, H, 8.44, N, 5.61.

#### Referencias

- (1) Rollas, S.; Küçükgülzel, S. *Molecules* **2007**, *12*, 1910.
- (2) Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489.
- (3) Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1016.
- (4) Feringa, B. L.; Jansen, J. F. G. A. *Synthesis* **1988**, *1988*, 184.
- (5) Das, S.; Das, V. K.; Saikia, L.; Thakur, A. J. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 457.
- (6) Cintas, P.; Luche, J.-L. *Green Chem.* **1999**, *1*, 115.
- (7) Guzen, K. P.; Guarezemini, A. S.; Órfão, A. T. G.; Cella, R.; Pereira, C. M. P.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1845.
- (8) Eisch, J. J.; Sanchez, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1848.
- (9) Westheimer, F. H.; Taguchi, K. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1570.
- (10) Billman, J. H.; Tai, K. M. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 535.
- (11) Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2039.
- (12) Hosseini-Sarvari, M. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 547.
- (13) Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246.
- (14) Armstrong III, J. D.; Wolfe, C. N.; Keller, J. L.; Lynch, J.; Bhupathy, M.; Volante, R. P.; De Vita, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1531.
- (15) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.
- (16) Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, *1985*, 679.

- (17) Zhang, X.; Li, Y.; Liu, C.; Wang, J. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2006**, *253*, 207.
- (18) Keypour, H.; Khanmohammadi, H.; Wainwright, K. P.; Taylor, M. R. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 1283.
- (19) De Mico, A.; Margarita, R.; Piancatelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2679.
- (20) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Dalpozzo, R.; Galzerano, P.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2555.
- (21) Wang, G.; Liu, X.; Huang, T.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Lett.* **2012**, *15*, 76.
- (22) Jiang, D.; Xu, Z.; Jia, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4225.
- (23) Junge, H.; Loges, B.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 522.
- (24) Kawahara, R.; Fujita, K.-i.; Yamaguchi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3643.
- (25) Patman, R. L.; Williams, V. M.; Bower, J. F.; Krische, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5220.
- (26) Maggi, A.; Madsen, R. *Organometallics* **2011**, *31*, 451.
- (27) Zhang, G.; Hanson, S. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 650.
- (28) Tian, H.; Yu, X.; Li, Q.; Wang, J.; Xu, Q. *Adv.Syn. Catal.* **2012**, *354*, 2671.
- (29) Lee, B.; Lee, K. H.; Lim, B. W.; Cho, J.; Nam, W.; Hur, N. H. *Adv. Syn. Catal.* **2013**, *355*, 389.
- (30) Kell'in, A. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2074.
- (31) Li, S.; Zhu, J.; Xie, H.; Chen, Z.; Wu, Y. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 196.
- (32) Sha, F.; Huang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3458.
- (33) Rahm, R.; Espenlaub, S.; Werz, U. R.; Maas, G. *Heteroat. Chem.* **2005**, *16*, 437.
- (34) Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Braga, A. L.; Russowsky, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9312.
- (35) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6626.
- (36) Fan, G.; Liu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5084.
- (37) Adams, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **2000**, *0*, 125.
- (38) Yorke, J.; Dent, C.; Decken, A.; Xia, A. *Inor. Chem. Comm.* **2010**, *13*, 54.
- (39) Albert, J.; D'Andrea, L.; Granell, J.; Tavera, R.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3070.
- (40) Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641.



## CAPÍTULO II

# HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA DE IMINAS CATALIZADA POR EL SISTEMA $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$

*En este capítulo se describe la hidrogenación asimétrica de iminas utilizando  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presencia de un ligante quiral como (R)-BINAP. Se logró obtener excesos enantioméricos hasta del 99%.*

Parte de este capítulo ha sido publicado en:

Amézquita-Valencia, M.; Cabrera, A. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2013**, 366, 17.



## 2.1 Introducción

Los compuestos ópticamente activos son partícipes en el desarrollo de nuevas moléculas con aplicación biológica. Esto se da porque la mayoría de los compuestos con funciones biológicas poseen algún centro quiral en su estructura. En este contexto, las aminas quirales ocupan un lugar importante debido a su presencia en muchas moléculas bio-activas como aminoácidos, ácidos nucleicos, alcaloides, etc. Por ello, la síntesis asimétrica se ha convertido en una herramienta muy útil para la obtención de estas moléculas enantioméricamente puras o enriquecidas.

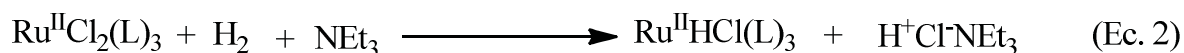
De los métodos disponibles para la preparación de moléculas quirales, la catálisis asimétrica empleando metales de transición es una de las metodologías de mayor interés, ya que el inductor de la quiralidad se utiliza en cantidades catalíticas y esto supone una gran ventaja frente a los métodos tradicionales. En la actualidad esta ventaja es explotada en la industria de la química fina, farmacéutica, veterinaria y agroquímica en la preparación de fármacos, fungicidas, feromonas y aromas.

En este capítulo se realizó la hidrogenación asimétrica de iminas por medio de octacarbonil dicobalto  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presencia de un ligante quiral, con la finalidad de obtener aminas enantioméricamente enriquecidas.

## 2.2 Antecedentes

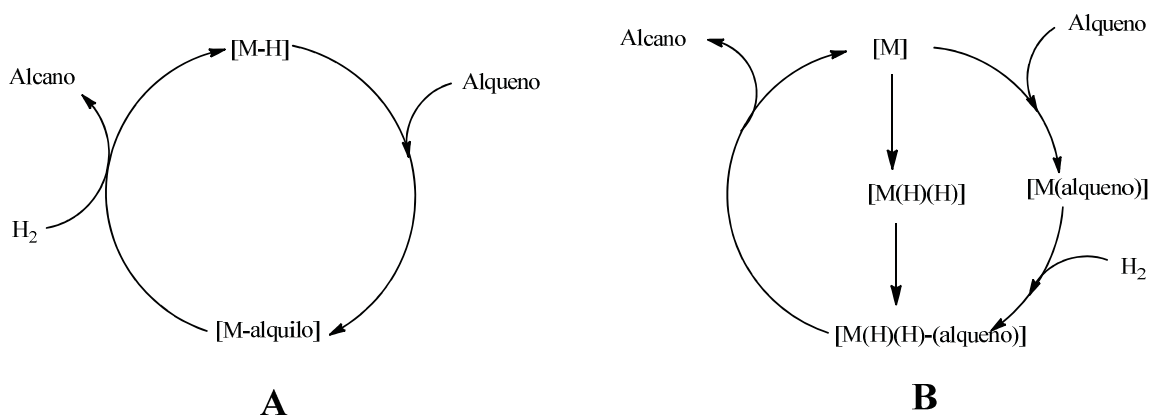
### 2.2.1 Aspectos generales de la reacción de hidrogenación

La hidrogenación es una reacción en la cual se presenta la adición de hidrógeno a compuestos orgánicos insaturados como alquenos, alquinos, cetonas, iminas y nitrilos entre otros. Esta adición generalmente se produce utilizando hidrógeno molecular ( $H_2$ ) en presencia de un catalizador, también es posible utilizar otras fuentes de hidrógeno denominadas donadoras de hidrógeno, tal es el caso de la hidracina, dihidronaftaleno, isopropanol, los ésteres de Hantzsch o ácido fórmico. Formalmente la activación de hidrógeno se puede hacer de dos formas, mediante activación heterolítica y vía activación homolítica. En muchas ocasiones la activación homolítica puede describirse como una adición oxidativa en la que los electrones del ligante se transfieren al metal, incrementando en 2 el estado de oxidación del metal (Ec. 1).



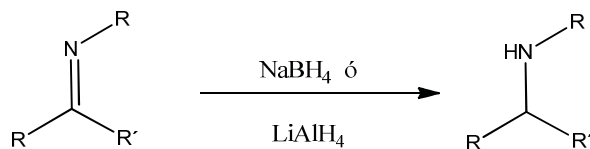
La activación heterolítica de hidrógeno no presenta cambio ni en el estado de oxidación ni coordinación del metal. El hidruro simplemente ha sustituido a un anión coordinado, facilitando la salida del protón liberado por adición de bases externas como la trietilamina (Ec. 2). El mecanismo general por el cual transcurre la reacción de hidrogenación ha sido estudiado ampliamente. Para el caso de los catalizadores tipo monohidruro (M-H) el ciclo catalítico general se presenta en el Esquema 2.1a. Con respecto a los dihidruros metálicos estos se generan a partir del complejo que inicialmente no posee el ligante hidruro y que al reaccionar con hidrógeno da lugar a las especies dihidruro metálicas  $M(H)(H)$  Esquema 2.1b, estas especies metálicas son susceptibles a la coordinación del sustrato a hidrogenar para dar especies  $M(H)(H)(\text{sustrato})$ .<sup>1</sup>

De acuerdo al Esquema 2.1b, hay dos rutas posibles: La ruta A es la generación del hidruro seguida por la coordinación del sustrato, mientras que la ruta B es la coordinación del sustrato seguido por la reacción con el hidrógeno molecular.



**Esquema 2.1.** Catalizadores monohidruro (a), catalizadores dihidruro (b)

En este contexto, las iminas pueden ser hidrogenadas utilizando métodos tradicionales o por medio de metales de transición. La reducción del doble enlace imínico (N=C) se conoce de manera general como aminación reductiva, la forma tradicional utiliza LiAlH<sub>4</sub> o NaBH<sub>4</sub> como fuente de hidruros para reducir la doble ligadura (Esquema 2.2).



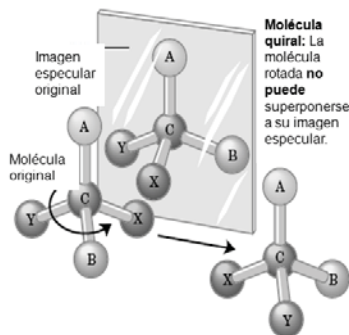
**Esquema 2.2.** Reducción de iminas utilizando LiAlH<sub>4</sub> o NaBH<sub>4</sub>

Sin embargo en este tipo de reacciones se obtiene la mezcla racémica. Una de las alternativas es el uso de la catálisis asimétrica, la cual es una de las herramientas más utilizadas para la obtención de un producto enantioméricamente puro o enriquecido quiralmemente.

### 2.2.1.1 Quiralidad

La simetría es una propiedad que abunda en la naturaleza, una esfera un cubo son formas típicas de objetos cotidianos, siendo simétricas y superponibles a sus imágenes especulares. Sin embargo muchos otros objetos como las manos y los pies no pueden superponerse a su imagen especular. En geometría se diría que estos objetos son disimétricos, en química esta propiedad se llama quiralidad y las moléculas que la poseen son llamadas quirales. Actualmente la quiralidad está definida por la IUPAC como: La propiedad geométrica de un objeto rígido que no es superponible sobre su imagen en el espejo, tales objetos no tienen elementos de simetría de

segunda clase (un plano en el espejo,  $\sigma = S_1$ , un centro de inversión,  $i = S_2$ , un eje de rotación reflexión,  $S_{2n}$ ). Si el objeto es superponible a su imagen en el espejo se considera no quiral.<sup>2</sup> Como se observa en la Figura 2.1, una molécula (CABXY) no es superponible a su imagen especular, lo que diferencia a las dos moléculas es la disposición de los sustituyentes en el espacio en torno al carbono quiral, siendo estos estereoisómeros. La pareja de estereoisómeros que se relacionan entre sí se denominan enantiómeros, y sus configuraciones son conocidas como (*S*) o (*R*) respectivamente, de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog (CIP).<sup>3,4</sup>



**Figura 2.1.** Ilustración de una molécula y su imagen especular

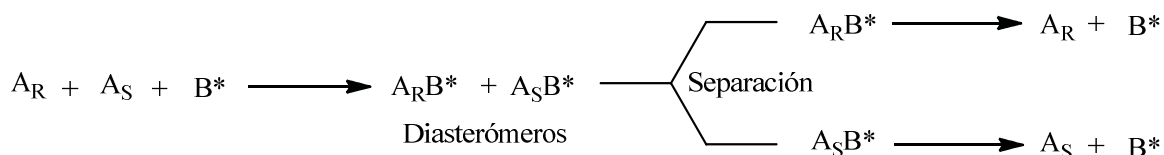
Los enantiómeros poseen todas las propiedades físicas idénticas, excepto la rotación óptica. Uno de los enantiómeros desvía rotación de la luz polarizada a la derecha (dextrógiro) y el otro a la izquierda (levógiro). De mayor relevancia los enantiómeros pueden poseer diferentes propiedades biológicas. Por ejemplo, el (*R*)-propranolol derivado amínico quiral que se emplea como anticonceptivo, mientras que su enantiómero (*S*), actúa como antidepresivo.

Los métodos que se utilizan para la obtención de compuestos enantioméricamente puros se pueden clasificar en tres grandes grupos.

- Resolución de mezclas racémicas
- Métodos basados en “Chiral pool” (Fuentes quirales naturales)
- Síntesis asimétrica

La resolución de mezclas racémicas<sup>5</sup> se puede considerar como el procedimiento clásico en la obtención de los enantiómeros puros. La estrategia consiste en hacer reaccionar una mezcla racémica ( $A_R$ - $A_S$ ) con un agente de resolución homoquiral  $B^*$ , lo que genera dos diastereómeros,

los cuales pueden ser separados por poseer propiedades físicas diferentes en  $A_R-B^*$  y  $A_S-B^*$ . La separación y posterior disociación del producto permite obtener por separado los dos enantiómeros  $A_R$  y  $A_S$ .

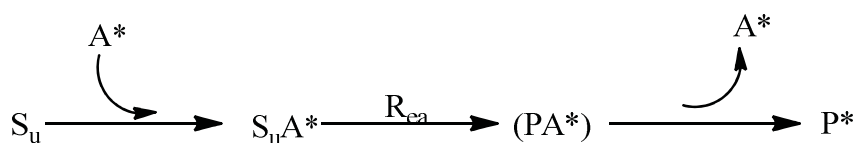


**Esquema 2.3.** Resolución de una mezcla racémica

Una segunda estrategia es el uso de moléculas quirales ópticamente puras, obtenidos de fuentes naturales (“Chiral pool”),<sup>6,7</sup> esta aproximación consiste en realizar transformaciones sobre los grupos funcionales presentes en la molécula quiral hasta llegar al compuesto deseado, pero sin alterar los centros estereogénicos iniciales. Para este fin se cuenta con un gran número de compuestos naturales que cumplen los requisitos necesarios tales como los aminoácidos, aminoalcoholes, hidroxiácidos, alcaloides, terpenos o azúcares. Por último la tercera estrategia es la síntesis asimétrica.<sup>8,9</sup> La cual se puede definir como la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de otros no quirales, la información quiral (entorno quiral) necesaria para inducir quiralidad puede proceder de un auxiliar quiral, de una enzima, o de un catalizador quiral no enzimático.

### 2.2.1.2 Auxiliar quiral

Un auxiliar quiral<sup>10</sup>( $A^*$ ) es un fragmento molecular enantioméricamente puro que se incorpora covalentemente al sustrato ( $S_u$ ), con el fin de controlar en el curso de la reacción la enantioselectividad con el reactivo ( $R_{ea}$ ) (Reacción diastereoselectiva  $PA^*$ ). Una vez llevada a cabo la transformación del sustrato, una reacción de escisión permitirá recuperar el auxiliar quiral utilizado y el producto enriquecido enantioméricamente ( $P^*$ ).



**Esquema 2.4.** Síntesis asimétrica por medio de un auxiliar quiral

Sin embargo el uso de auxiliares quirales en algunos casos no responde a ciertas necesidades industriales debido tanto a su poca economía atómica,<sup>11</sup> pese a esto, es un hecho que este procedimiento genera productos quirales con alta pureza. Entre los auxiliares quirales más utilizados se encuentran sulfonamidas y sulfóxidos,<sup>12</sup> derivados del alcanfor,<sup>13</sup> carbohidratos,<sup>14</sup> alcoholes, aminas, oxazolinas y oxazolidinas.<sup>15</sup>

### **2.2.1.3 Biocatálisis**

La biocatálisis<sup>16</sup> también llamada catálisis enzimática, fue el primer método utilizado en síntesis asimétrica y así obtener compuestos enantioméricamente puros.<sup>17</sup> Este tipo de reacciones esta catalizada por enzimas, cultivos celulares o incluso microorganismos. Las principales ventajas son las condiciones suaves de reacción que se requieren (medio fisiológico), la utilización de catalizadores compatibles con el medio ambiente (enzimas), una alta actividad catalítica y la elevada regio y estereoselectividad que ofrece para moléculas multifuncionales con un mínimo uso de grupos protectores. Sin embargo, la alta especificidad de las enzimas y sus problemas de estabilidad dificultan su uso generalizado. Ante estas limitaciones, los químicos han desarrollado métodos de síntesis estereoselectivas que compiten con los procesos biológicos.

### **2.2.1.4 Catálisis asimétrica**

La catálisis es un proceso por el cual una reacción química es acelerada por la acción de una cantidad relativamente pequeña de una especie química, llamada catalizador, sin que ésta sea consumida durante la reacción. La catálisis asimétrica<sup>18</sup> hace referencia a la catálisis efectuada por catalizadores quirales que además de acelerar una reacción inducen la formación preferente de uno o varios estereoisómeros de todos los posibles. Este proceso implica una “multiplicación” de la quiralidad y es, por tanto, el método ideal para la síntesis de compuestos ópticamente puros. En función de la naturaleza metálica o no metálica del catalizador, la catálisis asimétrica puede dividirse en organocatálisis<sup>19</sup> y en catálisis por compuestos organometálicos.<sup>20</sup>

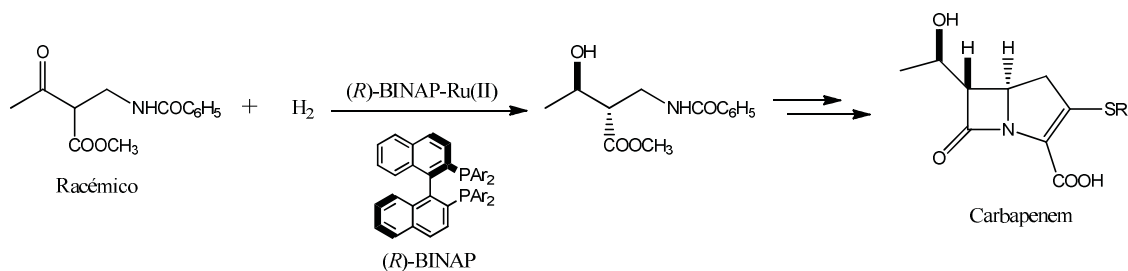
### **2.2.1.5 Organocatálisis**

Al igual que muchos complejos metálicos y enzimas, las moléculas orgánicas pueden acelerar reacciones químicas. El uso de moléculas orgánicas de bajo peso molecular como catalizadores quirales ofrece una alternativa en síntesis asimétrica. El desarrollo de la organocatálisis ha sido

tardío en comparación con la catálisis asimétrica debido a que esta ofrece una gran variedad de posibilidades para todo tipo de reacciones, mientras que los métodos organocatalíticos se presentaron poco eficaces y de generalidad limitada. Aunque todavía hoy en día las metodologías implementadas en la industria se apoyan en complejos de metales de transición, la organocatálisis tiene ciertas virtudes, como son: El uso de condiciones aeróbicas, en algunos casos agua como disolvente, la baja toxicidad y la simplicidad de operación. Sin embargo, a pesar de estas cualidades el uso de cantidades estequiométricas o condiciones no catalíticas en la mayoría de los procesos limita su uso a nivel industrial.

### 2.3 Catálisis asimétrica utilizando metales de transición

La catálisis asimétrica mediada por compuestos metálicos utiliza como especies catalíticas complejos metal-ligante orgánico quiral. Existen numerosos complejos metálicos con actividad catalítica, si bien en muchas ocasiones no es obvio conocer la estructura de la especie activa debido a que estos complejos sufren cambios estructurales durante la reacción. Para no incurrir en un error, el complejo metálico inicial que se encuentra presente en la reacción se le denomina precursor catalítico, el cual puede provenir de una sal de un metal de transición y un ligante quiral orgánico portador de funciones coordinantes que generalmente contiene átomos de fósforo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Entre los pioneros de la catálisis asimétrica utilizando metales de transición cabe destacar a los ganadores del Premio Nobel de Química en 2001, William R. Knowles,<sup>21</sup> Ryoji Noyori<sup>22</sup> y Karl B. Sharpless<sup>23</sup> por sus contribuciones hechas en catálisis asimétrica, especialmente en reacciones de hidrogenación y oxidación asimétrica. En el Esquema 2.5 se muestra uno de los ejemplos más significativos de Noyori, el cual es la hidrogenación de una cetona funcionalizada utilizando como catalizador un complejo de Ru (II), método que ha hecho posible la síntesis asimétrica a gran escala de un intermediario común de los antibióticos de tipo Carbapenem.<sup>24</sup>

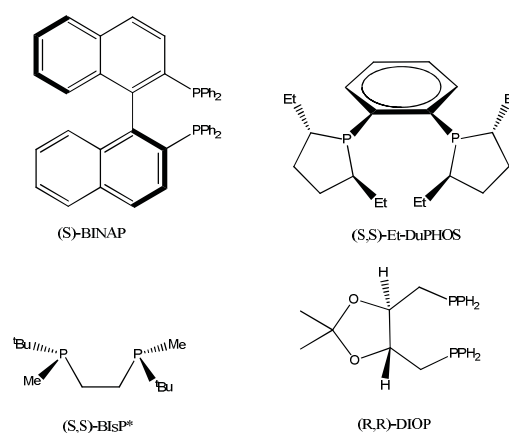


Esquema 2.5. Hidrogenación asimétrica catalizada por un complejo de Ru(II)

Como se mencionó anteriormente una de las ventajas de la hidrogenación asimétrica es el gran abanico de reacciones donde es posible aplicar la catálisis mediada con metales, donde tenemos reacciones de polimerización, activación del enlace C-H, formación de un nuevo enlace C-heteroátomo, sustitución alílica, carbometalación, carbociclización, metátesis, carbonilación, oxidación, hidrogenación. Donde esta última es la reacción de interés en esta tesis.

## 2.4 Hidrogenación asimétrica catalizada por metales de transición

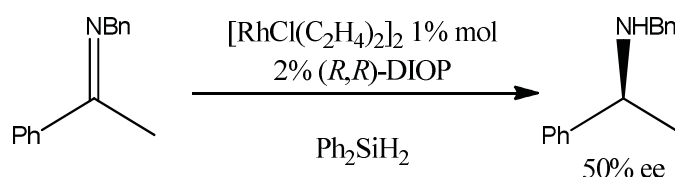
El desarrollo de las reacciones de reducción de dobles ligaduras en catálisis asimétrica utilizando metales de transición se ha convertido en un procesos importante para el sector agroquímico y farmacéutico, generando más de 100 billones de dólares al año en ventas de algún producto proveniente de esta reacción.<sup>25</sup> En particular la hidrogenación asimétrica en fase homogénea del enlace imínico C=N es una estrategia para la obtención de aminas ópticamente puras.<sup>26</sup> De manera general esta reacción fue explorada ampliamente por tres grupos de investigación (1974-95). Boyle y *col.* desarrollaron en 1974 la hidrogenación del enlace C=N por medio de un sistema quiral en el cual se usaba ácido fólico y rodio.<sup>27</sup> Scorrano investigó la reacción de hidrogenación asimétrica utilizando un complejo de rodio y una difosfina quiral como (*R,R*)-DIOP.<sup>28</sup> Mientras que Botteghi reportó la hidrogenación asimétrica de cetoximas usando un cumulo metálico de rutenio/(*R,R*)-DIOP.<sup>29</sup> De manera particular los ligantes más destacados en el desarrollo de la catálisis asimétrica han sido las difosfinas con simetría C<sub>2</sub>. Como ejemplo tenemos al (*R,R*)-DIOP, (*S,S*)-DuPHOS, (*S*)-BINAP, (*S,S*)-BIOP\*, los cuales se han utilizado con excelentes resultados en un gran número de reacciones catalíticas (Figura 2.2).



**Figura 2.2.** Ligantes difosfínicos con simetría C<sub>2</sub>

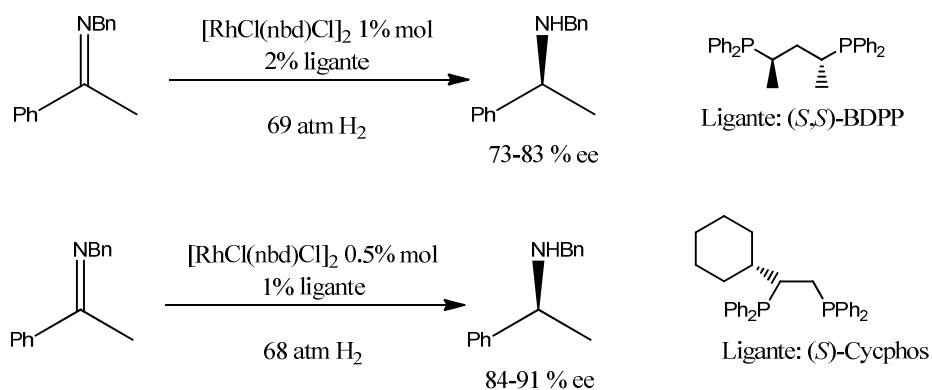


Asimismo, se han utilizado otro tipo de ligantes, los cuales poseen un fragmento fosfínico y otro grupo donador de naturaleza distinta. Esta mezcla de grupos donadores que hacen parte de un mismo ligante repercute significativamente en la reactividad del catalizador y algunas veces ofrecen un mejor comportamiento que el correspondiente ligante difosfínico. El primer reporte de hidrogenación asimétrica de iminas fue hecho por Kagan en 1973,<sup>30</sup> demostrando que una pequeña cantidad de una entidad quiral ((*R,R*)-DIOP) coordinada a rodio en presencia de difenilsilano puede amplificar la riqueza enantiomérica del producto (Esquema 2.6). Él fue el pionero en este tipo de reacciones utilizando baja carga de catalizador (1.0% mol), aunque con moderados excesos enantioméricos (50% *ee*).



**Esquema 2.6.** Primera reducción enantioselectiva de iminas

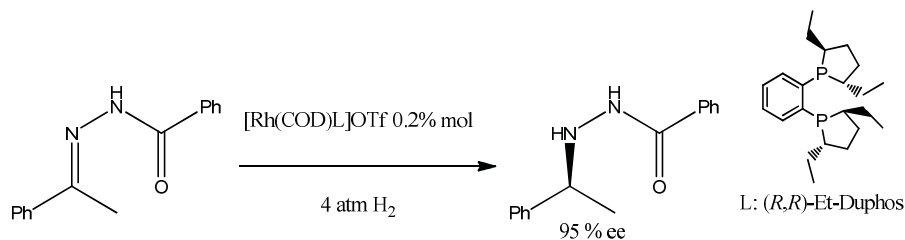
Diez años después las reducciones enantioméricas se hicieron utilizando hidrógeno molecular ( $\text{H}_2$ ) con diferentes metales de transición y nuevos ligantes fosfínicos. La primera optimización del ligante utilizado en este tipo de reacciones fue realizada por Bakos,<sup>31</sup> quien desarrollo un procedimiento de reducción de bencilaminas con diferentes ligantes difosfínicos coordinados a rodio, encontrando excesos superiores al 83%.



**Esquema 2.7.** Reducción enantioselectiva catalizada por Rh

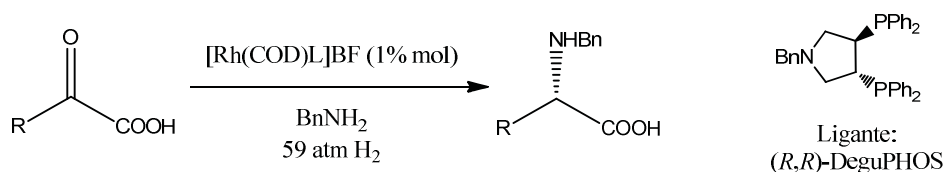
Bakos y Sinou continuaron optimizando este tipo de reacciones con ligantes bidentados hasta encontrar un sistema bifásico (agua-acetato de etilo) catalizado por rodio, la solubilidad del

sistema fue gracias al uso de fosfinas sulfonadas.<sup>32</sup> Burk exploró los beneficios que podría generar un átomo de nitrógeno extra en el sustrato (hidrazonas), las cuales fueron reducidas satisfactoriamente empleando rodio y (*R,R*)-Et-DuPHOS obteniéndose excesos enantioméricos mayores a 97%.<sup>33,34</sup>



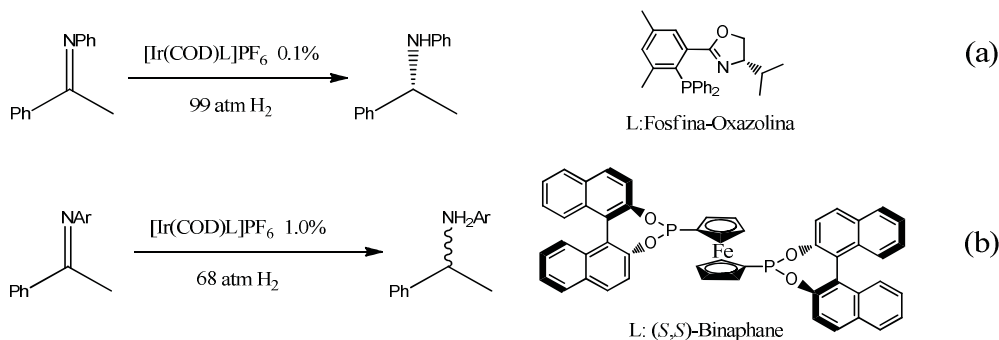
**Esquema 2.8.** Reducción catalizada por Rh/(*R,R*)-Et-DuPHOS

Asimismo, Kadyrov y Böner<sup>35</sup> demostraron que los catalizadores de rodio se podían aplicar en reducciones de  $\alpha$ -iminoácidos para la obtención de aminoácidos, sin embargo tanto los porcentajes de rendimiento como los excesos variaban según el tipo de sustrato imínico utilizado.



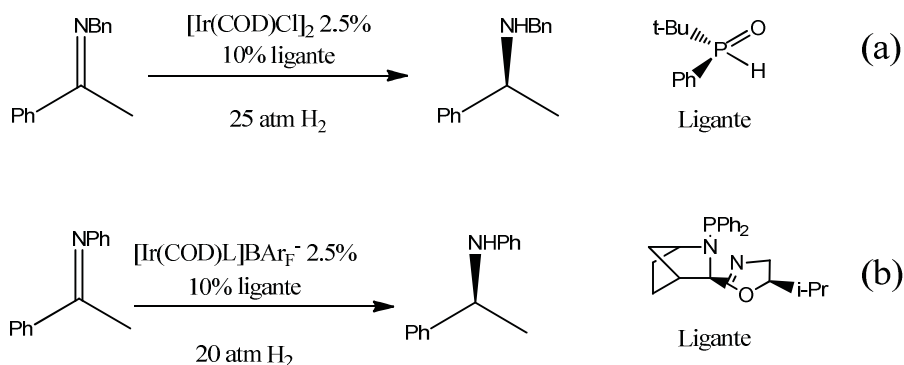
**Esquema 2.9.** Obtención de amino ácidos catalizada por Rh

De la misma manera que el rodio, el iridio es un metal de transición muy utilizado en este tipo de reacciones. En los años 90 Pfaltz<sup>36</sup> logro obtener altos niveles de enantioselectividad usando ligantes fosfina-oxazolona en la hidrogenación de iminas (Esquema 2.10a). De igual forma Zhang<sup>37</sup> logro excelentes resultados utilizando un ligante el cual contiene un fragmento ferroceno-binafano (Esquema 2.10b).



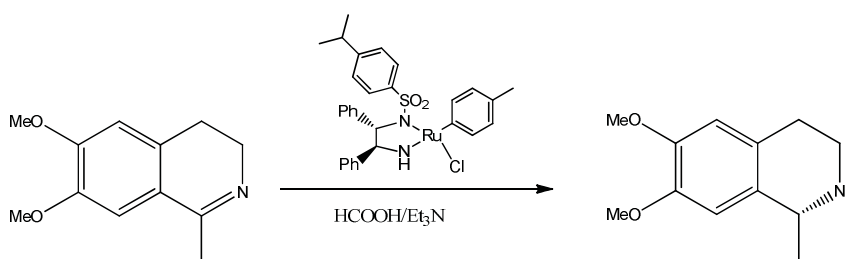
**Esquema 2.10.** Hidrogenación utilizando iridio

Ademas, Zhang también realizo la hidrogenación de iminas en una reacción directa obteniendo excesos enantioméricos de 94%. Por otra parte, el uso de un óxido de fosfina como ligante monodentado usado por Vries<sup>38</sup> generó grandes ventajas asociadas a la fácil preparación tanto del ligante como del catalizador, obteniendo buenos excesos enantioméricos (Esquema 2.11a). En este contexto, el grupo de Andersson<sup>39</sup> desarrollo un complejo de iridio muy activo frente a la reacción de hidrogenación utilizando un ligante derivado de oxazolina-azanorborneno (Esquema 2.11b).



**Esquema 2.11.** Hidrogenación con diferentes ligantes

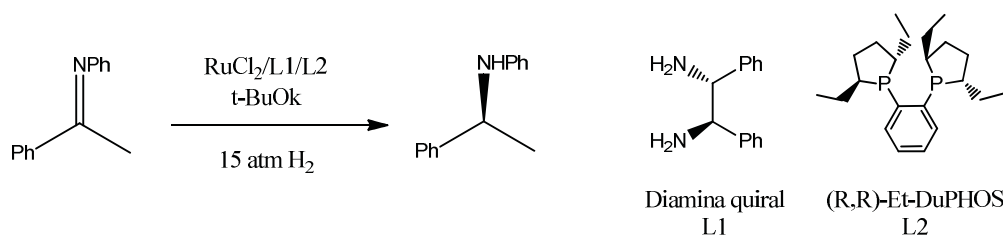
Otro metal ampliamente utilizado en hidrogenación asimétrica es el rutenio, pero en este caso el protocolo más empleado es por transferencia de hidrógeno evitando así el uso de hidrógeno molecular.<sup>40</sup> El ácido fórmico es útil como fuente de hidruro, otros donadores como el 2-propanol pueden ser también utilizados, sin embargo este necesita condiciones más drásticas para ser activado. Por medio de este sistema se han hidrogenado iminas cíclicas utilizando como ligante inductor aminas quirales con inducción quiral  $\geq 90\%$  (Esquema 2.12).



**Esquema 2.12.** Hidrogenación utilizando catalizadores de rutenio

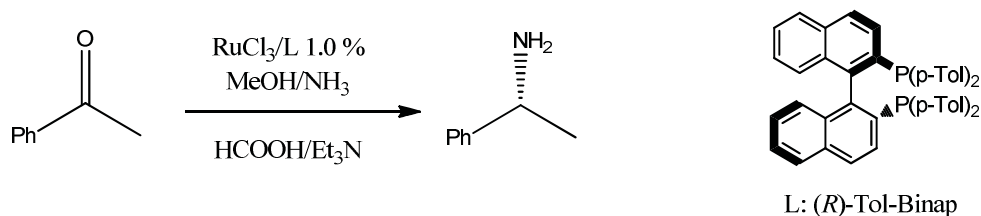
Por otra parte, Cogley y Henschke,<sup>41</sup> utilizaron mezclas de ligantes diamínicos/difosfínicos encontrando que (*R,R*)-Et-DuPHOS/1,2-difeniletildiamina es la mejor combinación,

facilitando la reducción de iminas con buenos rendimientos y con enantioselectividad (Esquema 2.13).



**Esquema 2.13.** Hidrogenación utilizando mezcla de ligantes quirales

Kadyrov y Riermeier<sup>42,43</sup> obtuvieron aminas primarias con un 95% de *ee* haciendo reaccionar amoníaco con derivados de metilfenilcetona en metanol en presencia de ácido fórmico como fuente de hidruros, la reacción fue catalizada por  $\text{RuCl}_3$  en presencia de (*R*)-Tol-BINAP como ligante (Esquema 2.14)

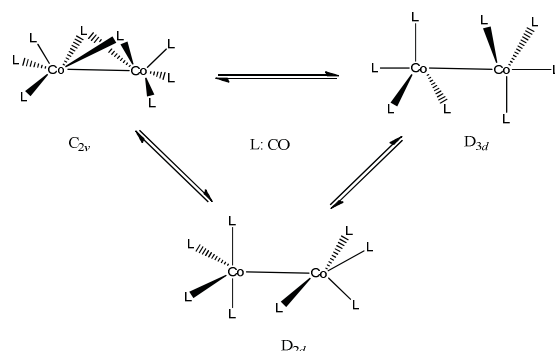


**Esquema 2.14.** Síntesis de iminas catalizada por Ru

Otros metales han sido implementado en esta reacción, es el caso del titanio el cual fue introducido por Buchwald<sup>43</sup> en 1990, donde utilizó titanocenos como precursor catalítico generando hasta 86% de *ee*. Además, trabajo con fuentes de hidruro como el fenilsilano o polimetilhidroxisilano (PHMS) obteniendo hasta 99% de *ee*.<sup>44</sup> Por otra parte, Mukaiyama introdujo los complejos de cobalto induciendo alta enantioselectividad en *N*-difenilfosfinil iminas utilizando como agente reductor hidruro de boro.<sup>45</sup> Lipshutz y Shimizu,<sup>46</sup> trabajaron con cobre utilizando este mismo sustrato obteniendo hasta 96% de *ee*. A pesar de un sin número de protocolos reportados en la literatura no se encuentran hidrogenaciones asimétricas utilizando  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  como catalizador, teniendo en cuenta que a partir de este precursor se puede obtener un hidruro el cual podría hidrogenar doble ligaduras y en presencia de un ligante quiral se podría generar inducción asimétrica.

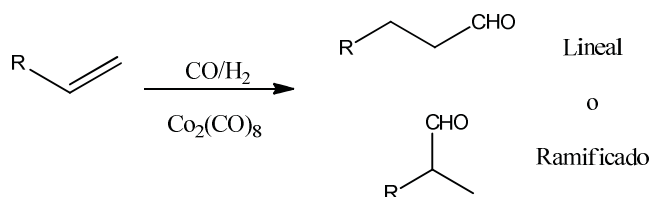
## 2.5 Propiedades catalíticas del octacarbonil dicobalto $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

El octacarbonil dicobalto es un reactivo fundamental en química organometálica, y un catalizador útil en hidroformilación y reacciones de Pauson-Khand. La estructura cristalina la cual tiene un arreglo  $C_{2v}$  con dos carbonilos puente ha sido reportada en su forma cristalina dos veces, obteniéndose los cristales por sublimación.<sup>47</sup> Sin embargo en disolución por medio de IR es posible observar dos isómeros geométricos con simetría  $D_{3d}$  y  $D_{2d}$  (Esquema 2.15).<sup>48</sup>



Esquema 2.15. Equilibrios presentes en disolución para el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

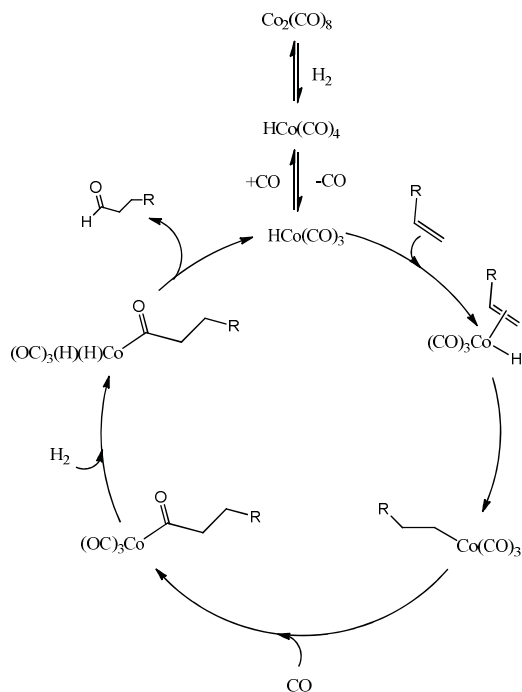
La primera aplicación informada para el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  fue en la reacción de hidroformilación descubierta por Róelen en 1938 mientras trabajaba en el proceso de Fischer-Tropsch,<sup>49</sup> siendo este el primer proceso catalizado por metales de transición en fase homogénea de importancia para la industria. La reacción transforma olefinas en aldehídos en presencia de una mezcla de gas de síntesis ( $\text{H}_2/\text{CO}$ ). Róelen estableció rápidamente las condiciones de reacción para la hidroformilación de etileno, así logró extender el proceso a varios alquenos, en consecuencia la catálisis homogénea había nacido. (Esquema 2.16)



Esquema 2.16. Reacción de hidroformilación descubierta por Roelen

Los aldehídos formados son materia prima para la síntesis de diferentes sustratos tales como alcoholes, ésteres, aminas, también en la obtención de bloques constructores utilizados en química fina. La hidroformilación también es conocida como proceso *oxo*, a pesar de los retrasos producidos por la segunda guerra mundial en 1945 a nivel industrial se producían más de 10.000

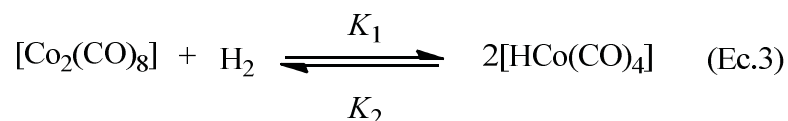
Ton/año de aldehídos.<sup>50</sup> Hoy en día la producción mundial es de más de  $10 \times 10^6$  Ton/año.<sup>51</sup> Lo que respecta al mecanismo de reacción, en 1953 Wender, Sternberg y Orchin confirmaron lo que inicialmente había postulado Róelen: La especie  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  está involucrada en el ciclo catalítico.<sup>52</sup> Después de varios estudios a lo largo de una década, Heck y Breslow publicaron una serie de ecuaciones dando paso a una propuesta mecanística acerca de la reactividad del cobalto en el proceso *oxo*.<sup>53</sup> En consecuencia tanto artículos como textos han ilustrado el mecanismo propuesto para la obtención del producto lineal como se describe a continuación (Esquema 2.17).



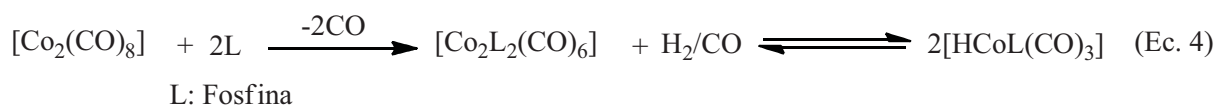
**Esquema 2.17.** Mecanismo de hidroformilación catalizado por cobalto<sup>53</sup>

En el Esquema anterior se ilustra cómo se genera un hidruro a 16e  $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$  por disociación de  $\text{CO}$  de la especie  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ , donde la presión parcial de  $\text{CO}$  afecta el equilibrio, seguido la coordinación de la olefina y posterior transferencia de hidruro genera la especie alquilcobalto, la coordinación de  $\text{CO}$  seguido por la migración e inserción de  $\text{CO}$  da como resultado el acilcobalto, luego la adición oxidativa de  $\text{H}_2$  y la eliminación reductiva regenera la especie activa  $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$  y el correspondiente aldehído, cerrando así el ciclo catalítico. Uno de los problemas que se presenta en esta reacción es la isomerización del producto, obteniéndose el *n*-aldehído (aldehído lineal) y el isoaldehído (aldehído ramificado). Con la finalidad de resolver este problema se agregó un ligante fosfínico, generando un carácter más de hidruro en el nuevo

complejo  $[\text{HCoL}(\text{CO})_3]$  (segunda generación) en comparación con  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$ . En consecuencia el ligante fosfínico genera un efecto estérico como electrónico, provocando en la reacción de hidroformilación que el hidruro sea transferido selectivamente al carbono más electrofílico en el alqueno, resultando en una alta selectividad hacia aldehídos lineales. A nivel industrial el  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  es preparado en presencia de *gas de síntesis* ( $\text{H}_2/\text{CO}$ ) antes de iniciar la reacción de hidroformilación, varios precursores de cobalto pueden ser utilizados incluyendo cobalto metálico. En esencia el dicobalto está en equilibrio con el respectivo hidruro, donde el equilibrio está en función de la presión y la temperatura. (Ec. 3)

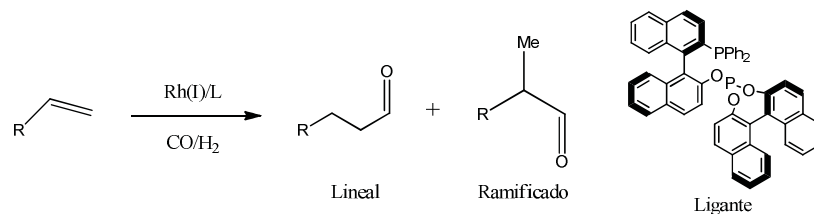


Un segundo mecanismo se ha reportado en la literatura, donde se postula la disociación de un CO como primer paso, generando una especie  $[\text{Co}_2(\text{CO})_7]$ , la cual en presencia de  $\text{H}_2$  puede generar un par de hidruros  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  y  $[\text{HCo}(\text{CO})_3]$ , este mecanismo prevalece al trabajar con altas presiones de CO. El hidruro de cobalto  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  se ha caracterizado principalmente por IR encontrándose bandas para los CO entre  $2050 \text{ cm}^{-1}$  a  $2029 \text{ cm}^{-1}$ ,<sup>54</sup> la vibración del enlace Co-H se encuentra en  $1930 \text{ cm}^{-1}$ , este complejo adopta una geometría de bipirámide trigonal con el ligante H en posición axial, donde la presión de CO no afecta dicha geometría.<sup>55</sup> Experimentos de RMN  $^1\text{H}$  bajo condiciones de  $\text{CO}_2$  supercrítico presentan un desplazamiento a  $\delta = -11.7 \text{ ppm}$  para el hidruro. De manera similar al agregar un ligante fosfínico (L) se genera el dímero de cobalto, que en presencia de *gas de síntesis* formara el hidruro correspondiente. (Ec.4)



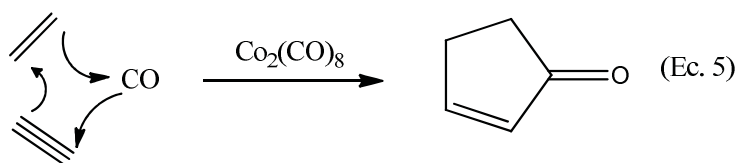
Como se mencionó, la presencia de un ligante fosfínico mejora considerablemente la selectividad, sin embargo el aldehído generado era rápidamente hidrogenado al correspondiente alcohol en la reacción de hidroformilación. Debido a este tipo de fenómenos se evaluaron diferentes metales siendo el Rh la tercera generación de catalizadores, donde el porcentaje de rendimiento como selectividad es mejorado bajo condiciones de reacción más suaves que las utilizadas para los catalizadores de cobalto.<sup>56</sup> En este proceso los ligantes bidentados como BISBI, BIPHEPHOS y el XANTPHOS mejoraron considerablemente la reacción de

hidroformilación. En 1993 Takaya y Nozaki<sup>57</sup> sintetizaron BINAPHOS un ligante fosfínico quiral, obteniéndose excelente enantioselectividad en la reacción antes mencionada (Esquema 2.18).<sup>58</sup>

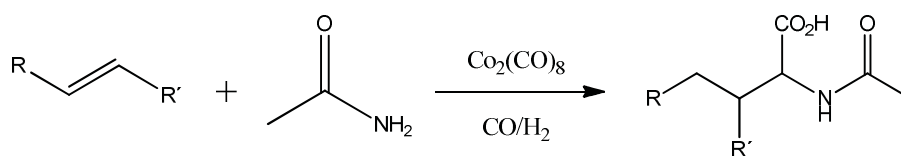


**Esquema 2.18.** Reacción de hidroformilación asimétrica

Por otra parte en 1973<sup>59</sup> Pauson y Khand (PK) reportaron por primera vez la síntesis de 2-ciclopentenonas catalizada por  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , a través de una reacción [2+2+1] entre un alquino, alqueno y una molécula de CO (Ec. 5).



La primera versión asimétrica de la reacción de PK fue trabajada por Hiroi<sup>60</sup> por medio de una ciclación intramolecular de los derivados de 1,6-dienino en atmósfera de CO. Por otra parte en reacciones de amidocarbonilación la cual fue descubierta por Wakamatsu en 1971,<sup>59</sup> se presenta la síntesis de  $\alpha$ -amino ácidos a partir de alquenos o aldehídos en presencia de amidas, en la reacción se utiliza el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en atmósfera de *gas de síntesis*.

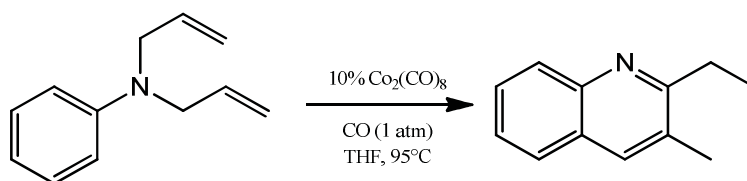


**Esquema 2.19.** Reacción de amidocarbonilación

Al igual que en la hidroformilación el hidruro de cobalto es la especie catalítica, nuevamente el uso de ligantes quirales hace posible la versión asimétrica de esta reacción. Por último Jones<sup>61</sup> reportó la síntesis de quinolinas empleando octacarbonil dicobalto bajo atmósfera de CO a partir de dialilaminas (Esquema 2.20), donde en el mecanismo se sugiere la existencia del hidruro de



cobalto el cual promueve una isomerización de dobles ligaduras necesaria para obtener el producto de reacción.



Esquema 2.20. Síntesis de quinolinas utilizando  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$

## 2.6 Importancia de la catálisis asimétrica

Como se ha visto, los avances en los procesos catalizados por metales de transición y en especial las transformaciones asimétricas, han tenido un avance significativo desde 1980 debido a la catálisis homogénea,<sup>62</sup> haciendo posible que muchas de estas metodologías se hayan desarrollado a escala industrial.<sup>63</sup> La reacción más importante que se ha implementado es la hidrogenación asimétrica basada en complejos de Rh con fosfinas quirales como (*S,S*)-Dipamp (Figura 2.3) descubierta por Knowles<sup>64</sup> y desarrollado por Monsanto para la producción de *L*-DOPA (1Ton/año). El segundo proceso en importancia a escala fue desarrollado por Takasago para la producción de *L*-mentol (>1000 Ton/año). Fue también la primera isomerización catalítica de una enamina que utilizó el catalizador de Rh-fosfina descubierto y desarrollado por Noyori.<sup>65</sup>

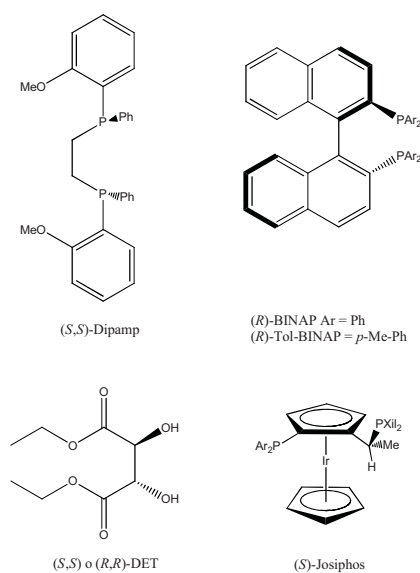


Figura 2.3. Ligantes utilizados en procesos de hidrogenación asimétrica

De manera paralela Sharpless y *col.* desarrollaron el catalizador  $[\text{Ti}^{\text{IV}}]/(S,S)$  o  $(R,R)$ -DET (Figura 2.3) empleado en la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, con el que se obtiene  $(R)$ -Glicidol a escala industrial con buen exceso enantiomérico.<sup>66</sup> En 1986 Ciba-Geigy (actualmente Syngenta/Solvias) desarrollo un importante proceso ( $>10000$  Ton/año) en la producción de un intermediario para la síntesis de un herbicida  $(S)$ -Metaclor, utilizando un complejo de Ir-Josiphos (Figura 2.3).<sup>63</sup> Takasago ha desarrollado la hidrogenación de cetonas basada en  $\text{RuI}_2/\text{cimenol}/(R)$ -Tol-Binap, para la síntesis de carbapenem (50-100 Ton/año). Todos estos catalizadores se han optimizado mediante variaciones del metal, ligante, así como las condiciones de reacción. A pesar de su intenso y amplio desarrollo, todavía son muchos los aspectos mecanísticos que requieren conocerse para dirigir el diseño y la optimización de los catalizadores.

## 2.7 Justificación y objetivo

Como se mencionó en los antecedentes, la hidrogenación asimétrica de iminas es una herramienta útil para la obtención de aminas quirales, las cuales son utilizadas como precursores en la síntesis de moléculas con actividad biológica, por ejemplo los diferentes análogos del (*S*)-Metalocloro son sintetizados a partir de la hidrogenación asimétrica de iminas y son utilizados como herbicidas. En las reacciones de hidrogenación asimétrica se ha implementado una gran variedad de complejos de metales de transición en presencia de ligantes quirales, especialmente ligantes difosfínicos, siendo los complejos de Pd, Ir, Ru y Rh los más utilizados, esto es debido a los buenos excesos enantioméricos obtenidos a partir de estos complejos, a pesar que muchos de estos precursores catalíticos utilizados son de difícil preparación y las materias primas son costosa. Por lo anterior, es necesario el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos empleando metales de menor costo, fácil preparación e igual de eficientes que los ya existentes. Estas virtudes catalíticas pueden ser encontradas en el octacarbonil dicobalto. En la actualidad el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /fosfina ocupa el segundo lugar como precursor catalítico para la síntesis de aldehídos a nivel industrial (Proceso BASF). Asimismo, este catalizador es utilizado en diferentes reacciones tanto quirales como no quirales, como ejemplo tenemos reacciones de ciclización (Reacción de Pauson-Khand), amidocarbonilación, reacciones de Wakamatsu, síntesis de quinolinas y  $\beta$ -lactamas. Se ha encontrado que el hidruro generado  $[\text{HCo}(\text{CO})_4]$  reduce la ligadura  $\text{C}=\text{O}$  del aldehído en la reacción de hidroformilación. Conociendo que este hidruro es capaz de reducir doble ligaduras, se planteó la siguiente hipótesis: Dado que el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presencia de  $\text{H}_2/\text{CO}$  genera un hidruro (H-Co) el cual tiene la habilidad de hidrogenar ligaduras  $\text{C}=\text{O}$ , se espera que dicho catalizador sea capaz de reducir una doble ligadura imínica  $\text{C}=\text{N}$  (Capítulo I), y además en presencia de un ligante quiral induzca enantioselectividad. Para lograr esta meta se planteó el siguiente objetivo:

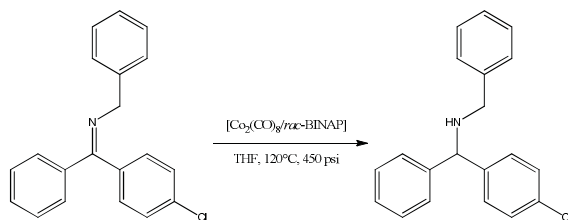
- Encontrar las condiciones idóneas para llevar a cabo la hidrogenación enantioselectiva de iminas utilizando como precursor catalítico el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presencia de un ligante quiral como (*R*)-BINAP.

## 2.8 Discusión de resultados

Para establecer las condiciones óptimas de reacción inicialmente se trabajó con la imina **22** como sustrato modelo, con una carga de catalizador del 5% molar en tetrahidrofurano como disolvente, y como ligante se utilizó *rac*-BINAP (Relación 1:2 Metal-ligante). La síntesis del precursor catalítico fue llevada a cabo *in situ* seguido de la adición del sustrato a hidrogenar, la reacción se trabajó a una presión de 450 psi ( $H_2/CO$ ) condiciones de presión establecidas en estudios previos realizados en el laboratorio.<sup>67</sup>

Inicialmente se mantuvo la temperatura constante a 120 °C y una presión de hidrógeno ( $H_2$ ) de 450 psi, bajo estas condiciones de reacción no se logró obtener ningún producto de hidrogenación (Entradas 1-3, tabla 2.1). Debido a lo anterior, se decidió trabajar utilizando una mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono, condiciones desarrolladas en el laboratorio para una reacción de amidocarbonilación catalizada por cobalto.<sup>67</sup>

**Tabla 2.1.** Optimización de la reacción catalizada por  $[Co_2(CO)_8]/rac$ -BINAP]



Entrada	Temperatura (°C)	Relación ( $H_2/CO$ )	% Rendimiento <sup>a</sup>
1	120	1:0	0
2	120	1:1	0
3	120	1:2	0
4	120	1:3	85
5	120	1:4	90
6	25	1:3	0
7	100	1:3	0
8	130	1:3	86
9	150	1:3	72

Condiciones de reacción: imina (100 mg), 5% molar de catalizador, THF (10 mL), presión total 450 psi, 24 h. <sup>a</sup>Rendimiento aislado.

De este modo, fue posible la obtención del producto de hidrogenación cuando se trabajó con una relación de  $H_2/CO$  igual a 1:3, al disminuir dicha relación de 1:3 a 1:1 no se lograron obtener buenos resultados, en contraste al aumentar la relación a 1:4 no se presentan cambios en el

porcentaje de rendimiento (Entrada 5). El uso de CO en la reacción es con el fin de estabilizar las especies provenientes del sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /ligante así como la especie activa en el ciclo catalítico, en el caso de trabajar solo con hidrógeno molecular ( $\text{H}_2$ ) bajo estas condiciones se presenta la descomposición del precursor catalítico.<sup>67</sup> Por otra parte al variar la temperatura se encontró que a 25 °C la reacción no procede (Entrada 6, tabla 2.1), se encontró el mismo resultado a 100 °C (Entrada 7), siendo 120 °C la temperatura idónea para la reacción (Entrada 4), mientras que a 150°C el porcentaje de rendimiento decae a 72% (Entrada 9) asociado a la generación de un sub-producto de reacción. Al variar la carga de catalizador se encontró que esto no altera significativamente los resultados en la reacción de hidrogenación, por lo tanto se decidió trabajar con 1% mol de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ /ligante (Tabla 2.2, entradas 1-4).

Con la finalidad de evaluar los excesos enantioméricos se cambió el ligante racémico por la versión quiral (*R*)-BINAP, así como por (*R*)-Tol-BINAP, (*S,S*)-Me-DuPHOS y (*S,S*)-DIOP. Donde el ligante (*R*)-BINAP presento los mejores resultados tanto en porcentaje de rendimiento como en enantioselectividad (Entradas 5-8). Asimismo, se utilizó para fines comparativos un ligante fosfínico monodentado como la  $\text{PPh}_3$ , obteniéndose bajos porcentajes de rendimiento (30%), este comportamiento está asociado al efecto quelato brindado por los ligantes bidentados.

**Tabla 2.2.** Efecto de la carga de catalizador y del ligante quiral en la reacción de hidrogenación de la imina **22**

Entrada	Carga de catalizador (%Molar)	Ligante quiral	% Rendimiento <sup>a</sup>	%ee <sup>b</sup>
1	1	<i>rac</i> -BINAP	86	Nd
2	2	<i>rac</i> -BINAP	85	Nd
3	3	<i>rac</i> -BINAP	87	Nd
4	5	<i>rac</i> -BINAP	81	Nd
5	2	( <i>R</i> )-BINAP	86	93
6	2	( <i>R</i> )-Tol-BINAP	81	53
7	2	( <i>S,S</i> )-Me-DuPHOS	40	5
8	2	( <i>S,S</i> )-DIOP	34	1

Condiciones de reacción: imina (100 mg), relación metal/ligante (1:2), THF (10 mL), presión total 450 psi, 24 h. <sup>a</sup>Rendimiento aislado. <sup>b</sup>Determinado por HPLC.

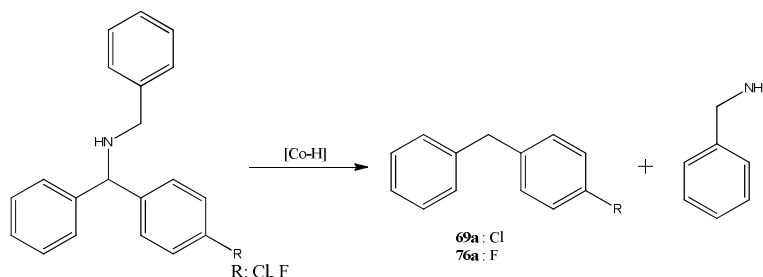
También se evaluó la influencia del disolvente de reacción encontrando que el tetrahydrofurano generó los mejores excesos enantioméricos (95%), en comparación con tolueno (67%) y benceno (75%).

**Tabla 2.3.** Influencia del tiempo de reacción para la hidrogenación de la imina **22**

Entrada	Tiempo (h)	% Rendimiento <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	24	83	>90
2	20	89	>90
3	15	95	>90
4	10	71	>90

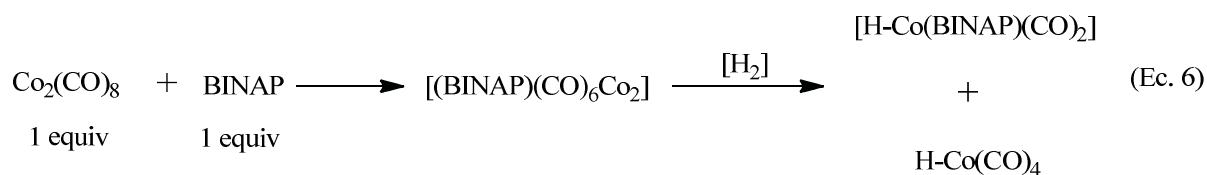
Condiciones de reacción: imina (100 mg), 1% molar de catalizador, THF (10 mL), H<sub>2</sub>/CO (1:3) presión 450 psi. <sup>a</sup>Rendimiento aislado. <sup>b</sup>Determinado por HPLC

Por último se tuvo en cuenta el tiempo de reacción, encontrando un aumento significativo en el rendimiento al disminuir esta variable de 24 horas a 15 horas (Tabla 2.3, entradas 1-4). Este fenómeno se debe a la existencia de una reacción parásita asociada a la hidrogenólisis del enlace carbono-nitrógeno del producto amínico obtenido (Esquema 2.21).

**Esquema 2.21.** Reacción de hidrogenólisis de producto de reacción

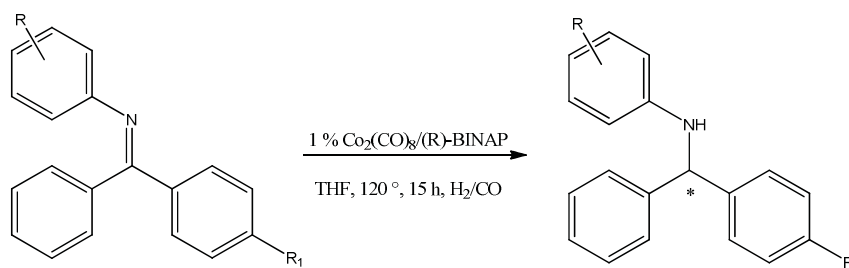
Este sub-producto de reacción fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H presentando una señal a 3.94 ppm correspondiente al grupo CH<sub>2</sub>, en campo bajo aparecen las señales asociadas a los dos sistemas aromáticos presentes en la molécula (7.13-7.21 ppm), asimismo en EMIE se pudo observar el peso molecular del compuesto (*m/z* 202), los mismos resultados se encontraron al trabajar con el sustrato fluorado **23**, los productos obtenidos fueron comparados con los ya existentes en la literatura.<sup>68, 69</sup> Al usar la amina aislada **69** y sometida a las mismas condiciones de reacción se encontró de nuevo el producto de hidrogenólisis **69a** en un 25%, esta reacción en ausencia de catalizador no generó el sub-producto esperado.

Teniendo en cuenta que la proporción Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>-(*R*)-BINAP es de 1:2, se exploró la idea de trabajar con una relación igual a 1:1, encontrando buenos porcentajes de rendimiento pero bajos excesos enantioméricos, esta selectividad puede estar relacionada a la existencia de dos hidruros provenientes de un complejo no simétrico de cobalto **A** (Ec.6), los cuales están en competencia en el paso de hidrogenación.



Con las condiciones de reacción optimizadas  $\{[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]\ (1:2), \text{THF}, 15 \text{ h}, \text{H}_2/\text{CO}\ (1:3) 450 \text{ psi}, 120 \text{ }^\circ\text{C}\}$  se llevó a cabo la reacción de hidrogenación asimétrica de una serie de sustratos imínicos (Capítulo I). La generalización inicial se realizó con diferentes iminas derivadas de anilinas *para*, *meta* y *orto* sustituidas, los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla 2.4.

**Tabla 2.4.** Hidrogenación asimétrica de iminas derivadas de aminas sustituidas



Entrada	R <sub>1</sub>	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	Cl	<i>p</i> -MeO	<b>57</b>	99	83
2	Cl	<i>p</i> -Me	<b>58</b>	98	81
3	Cl	<i>m</i> -Cl	<b>59</b>	98	4
4	Cl	<i>o</i> -MeO	<b>60</b>	98	7
5	Cl	<i>o</i> -Br	<b>61</b>	99	1
6	F	<i>p</i> -MeO	<b>62</b>	97	70
7	F	<i>p</i> -Me	<b>63</b>	96	78
8	F	<i>m</i> -Cl	<b>64</b>	94	4
9	F	<i>o</i> -MeO	<b>65</b>	98	1
10	Me	<i>p</i> -Me	<b>66</b>	98	82
11	Me	<i>m</i> -Cl	<b>67</b>	95	91
12	Me	<i>o</i> -MeO	<b>68</b>	99	83

Condiciones de reacción: imina (100 mg), 1% molar de catalizador, THF (10 mL), H<sub>2</sub>/CO (1:3) presión 450 psi. <sup>a</sup>Producto aislado. <sup>b</sup>Determinado por HPLC.

Todas las aminas **57-68** fueron obtenidas con excelentes porcentajes de rendimiento, donde la posición del sustituyente R en el derivado amínico no influye en el resultado, no así respecto al exceso enantiomérico. Las aminas con diferentes sustituyentes R en posición *para* presentaron

buenos *ee* que van de un 70% a un 83% (Entradas 1, 2, 6, 7, 10), con relación a la posición *meta* los *ee* se ven disminuidos drásticamente (Entradas 3, 8), sin embargo la amina **68** la cual posee un grupo *metilo* como sustituyente en la benzofenona presentó excelentes *ee* (91%), en el caso de la posición *orto* para el sustituyente R los excesos enantioméricos no superan el 7%, nuevamente la amina **68** que contiene el grupo *metilo* ( $R_1$ ) exhibe buenos *ee* (83%). De manera general cabe destacar que todos los productos de reacción donde este grupo ( $R_1 = \text{Me}$ ) está presente, exponen un buen comportamiento respecto al exceso quiral (Entradas 10-12), sin importar tanto la posición como el sustituyente en R. Todas las aminas obtenidas fueron caracterizadas por las diferentes técnicas usualmente utilizadas en el laboratorio: RMN, IR, EM, AE, RO y HPLC (% *ee*). De manera general la aminas sintetizadas presentaron en IR una banda entre  $3381\text{-}3414\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo amino (N-H), así como señales características de los diferentes anillos aromáticos. En EMIE se observó el ion molecular para todas las aminas obtenidas. A continuación se describen los espectros de resonancia magnética para dos de los productos obtenidos **63** y **67**. Para el producto **63** en RMN  $^1\text{H}$  (Figura 2.4) se observa una señal a 2.29 ppm asociada al sustituyente  $\text{CH}_3$  de uno de los anillos aromáticos, asimismo una señal ancha a 4.15 ppm para el hidrógeno N-H, el desplazamiento a 5.52 ppm corresponde al hidrógeno del centro quiral (C-H). En la región aromática aparecen dos señales dobles que integran para dos protones cada una a 6.51 ( $J = 7.14$  Hz) y 7.08 ( $J = 7.6$  Hz) ppm asignadas a los anillos aromáticos *para* sustituidos, y entre 7.34-7.39 ppm se encuentra una señal múltiple perteneciente al resto de los hidrógenos aromáticos.



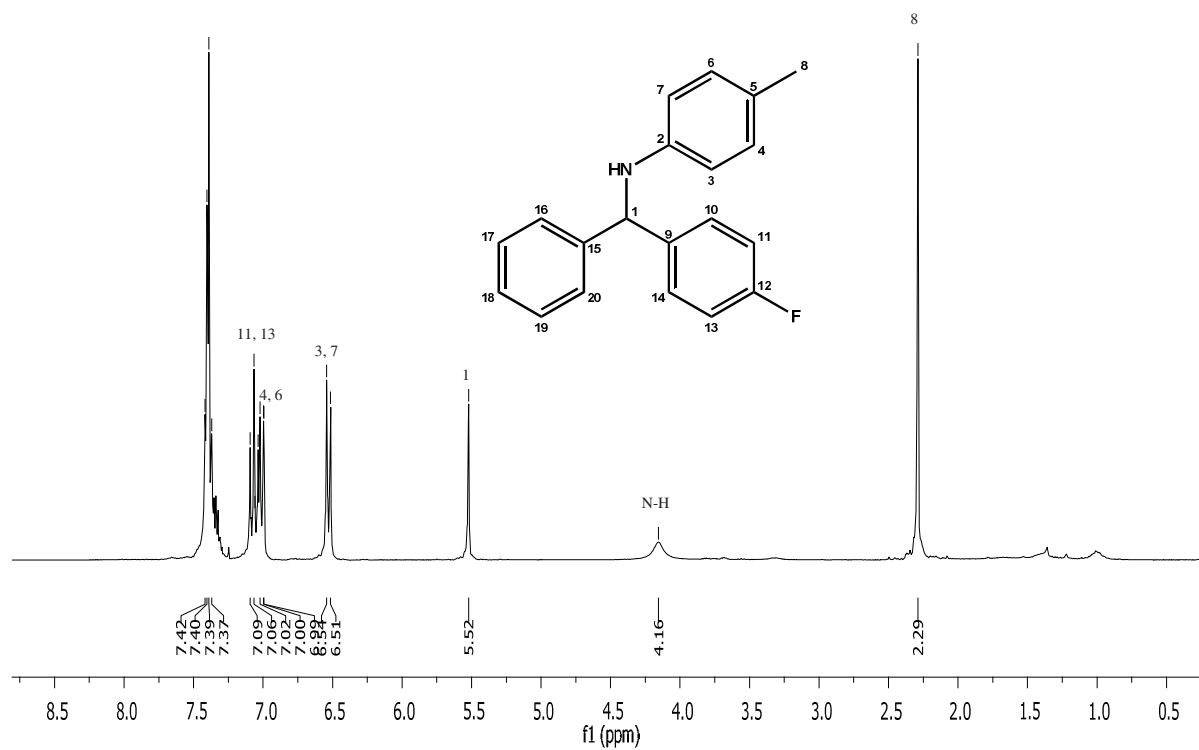


Figura 2.4. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la amina 63

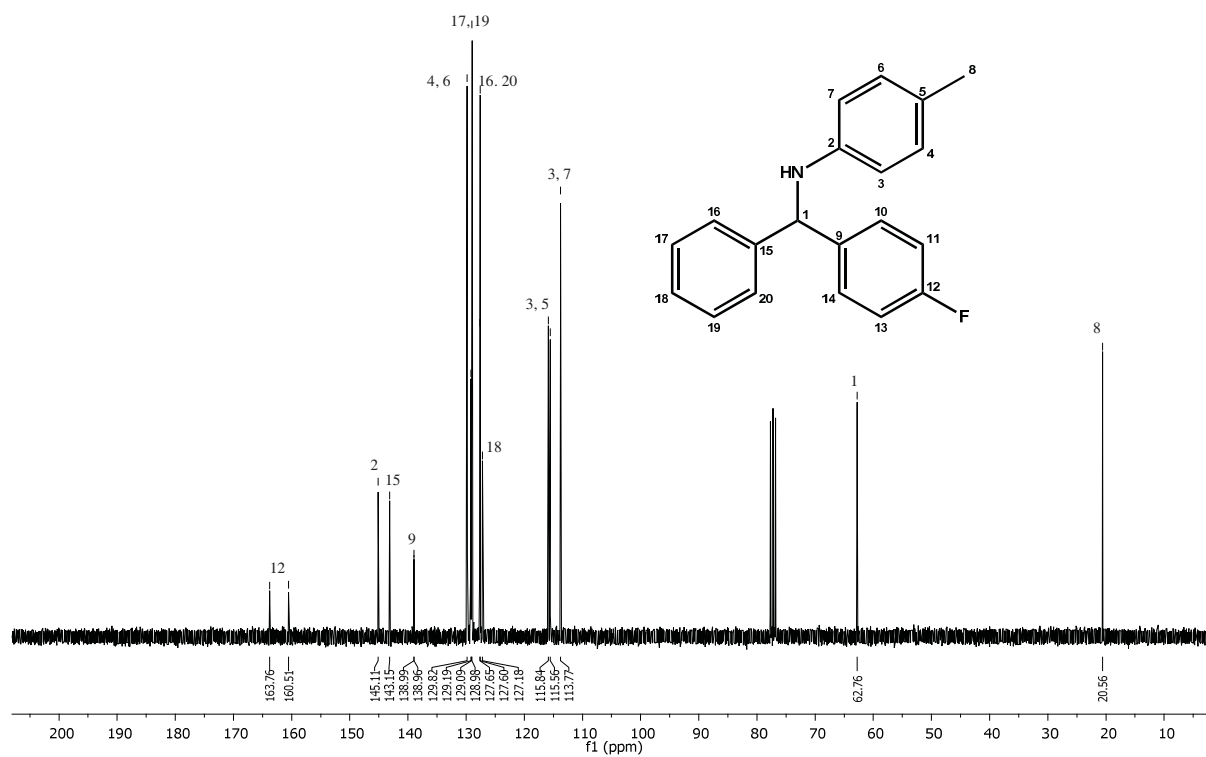
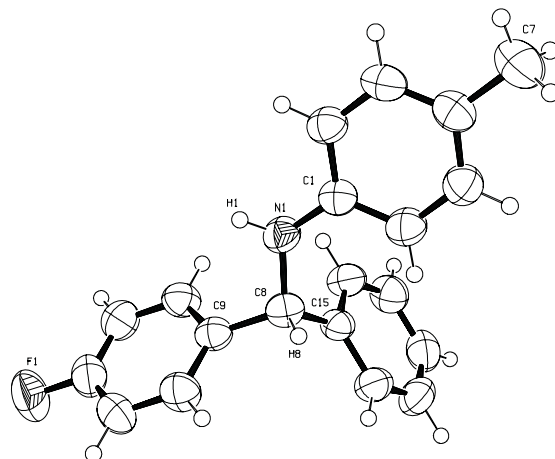


Figura 2.5. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la amina 63

En cuanto al espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 2.5) aparecen todas las señales correspondientes a los carbonos de la molécula, encontrándose las señales más importantes a 20.56 y 62.7 ppm asociadas al metilo del anillo aromático y al metino del fragmento quiral. De esta amina fue posible obtener cristales racémicos por evaporación lenta de hexano para ser analizados por difracción de rayos-X. Las longitudes y los ángulos de enlace se encuentran en la Tabla 2.5.



**Figura 2.6.** Diagrama ORTEP de la amina **63**

La distancia del enlace C(8)–N(1) es de 1.463 Å y es acorde con el valor descrito para un enlace sencillo C–N (1.47 Å). El ángulo alrededor del átomo de nitrógeno N(1) es de 122.2°, indicando una geometría trigonal plana distorsionada para una hibridación  $sp^2$ , mientras que el ángulo promedio alrededor del átomo C(8) es de 114.0°.

**Tabla 2.5.** Distancias y ángulos de enlace para el compuesto **63**

Distancia de enlace (Å) y Ángulos de enlace (°)			
C(1)-N(1)	1.403(3)	C(1)-N(1)-C(8)	122.2(2)
C(8)-N(1)	1.463(2)	N(1)-C(8)-C(9)	108.6(2)
C(8)-C(15)	1.528(3)	N(1)-C(8)-C(15)	111.3(2)
C(8)-C(9)	1.516(3)	C(15)-C(8)-C(9)	110.6(2)
C(4)-C(7)	1.508(3)	F(1)-C(12)-C(13)	119.8(2)
C(18)-F(1)	1.241(14)	C(3)-C(4)-C(7)	121.9(2)

Para el producto **67** en RMN  $^1\text{H}$  a campo alto se observan tres señales simples a 2.23, 4.22 (señal ancha) y 5.35 ppm correspondientes al metilo, N–H y metino (centro estereogénico) respectivamente, en la región de campo bajo se observan una variedad de señales asociadas a los tres anillos aromáticos. En cuanto al espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  los desplazamientos más

importantes aparecen en 21.1 y 62.5 ppm pertenecientes a los grupos metilo y metino (centro quiral) respectivamente (Figura 2.7).

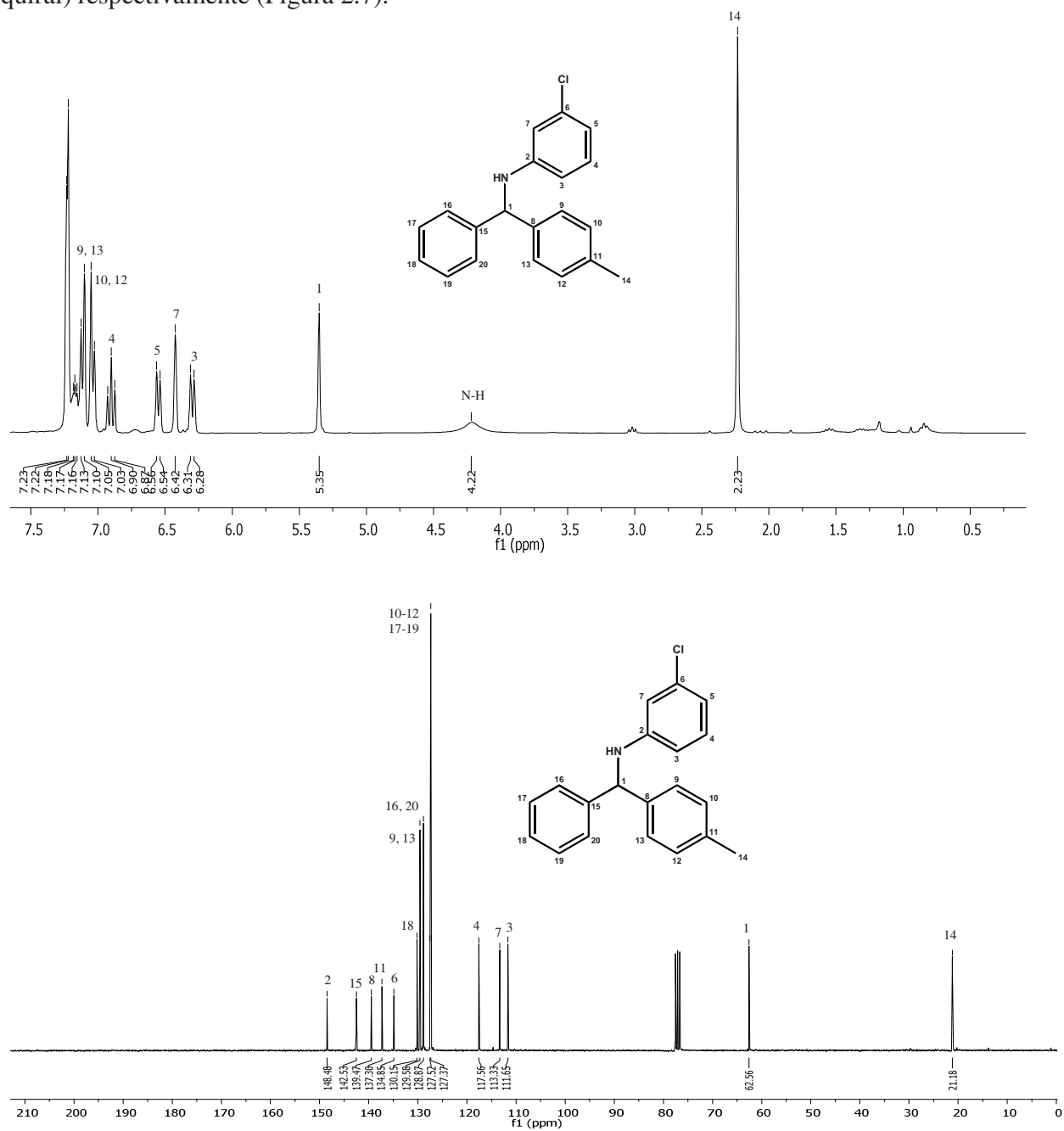
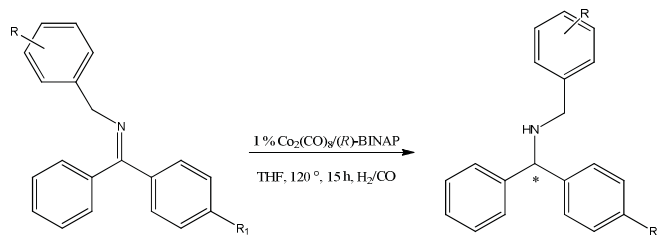


Figura 2.7. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la amina 67

Esta metodología también fue aplicada a las diferentes iminas sintetizadas utilizando bencilaminas *para* y *meta* sustituidas, los resultados están resumidos en la Tabla 2.6.

**Tabla 2.6.** Hidrogenación asimétrica de iminas derivadas de bencilaminas sustituidas



Entrada	R <sub>1</sub>	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	Cl	H	<b>69</b>	95	95
2	Cl	<i>p</i> -Me	<b>70</b>	94	99
3	Cl	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	<b>71</b>	92	35
4	Cl	<i>p</i> -Cl	<b>72</b>	95	1
5	Cl	<i>p</i> -F	<b>73</b>	96	12
6	Cl	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	<b>74</b>	93	45
7	Cl	<i>m</i> -F	<b>75</b>	95	37
8	F	H	<b>76</b>	96	94
9	F	<i>p</i> -Me	<b>77</b>	96	99
10	F	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	<b>78</b>	93	36
11	F	<i>p</i> -Cl	<b>79</b>	94	6
12	F	<i>p</i> -F	<b>80</b>	95	6
13	F	<i>p</i> -MeO	<b>81</b>	96	2
14	F	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	<b>82</b>	95	58
15	F	<i>m</i> -F	<b>83</b>	97	17
16	Me	H	<b>84</b>	98	73
17	Me	<i>p</i> -Me	<b>85</b>	96	96
18	Me	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	<b>86</b>	94	44
19	Me	<i>p</i> -Cl	<b>87</b>	97	41
20	Me	<i>p</i> -F	<b>88</b>	96	3
21	Me	<i>m</i> -CF <sub>3</sub>	<b>89</b>	93	72
22	Me	<i>m</i> -F	<b>90</b>	97	15

Condiciones de reacción: imina (100 mg), 1% molar de catalizador, THF (10 mL), H<sub>2</sub>/CO (1:3) presión 450 psi  
<sup>a</sup>Producto aislado. <sup>b</sup>Determinado por HPLC.

Nuevamente, todos los sustratos **69-90** presentaron excelentes porcentajes de rendimiento, aunque tanto la posición como el sustituyente (R) afectan los excesos enantioméricos. Los productos de reacción sin sustituyente (R) en el anillo aromático exhibieron buenos *ee* (Entradas 1, 8 y 16, tabla 2.6). Respecto a las aminas *para* sustituidas en el fragmento bencílico, el grupo *metilo* nuevamente como sustituyente (R) presentó una influencia positiva generando excelentes

*ee* >96% (Entradas 2, 9 y 17). A diferencia, cuando R= *p*-MeO, *p*-CF<sub>3</sub>, *p*-Cl y *p*-F los excesos enantioméricos disminuyeron considerablemente 1-44%, probablemente asociado a efectos esteréricos y electrónicos (Entradas 3-5, 10-13, 18-20), a pesar de esto, los mejores excesos enantioméricos se obtuvieron al estar presente el grupo *metilo* como sustituyente en posición R<sub>1</sub>.

Los resultados obtenidos con R en posición *meta* presentaron bajos *ee*, siendo el mejor resultado 58% *ee*, en este rubro el compuesto **89** presento buenos *ee* (72%), asociado nuevamente al grupo *metilo* existente en la estructura (Entrada 21, tabla 2.6). De manera general se ha encontrado en la literatura buenos excesos enantioméricos en las aminas que contiene en su estructura grupos aromáticos con sustituyentes metilo en diferentes posiciones.<sup>70</sup>

A manera de ejemplo representativo se hace la descripción general para las aminas obtenidas. En IR las aminas presentan bandas entre 3321-3399 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo N-H, así como bandas características para los anillos aromáticos. En EMIE se observó el ion molecular para todas las aminas. A continuación se desglosará los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} de 2 compuestos amínicos **69** y **85**. En RMN <sup>1</sup>H para la amina **69** (Figura 2.8), se observó una señal ancha a 2.03 ppm asociada al hidrógeno del grupo N-H, asimismo a 3.77 y 4.87 ppm se encuentran las señales para el metileno benílico y el metino (centro quiral), entre 7.34 a 7.50 ppm hay una señal múltiple correspondiente a los fragmentos aromáticos presentes en la molécula.

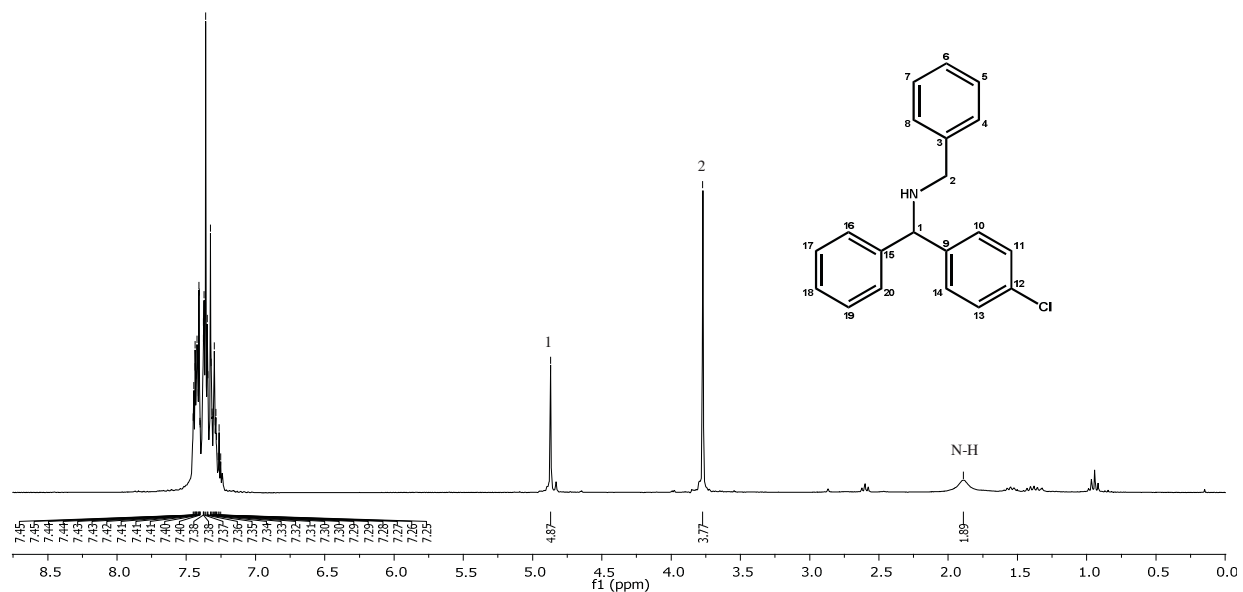
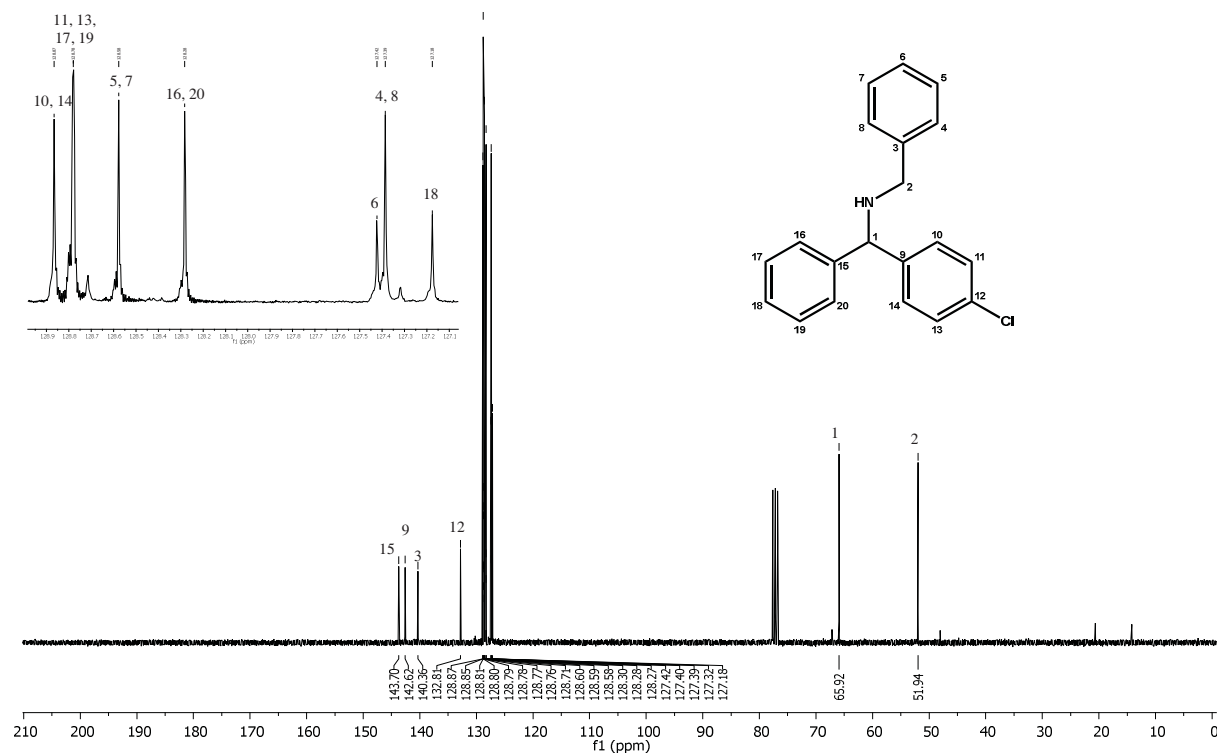


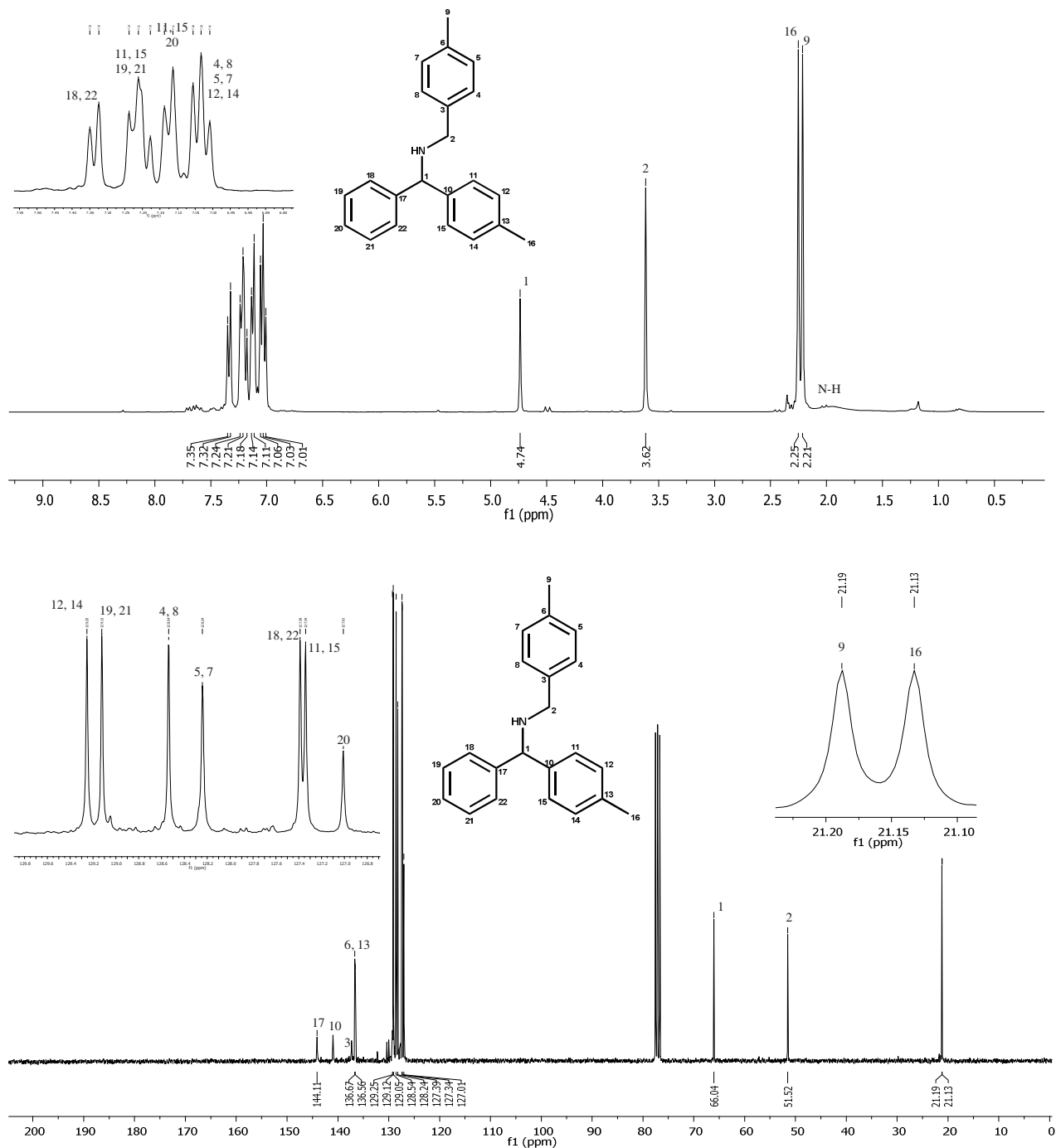
Figura 2.8. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la amina **69**

Con respecto al espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 2.9), a cambio alto se encuentran las señales correspondientes a los grupos  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}-$  a 51.9 y 65.9 ppm respectivamente, en la zona de aromáticos se encuentran todos los carbonos asociados a la molécula, así como los cuatro (4) carbonos cuaternarios.



**Figura 2.9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la amina **69**

De igual manera para el compuesto **85** es posible observar en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  una señal ancha a 1.99 ppm asociada al hidrógeno del N–H (Figura 2.10), además de dos señales a 2.21 y 2.25 ppm para dos  $-\text{CH}_3$ , asimismo las señales perteneciente al metileno y al metino (centro estereogénico) aparecen a 3.69 y 4.74 ppm, en campo bajo existen señales múltiples para los sistemas aromáticos. Por último en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  aparecen dos señales muy cercanas a 21.1 y 21.1 ppm asignadas a los dos metilos de la molécula, así como dos señales a 51.5 y 66.0 ppm correspondientes al metileno y metino, en la zona aromática se presentan todas las señales restantes de la molécula.

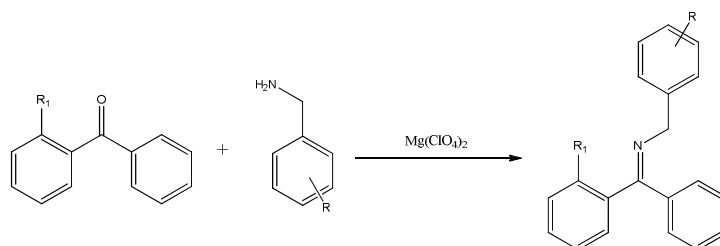


**Figura 2.10.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la amina **85**

Como se mencionó anteriormente, la reducción enantioselectiva de iminas se está convirtiendo en una de las rutas más sencillas para la obtención de aminas quirales, sin embargo comparada con la reducción de cetonas aún se presentan limitaciones en la obtención de altos excesos enantioméricos, lo anterior es debido al comportamiento de los catalizadores desarrollados, a los

diferentes sustituyentes sobre el nitrógeno,<sup>43</sup> a la existencia de mezclas de isómeros *E/Z*,<sup>71</sup> y a las diferentes maneras de coordinación por parte del sustrato imínico. Un tipo de coordinación está asociado al par electrónico libre del nitrógeno generando la posibilidad de una coordinación  $\eta^1$ , la otra posibilidad de coordinación es  $\eta^2$  por medio de la doble ligadura carbono-nitrógeno. Por lo tanto, dado el hecho que todos los precursores imínico que se sintetizaron presentan mezclas isoméricas y diferentes modos de coordinación, los cuales pueden afectar los excesos enantioméricos, se decidió sintetizar iminas donde solo se presente un isómero estructural, para ello utilizamos como sustrato cetónico benzofenonas *orto* sustituidas, las cuales solo generaran el isómero *E*, debido al impedimento estérico asociado a la posición del sustituyente.<sup>72</sup> Para la síntesis de las iminas se recurrió al método desarrollado en el capítulo I, a continuación se presentan las iminas sintetizadas (Tabla 2.7).

**Tabla 2.7.** Síntesis de (*E*)-iminas



Entrada	R <sub>1</sub>	R	Producto	% Conversión <sup>a</sup>	Relación <i>E/Z</i> <sup>b</sup>
1	Cl	<i>p</i> -F	<b>91</b>	96	100/0
2	Cl	<i>m</i> -F	<b>92</b>	92	100/0
3	Cl	H	<b>93</b>	98	100/0
4	Me	H	<b>94</b>	94	100/0
5	Me	<i>p</i> -F	<b>95</b>	95	100/0
6	Me	<i>p</i> -Me	<b>96</b>	94	100/0

Condiciones de reacción: Cetona (10 mmol), bencilamina (10 mmol), 3% molar de Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, reflujo de DCE (20 mL), 12h. <sup>a</sup>Determinado por CG. <sup>b</sup>Confirmado por experimentos RMN 2D.

Todas las iminas sintetizadas presentaron buena conversión, asimismo se caracterizaron en su totalidad, donde cada técnica espectroscópica confirma cada una de las estructuras presentadas en la Tabla 2.7. A continuación se describirá la imina **91**. Este producto se obtuvo en forma sólida con un rendimiento aislado del 90%, EMIE mostró el respectivo ion molecular, [M]<sup>+</sup> en *m/z* 223; en IR presentó una banda a 1624 cm<sup>-1</sup> asociada al enlace C=N, así como señales características de los anillos aromáticos presentes en el resto de la molécula. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H solo fue posible observar un isómero geométrico (Figura 2.11), debido a la ausencia de



señales dobles asociadas a la mezcla isomérica *E/Z*, observadas en las iminas sintetizadas en el capítulo I.

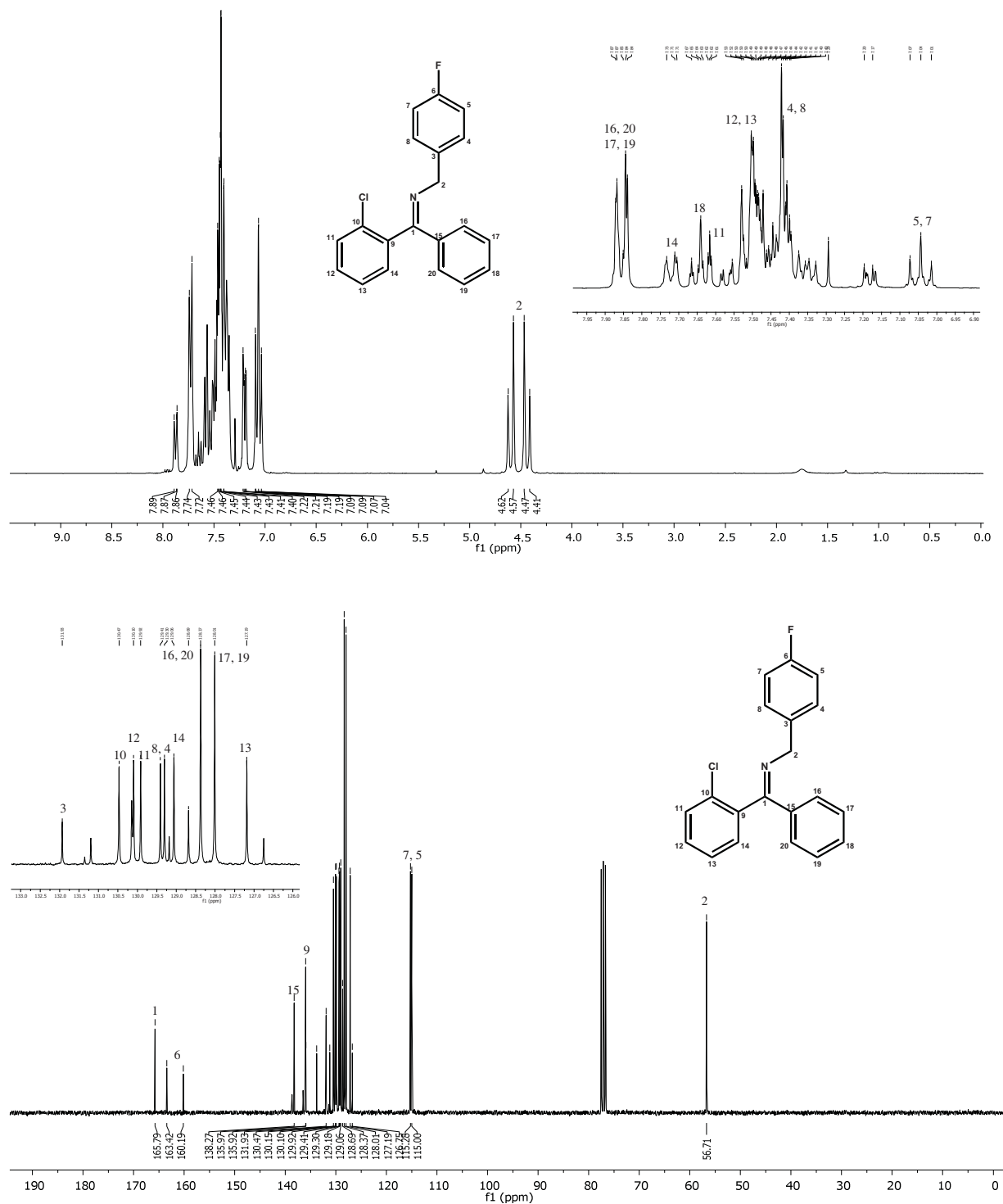


Figura 2.11. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  de la imina 91

Como resultado se obtuvo el isómero *E*, siendo confirmado por experimentos bidimensionales COSY, HETCOR, HMBC y NOESY. Esta geometría es debida al sustituyente en posición *orto* en la benzofenona, provocando el impedimento estérico necesario para favorecer un solo isómero geométrico, evitando así el libre giro del grupo presente sobre el átomo de nitrógeno. Además, es posible observar el desdoblamiento de la señal correspondiente a los hidrógenos estereoheterotópicos presentes en el metileno del sustituyente bencílico, representado en una señal doble para cada uno de los hidrógenos con una constante geminal de 15.8 Hz (Figura 2.11), en campo bajo se observan las señales correspondientes a los sistemas aromáticos presentes en la molécula.

De igual forma en RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  solo se observan señales para un isómero, donde se presenta ausencia de señales dobles asociadas a mezclas isoméricas. Los diferentes sustratos sintetizados se sometieron a condiciones de hidrogenación catalizada por cobalto encontrándose los siguientes resultados (Tabla 2.8).

**Tabla 2.8.** Hidrogenación de (*E*)-iminas catalizada por cobalto

Entrada	R <sub>1</sub>	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	Cl	<i>p</i> -F	<b>97</b>	93	<b>12<sup>c</sup></b>	<b>8<sup>d</sup></b>
2	Cl	<i>m</i> -F	<b>98</b>	95	<b>37<sup>c</sup></b>	<b>34<sup>d</sup></b>
3	Cl	H	<b>99</b>	95	<b>95<sup>c</sup></b>	<b>96<sup>d</sup></b>
4	Me	H	<b>100</b>	93	<b>73<sup>c</sup></b>	<b>70<sup>d</sup></b>
5	Me	<i>p</i> -F	<b>101</b>	94	<b>20<sup>c</sup></b>	<b>3<sup>d</sup></b>
6	Me	<i>p</i> -Me	<b>102</b>	94	<b>96<sup>c</sup></b>	<b>90<sup>d</sup></b>

Condiciones de reacción: imina (100 mg), 1% molar de catalizador [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(*R*)-BINAP, (1:2)], THF(10 mL), H<sub>2</sub>/CO (1:3) presión 450 psi, 15h. <sup>a</sup>Producto aislado. <sup>b</sup>Determinado por HPLC. <sup>c</sup>Proviene del sustrato imínico con un solo isómero estructural (*E*). <sup>d</sup>Proviene del sustrato imínico con mezcla isomérica (*E/Z*).

Los estudios de hidrogenación catalítica permitieron obtener las aminas **97-102** con buenos porcentajes de rendimiento del producto aislado, además se observó que la mezcla de isómeros presentes en las diferentes iminas hidrogenadas no afecta los excesos enantioméricos, debido que, al trabajar con las iminas donde solo está el isómero *E* se obtienen excesos enantioméricos similares a los sustratos hidrogenados con mezcla de isómeros *E/Z* (Tabla 2.8, entradas 1-6). Lo anterior nos lleva a pensar que el par electrónico libre presente en el átomo de nitrógeno de la imina no participa en la coordinación hacia el centro metálico, dado lo anterior la coordinación que ocurre sería  $\eta^2$  al doble enlace C=N. Por último, se quiso elucidar las posibles especies existentes cuando se prepara el precursor catalítico de cobalto antes de llevar a cabo la reacción

de hidrogenación de iminas, lo anterior está asociado a la preparación *in situ* del catalizador. Al igual que en la metodología para la hidrogenación de iminas, todas las reacciones se llevaron bajo atmósfera de nitrógeno. Como primera medida se tomó 100 mg (0.29 mmol) de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y se disolvió en 10 mL de THF, al solubilizarse completamente se adiciono 364.2 mg (0.58 mmol) de *rac*-BINAP, observándose desprendimiento de burbujas asociadas al CO desplazado por la coordinación del ligante (Relación cobalto-ligante 1:2). Después de 30 minutos de agitación el disolvente fue evaporado a presión reducida y el sólido resultante de color rojizo fue analizado por IR, detectándose 5 bandas a 2084, 2044, 1967  $\text{cm}^{-1}$  para CO terminales y a 1873 y 1787  $\text{cm}^{-1}$  para carbonilos puente (Figura 2.12).

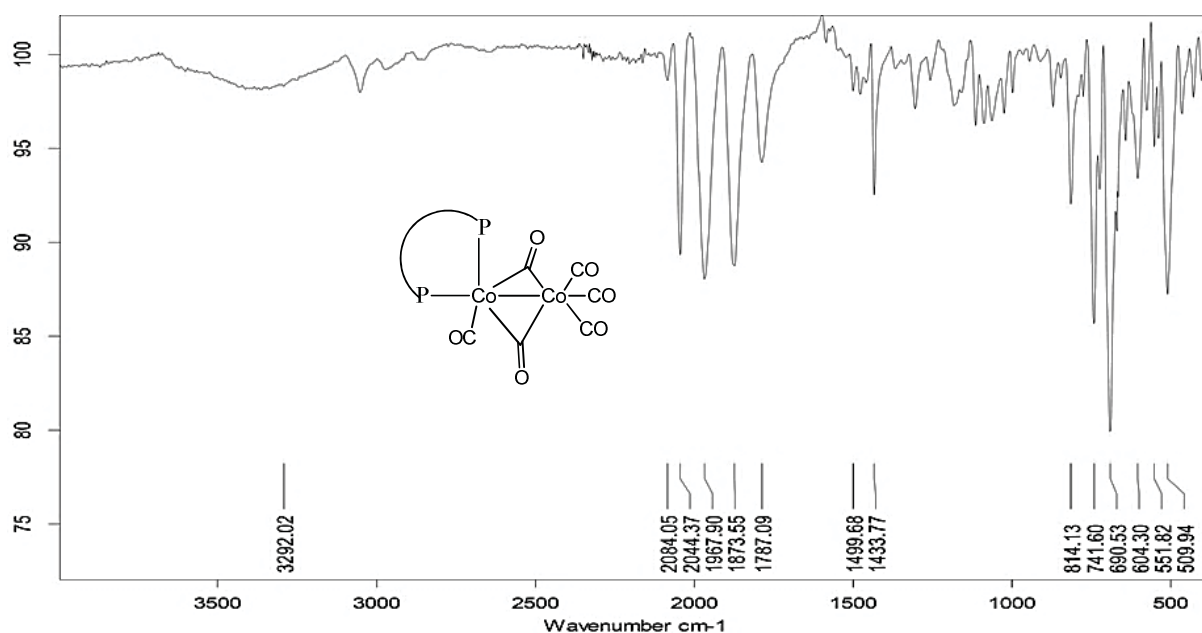
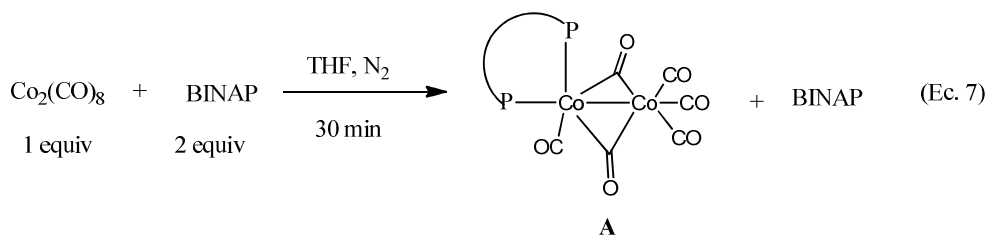
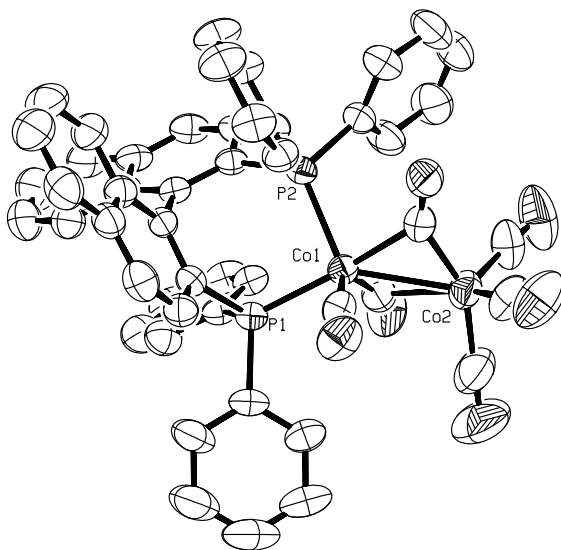


Figura 2.12. IR del complejo A de cobalto-BINAP

También fue posible obtener el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  en el cual se observó una señal a 41.4 ppm asociada al ligante BINAP coordinado al centro metálico, como una señal a -14.6 ppm correspondiente al ligante libre, este complejo (A) se obtuvo en un 91% de rendimiento respecto al  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , además el espectro de  $\text{FAB}^+$  mostró un fragmento  $m/z$  908 asignado al ion molecular del complejo (A), estos resultados son similares a los datos reportados por Gibson<sup>73</sup> para un isómero estructural (Ec. 7).



Cristales rojizos adecuados para difracción de rayos-X del complejo (A) se pudieron obtener a partir de THF/Pentano (Figura 2.13). Los ángulos como las distancias de enlace más relevantes se encuentran confinados en la Tabla 2.9.

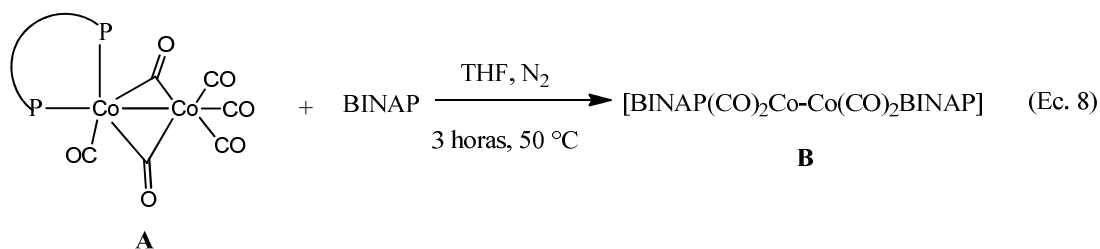


**Figura 2.13.** Diagrama ORTEP 40% de probabilidad del complejo A. Los hidrógenos fueron omitidos por claridad

**Tabla 2.9.** Distancias y ángulos de enlace del complejo A

Distancias (Å) y Ángulos de enlace (°)			
Co(1)-Co(2)	2.5918(8)	P(1)-Co(1)-P(2)	93.08(4)
Co(1)-P(1)	2.2204(11)	C(45)-Co(1)-Co(2)	87.21(12)
Co(1)-P(2)	2.2717(10)	C(46)-Co(1)-Co(2)	45.07(12)
Co(1)-C(45)	1.7830(4)	C(47)-Co(1)-Co(2)	62.44(14)
Co(1)-C(46)	2.0240(4)	C(46)-Co(2)-Co(1)	50.97(13)
Co(1)-C(47)	1.7760(4)	C(47)-Co(2)-Co(1)	41.58(10)
Co(1)-C(48)	1.7780(6)	C(48)-Co(2)-Co(1)	119.79(15)
Co(1)-C(49)	1.7810(6)	C(49)-Co(2)-Co(1)	115.15(16)
Co(1)-C(50)	1.8030(6)	C(50)-Co(2)-Co(1)	105.49(18)

En el complejo **A** presentó solo un BINAP coordinación al dímero de cobalto, con el objetivo de lograr el complejo de cobalto en el cual se encuentra unido a cada átomo de metálico un ligante bidentado fosfínico. El compuesto **A** se calentó a 50 °C en THF por 3 horas en presencia de un equivalente adicional de BINAP. Al final del tiempo de reacción el disolvente fue evaporado a presión reducida y rápidamente el nuevo complejo (**B**) obtenido fue caracterizado debido a su alta inestabilidad a 25 °C. El espectro de IR mostró dos bandas a 2011 y 2030 cm<sup>-1</sup> asociadas a los carbonilos terminales presentes en el nuevo complejo (Ec. 8), en FAB<sup>+</sup> se observó el ion molecular a *m/z* 1474 que corresponde a la formación de [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>4</sub>(BINAP)<sub>2</sub>], además en el espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} se identificó una nueva señal en 61.08 ppm.



En el objetivo de obtener el hidruro de cobalto, se realizaron diferentes reacciones involucrando únicamente Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, THF, ligante *rac*-BINAP bajo las condiciones de reacción de hidrogenación de iminas (THF, 120 °C, 15 h, H<sub>2</sub>/CO 450 psi) en ausencia del sustrato a hidrogenar. Al finalizar la reacción la disolución resultante de color rojizo fue analizada rápidamente por IR y EMESI encontrando los siguientes resultados. En IR fue posible observar una banda característica para este tipo de hidruros (Co–H) a 2075 cm<sup>-1</sup> (Figura 2.14), estos datos se compararon con diferentes hidruros de cobalto reportados en la literatura.<sup>74</sup>

Asimismo, el espectro de EMESI mostró un fragmento *m/z* 711 [M+1–CO]<sup>+</sup> correspondiente a la especie [H–Co(CO)BINAP] (**D**) generada por la disociación de un ligante CO, el complejo **D** proveniente del hidruro de cobalto [H–Co(CO)<sub>2</sub>BINAP] (**C**) previamente reportado por Gibson<sup>75</sup>, también se observó la pérdida del segundo ligante CO representado en el fragmento *m/z* 683 [M+1–2CO]<sup>+</sup> (Figura 2.15).

Los experimentos anteriores nos llevan a concluir que el hidruro de cobalto [H–Co(CO)<sub>2</sub>BINAP] (**C**),<sup>75</sup> se forma a partir de la ruptura del complejo dinuclear de cobalto (**B**) bajo atmósfera de H<sub>2</sub>, el cual proviene de la reacción de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> y dos equivalentes de BINAP (Esquema 2.22).

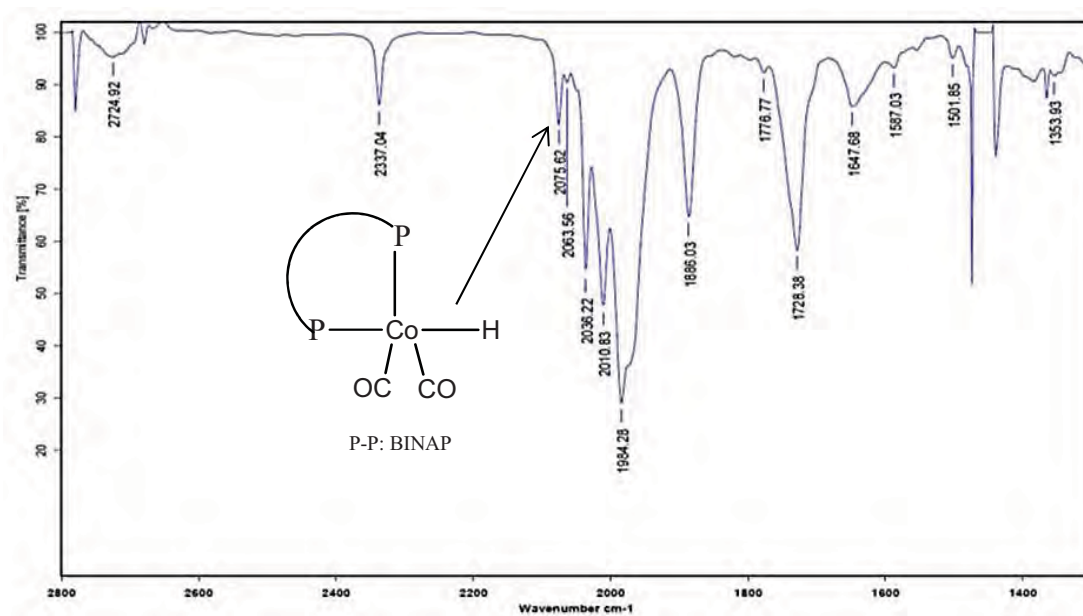


Figura 2.14. Espectro de IR correspondiente al hidruro de cobalto

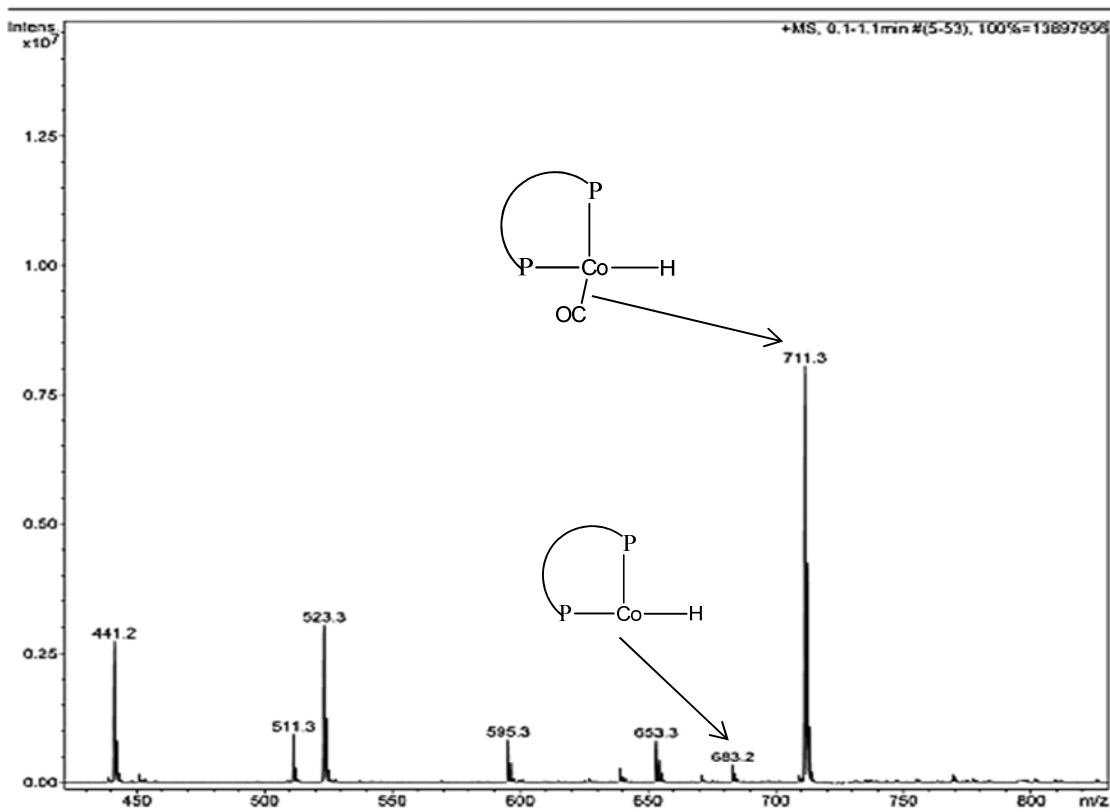
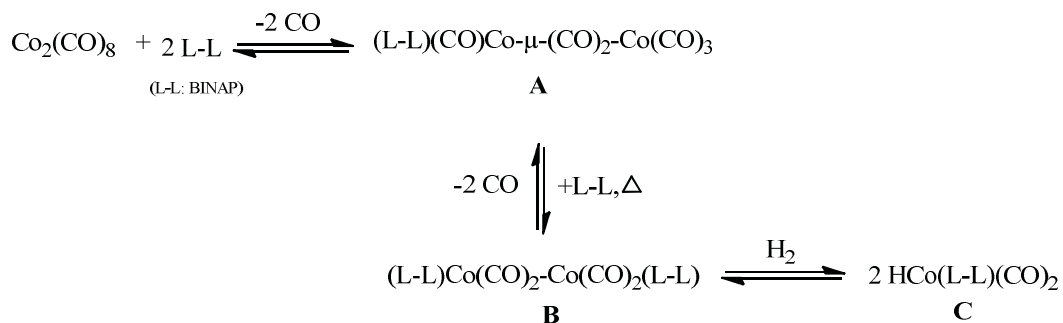


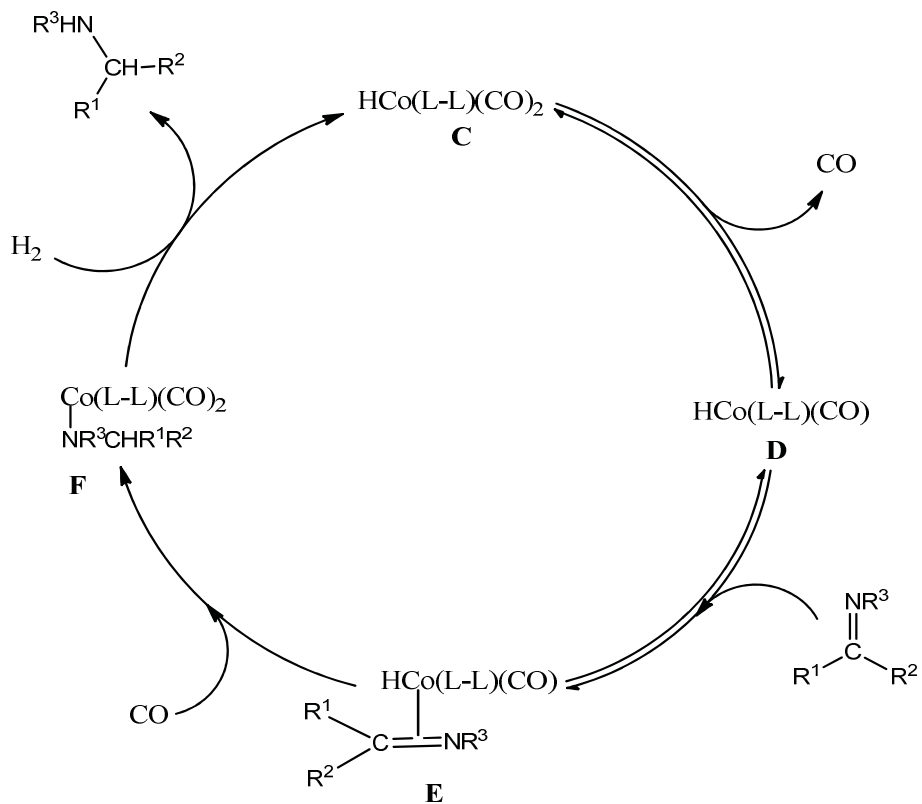
Figura 2.15. Espectro de ESI correspondiente al hidruro de cobalto D

El complejo **A** es un intermediario en la formación del dímero **B**, donde **A** solo interviene como un sustrato en la obtención de **B** y no como precursor de especies catalíticas en la reacción de hidrogenación como se demostró anteriormente (Ec. 5).



Esquema 2.22. Equilibrios encontrados para el sistema  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{CO}/\text{H}_2$

Considerando los resultados presentados anteriormente, se propone un ciclo catalítico para la reacción de hidrogenación con el sistemas  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  (Esquema 2.23).



Esquema 2.23. Ciclo catalítico propuesto

El primer intermediario observado es el complejo dinuclear de cobalto **B**, el cual sufre una ruptura homolítica promovida por el hidrógeno molecular que se encuentra en el seno de la reacción generando el hidruro de cobalto **C**. Este hidruro presentó la disociación de un ligante CO para dar la especie **D**, y generar un sitio vacante que permitirá la coordinación del sustrato imínico formando el complejo hidruro de cobalto-imina **E**, la primera etapa de hidrogenación involucra la inserción de la doble ligadura carbono-nitrógeno al hidruro metálico responsable de la enantiodiscriminación para dar la especie **F**,<sup>76</sup> dicha etapa de reacción está promovida por la coordinación concomitante de una molécula de CO. La regeneración de la especie activa **C** se da por metátesis sigma de H<sub>2</sub> con el intermediario **F** para dar finalmente la amina enriquecida enantioméricamente y el hidruro **C** que nuevamente se involucra en el ciclo catalítico.



## 2.9 Conclusiones

Se logró la optimización de las condiciones de reacción para la hidrogenación asimétrica de iminas catalizadas por el sistema  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  en presencia de  $\text{H}_2/\text{CO}$ , obteniéndose excelentes porcentajes de reacción y buenos excesos enantioméricos.

Se encontró que el sustituyente *metilo* presente en las diferentes posiciones de los derivados imínicos hidrogenados generó un efecto positivo en la obtención de buenos excesos enantioméricos, no obstante, al cambiar este sustituyente por grupos retiradores de densidad electrónica como  $\text{CF}_3$ ,  $\text{Cl}$  o  $\text{F}$  los *ee* disminuyen. Por otra parte, al cambiar la posición del sustituyente de *para* a *meta* u *orto* el efecto se vio representado en una drástica disminución de los *ee*, lo anterior está asociado al impedimento estérico generado.

La mezcla de isómeros geométricos *E/Z* presentes en las diferentes iminas hidrogenadas no afectó los excesos enantioméricos, ya que se encontraron excesos enantioméricos similares cuando se trabajó con iminas en las cuales solo existe el isómero *E*.

Con las diferentes reacciones llevadas a cabo entre  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y *rac*-BINAP se encontró el precursor catalítico a partir del cual se genera el hidruro de cobalto, siendo este un intermediario en la reacción de hidrogenación, lo que hizo posible proponer un ciclo catalítico.

## 2.10 Parte Experimental

Los reactivos utilizados en esta parte de la investigación son de disponibilidad comercial y se usaron sin previa purificación, todos los disolventes utilizados fueron tratados igual que en la parte experimental del capítulo 1. El revelado de las placas se llevó a cabo mediante exposición de irradiación UV con una lámpara de UV spectroline Cx-20 a dos longitudes de onda (254 y 365 nm), además las placas fueron reveladas utilizando como revelador una solución de vainillina. Los porcentajes de reacción fueron obtenidos a partir de los productos aislados. Para la purificación de los productos se empleó cromatografía en columna usando sílice (70/230, Merk). Los productos obtenidos fueron caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas. La espectroscopia de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  fue realizada principalmente en un equipo JEOL GX 300, empleando como disolvente deuterado  $\text{CDCl}_3$ . Los espectros de masas (EM) se realizaron en un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA a 70eV por el método de impacto electrónico (IE). Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo Nicolet FTIR- MAGNA 750 usando pastillas de KBr. Los puntos de fusión se obtuvieron por técnica capilar en un equipo MEL-TEMP II y no se realizaron las correcciones de los mismos. Los excesos enantioméricos fueron obtenidos por HPLC, utilizando una columna quiral Diacel Chiracel OD-H y hexano/isopropanol (9:1) como eluyente. Los datos de difracción de Rayos-X de cristal único fueron medidos en un difractorómetro de rayos X Bruker SMART APEX CCD a 298K, usando radiación monocromática de molibdeno  $\text{K}\alpha$  ( $k = 0.71073\text{\AA}$ ). Los análisis elementales se realizaron en un equipo EAI CE-440.

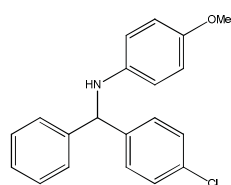
### 2.10.1 Hidrogenación asimétrica de iminas

En un tubo de Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno se adicionó 0.02 moles de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.04 moles de ligante quiral en 10 mL de THF seco. Se dejó agitar por 10 minutos, seguido se adicionó 1 mol de la imina correspondiente, dejándose agitar por 5 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor tipo Parr modelo 4712AD de 45 mL bajo atmósfera de nitrógeno. El reactor se presurizó a 450 psi con una mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono (1:3). Posteriormente fue sumergido en un baño de aceite previamente calentado a 120 °C con agitación constante por 15 horas. Al finalizar el tiempo la mezcla de gases fue liberada, y el disolvente fue evaporado a presión reducida, el producto crudo fue soportado en sílice para su purificación por columna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etilo (98:2).

## Prueba de gota de mercurio

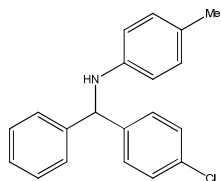
Para descartar la posibilidad de formación de nanopartículas de cobalto, se realizó la prueba de gota de mercurio. A las condiciones de reacción previamente descrita se agregó 3 gotas de mercurio elemental, obteniendo una disminución en el porcentaje de rendimiento del 4% para las aminas **63** y **76**.

### **N-4-Metoxifenil-1-(4-clorofenil)-1-fenil-metilamina 57**



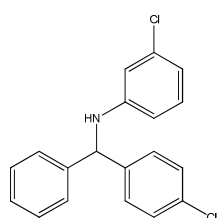
Aceite amarillo (99%), C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NOCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 3.73 (s, 3H), 4.00 (br, NH, 1H), 5.41 (s, 1H), 6.51-6.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.73-6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 55.8, 63.3, 114.8, 127.5, 127.7, 128.8, 128.9, 133.0, 141.4, 141.7, 142.9, 152.4. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3381 (N-H). EM *m/z*: 323 [M]<sup>+</sup> (20), 201 [M-122]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 83%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.33 (c 1.3, CHCl<sub>3</sub>), tr = 9.71 (mayor), tr = 10.63 (menor). Anal. Calc: C, 74.18, H, 5.60, N, 4.33. Encontrado: C, 74.31, H, 5.59, N, 4.37.

### **N-4-Metilfenil-1-(4-clorofenil)-1-fenil-metilamina 58**



Aceite amarillo (98%), C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.32 (s, 3H), 4.17 (br, 1H, NH), 5.53 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.38-7.41 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.6, 62.9, 113.8, 127.3, 127.7, 127.8, 128.9, 129.0, 129.8, 133.1, 141.7, 142.9, 145.0. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3411(N-H). EM *m/z*: 307 [M]<sup>+</sup> (35), 201 [M-106]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 82%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.03 (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.00 (mayor), tr = 3.75 (menor). Anal. Calc. C, 78.04, H, 5.89, N, 4.55. Encontrado: C, 80.04, H, 5.91, N, 4.59.

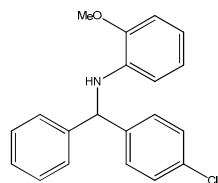
### **N-3-Clorofenil-1-(4-clorofenil)-1-fenil-metilamina 59**



Aceite amarillo (98%), C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NCl<sub>2</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 4.33 (br, 1H, NH), 5.43 (s, 1H), 6.39-6.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.67-6.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.99-7.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 62.4, 111.8, 113.5, 118.0, 127.5, 127.9, 128.7, 129.0, 130.2, 133.3, 134.9, 140.7, 141.9, 148.4. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3411(N-H).

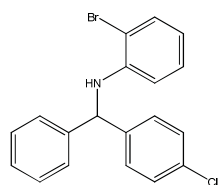
EM  $m/z$ : 327  $[M]^+$  (35), 201  $[M-126]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 4%,  $[\alpha]$  -1.14 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ), tr = 18.44 (mayor), tr = 22.02 (menor). Anal. Calc: C, 69.52, H, 4.61, N, 4.27. Encontrado: C, 71.02, H, 4.69, N, 4.29.

#### **N-2-Metoxifenil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 60**



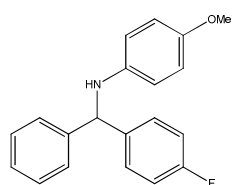
Aceite amarillo (98%),  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NClO}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.84 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.36-6.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.68-6.82 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 7H), 7.45-7.61 (m, 2H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.4, 62.4, 114.9, 117.3, 121.1, 127.6, 128.5, 128.7, 128.9, 128.94, 131.5, 139.0, 141.5, 142.7, 146.9. IR (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3392(N-H). EM  $m/z$ : 323  $[M]^+$  (35), 201  $[M-122]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 8%,  $[\alpha]_D^{20}$  -0.48 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ), tr = 4.88 (mayor), tr = 4.15 (menor). Anal. Calc: C, 78.18, H, 5.60, N, 4.33. Encontrado: C, 78.23, H, 5.63, N, 4.34.

#### **N-2-Bromofenil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 61**



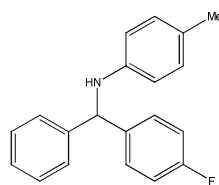
Aceite amarillo (99%),  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NBrCl}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.38 (br, 1H, NH), 5.41 (s, 1H), 6.59-6.63 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.67-6.69 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 7H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ,  $\delta$  ppm): 62.4, 116.1, 117.5, 118.0, 126.4, 127.5, 128.2, 128.7, 129.4, 130.2, 133.3, 134.9, 140.7, 141.9, 146.1. IR (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3411(N-H). EM  $m/z$ : 371  $[M]^+$  (35), 201  $[M-169]^+$  (60). Exceso enantiomérico: 1%,  $[\alpha]$  -0.14 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ), tr= 16.1 (mayor), tr = 18.1 (menor). Anal. Calcd: C, 61.23, H, 4.06, N, 3.76. Encontrado: C, 61.02, H, 4.12, N, 3.78.

#### **N-4-Metoxifenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 62**



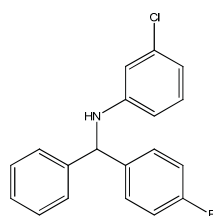
Aceite amarillo (97%),  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.71 (s, 3H), 5.37 (s, 1H), 6.50-6.53 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.25-7.51 (m, 9H). RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.8, 63.5, 114.0, 114.8, 115.3, 123.1, 128.6, 128.8, 128.9, 140.0, 141.3, 142.5, 152.6, 167.5. IR (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$ : 3383(N-H). EM  $m/z$ : 307  $[M]^+$  (55), 185  $[M-122]^+$  (100) Excesos enantioméricos: 70%,  $[\alpha]_D^{20}$  -0.97(c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ), tr = 9.82 (mayor), tr = 8.07 (menor). Anal. Calc: C, 78.15, H, 5.90, N, 4.56. Encontrado: C, 78.17, H, 5.90, N, 4.54.

### **N-4-Metilfenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 63**



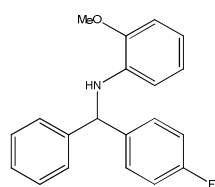
Sólido amarillo (96%);  $C_{20}H_{18}NF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.29 (s, 3H, H), 4.15 (s, 1H, N-H), 5.51 (s, 1H), 6.51 (d,  $J = 7.14$  Hz, 2H), 7.08 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 7.39-7.34 (m, 7H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 20.5, 62.7, 113.7, 115.5, 115.8, 127.1, 127.5, 127.6, 128.9, 129.0, 129.1, 129.8, 138.9, 143.1, 145.1, 160.5. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3409 (N-H). EM  $m/z$ : 291  $[M]^+$  (55), 185  $[M-106]^+$  (90). Excesos enantioméricos: 78%,  $[\alpha]_D^{20}$  -4.5 (c 3.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 5.83$  (mayor),  $tr = 4.38$  (menor). Anal. Calc: C, 82.45, H, 6.23, N, 4.81. Encontrado: C, 82.60, H, 6.24, N, 4.83.

### **N-3-Clorofenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 64**



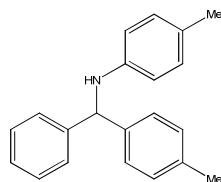
Aceite amarillo (94%),  $C_{19}H_{15}NClF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 4.29 (br, 1H, NH), 5.47 (s, 1H), 6.38-6.42 (m, 1H), 6.49-6.54 (t, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 3H), 7.25-7.38 (m, 7H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 62.2, 111.7, 113.4, 115.6, 115.9, 117.9, 127.4, 127.8, 129.0, 129.1, 129.4, 130.2, 130.5, 134.9, 138.0, 142.2, 148.2, 160.5. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3414 (N-H). EM  $m/z$ : 311  $[M]^+$  (35), 185  $[M-126]^+$  (60). Excesos enantioméricos: 4%,  $[\alpha]_D^{20}$  -2.47 (c 2.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 26.68$  (mayor),  $tr = 24.96$  (menor). Anal. Calc: C, 73.19, H, 4.85, N, 4.49. Encontrado: C, 74.02, H, 4.86, N, 4.47.

### **N-2-Metoxifenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 65**



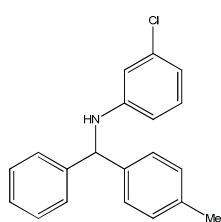
Aceite amarillo (98%),  $C_{20}H_{18}NFO$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.85 (s, 3H), 5.48 (s, 1H), 6.39 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.68-6.82 (m, 3H), 6.93-7.14 (m, 2H), 7.21-7.44 (m, 8H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.5, 62.4, 115.5, 115.7, 121.1, 127.5, 127.7, 128.8, 129.1, 129.2, 132.8, 138.5, 142.8, 147.0, 160.4. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3392 (N-H). MS  $m/z$ : 307  $[M]^+$  (45), 185  $[M-122]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 1%,  $[\alpha]_D^{20}$  -0.08 (c 1.2,  $CHCl_3$ ),  $tr = 4.88$  (mayor),  $tr = 4.15$  (menor). Anal. Calc: C, 78.15, H, 5.90, N, 4.53. Encontrado: C, 78.23, H, 5.63, N, 4.34.

#### **N-4-Metilfenil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 66**



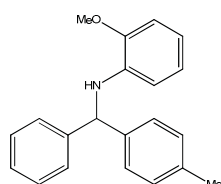
Aceite amarillo (98%),  $C_{21}H_{21}N$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.00 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.09-7.28 (m, 10H), 7.34 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.1, 23.4, 51.8, 62.4, 115.5, 121.1, 127.5, 128.8, 129.1, 129.2, 132.8, 138.5, 142.8, 147.0, 160.4. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3392(N-H). EM  $m/z$ : 287  $[M]^+$  (35), 181  $[M-106]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 82%,  $[\alpha]_D^{20}$  -2.48 (c 1.2,  $CHCl_3$ ),  $tr = 4.88$  (mayor),  $tr = 4.15$  (menor). Anal. Calc: C, 87.76, H, 7.36, N, 4.87. Encontrado: C, 88.23, H, 7.63, N, 4.34.

#### **N-3-Clorofenil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 67**



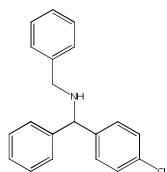
Aceite amarillo (95%),  $C_{20}H_{18}NCl$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.23 (s, 3H), 4.22 (br, 1H, NH), 5.35 (s, 1H), 6.28-6.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.54-6.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.87-6.93 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.02-7.23 (m, 9H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.1, 62.5, 111.6, 113.3, 117.5, 127.3, 127.5, 128.8, 129.5, 130.1, 134.8, 137.3, 139.4, 142.5, 148.4. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3410(N-H). EM  $m/z$ : 307  $[M]^+$  (91), 181  $[M-126]^+$  (100). Excesos enantiomérico: 91%,  $[\alpha]_D^{20}$  -2.50 (c 1.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 10.11$  (mayor),  $tr = 8.06$  (menor). Anal. Calc: C, 78.04, H, 5.89, N, 4.55. Encontrado: C, 78.22, H, 5.87, N, 4.57.

#### **N-2-Metoxifenil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 68**



Aceite amarillo (99%),  $C_{21}H_{21}NO$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 6.38-6.41 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.66-6.81 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 7H), 7.48-7.56 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 55.4, 62.4, 114.9, 117.3, 121.1, 127.6, 128.5, 128.7, 128.9, 128.94, 131.5, 139.0, 141.5, 142.7, 146.9. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3392(N-H). EM  $m/z$ : 303  $[M]^+$  (35), 181  $[M-122]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 83%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.62 (c 1.2,  $CHCl_3$ ),  $tr = 4.88$  (mayor),  $tr = 4.15$  (menor). Anal. Calc: C, 83.13, H, 6.98, N, 4.62. Encontrado: C, 84.23, H, 9.63, N, 4.34.

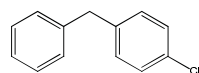
#### **N-Bencil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 69**



Sólido incoloro (95%),  $C_{20}H_{18}NCl$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.03 (s, 1H, NH, br), 3.82 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 14H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 51.9, 65.9, 127.2, 127.4, 128.3, 128.6, 128.8, 128.9, 132.8, 140.3, 142.6, 143.7. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3324(N-H). EM  $m/z$ : 307  $[M]^+$  (65), 230  $[M-77]^+$  (100).

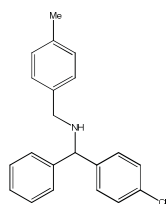
Exceso enantiomérico: 95%,  $[\alpha]_D^{20}$  -4.4 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 5.32(mayor), tr = 4.21 (menor). Anal. Calc: C, 78.64, H, 5.89, N, 4.55. Encontrado: C, 78.62, H, 5.89, N, 4.56.

### 1-Bencil-4-clorobenzene 69a



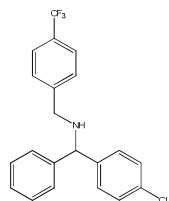
Aceite incoloro (5%), C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 3.96 (s, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.16-7.25 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 41.2, 126.3, 128.5, 128.8, 130.2, 131.9, 139.6, 140.5. EM *m/z*: 202 [M]<sup>+</sup> (90%).

### N-4-Metilbencil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 70



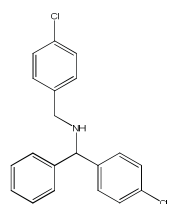
Aceite amarillo (94%), C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.84 (br, 1H, NH), 2.24 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 7.02-7.29 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.2, 51.5, 65.7, 127.3, 128.2, 128.7, 128.8, 129.2, 132.7, 136.7, 137.1, 142.5, 143.6. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3368 (N-H). E M *m/z*: 321 [M]<sup>+</sup> (35), 230 [M-91]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 99%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.22 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 4.20 (mayor), tr = 3.66 (menor). Anal. Calc: C, 78.37, H, 6.26, N, 4.35. Encontrado: C, 78.37, H, 6.28, N, 4.36.

### N-4-Trifluorometilbencil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 71



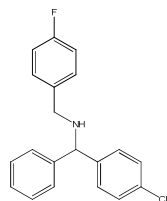
Aceite amarillo (92%), C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NF<sub>3</sub>Cl. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.74 (br, 1H, NH), 4.61 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.12-7.19 (m, 6H), 7.30-7.67 (m, 7H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 56.8, 56.9, 126.5, 127.2, 127.3, 127.5, 127.9, 128.4, 128.5, 128.9, 129.2, 129.4, 130.1, 130.3, 131.0, 132.2, 134.5, 136.1, 16.4, 139.2, 144.2, 178.2. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3368(N-H). EM *m/z*: 375 [M]<sup>+</sup> (35), 230 [M-145]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 35%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.02 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>) tr = 3.12 (mayor), tr = 3.66 (menor). Anal. Calc: C, 67.11, H, 4.56, N, 3.73. Encontrado: C, 68.37, H, 4.48, N, 3.66.

### N-4-Clorofenil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 72



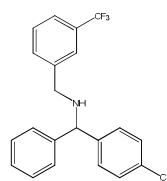
Aceite amarillo (95%), C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NCl<sub>2</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.89 (br, 1H, NH), 3.56 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05-7.37 (m, 11H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 50.6, 61.6, 114.2, 126.1, 127.6, 128.5, 126.4, 130.4, 131.5, 131.6, 134.8, 141.2, 156.2. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3358(NH). EM *m/z*: 341 [M]<sup>+</sup> (60), 230 [M-111]<sup>+</sup> (100). Enantiomeric excess: 1 %,  $[\alpha]_D^{20}$  -0.02 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr= 3.20 (mayor), tr= 3.4566 (menor). Anal. Calc: C, 70.18, H, 5.01, N, 4.09. Encontrado: C, 70.37, H, 5.28, N, 4.16.

### **N-4-Fluorobencil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 73**



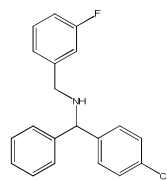
Aceite amarillo (96%), C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NCIF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.89 (br, 1H, NH), 3.58 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.01-7.42 (m, 11H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 49.6, 64.6, 113.9, 114.2, 126.1, 126.2, 127.6, 128.5, 128.5, 128.8, 130.4, 131.5, 131.6, 134.8, 141.2, 159.6. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3358(NH). MS *m/z*: 325 [M]<sup>+</sup> (99), 230 [M-95]<sup>+</sup> (50). Exceso enantiomérico: 12%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.42 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 4.70 (mayor), tr = 3.66 (menor). Anal. Calc: C, 73.73, H, 5.26, N, 4.30. Encontrado: C, 75.37, H, 6.28, N, 4.36.

### **N-3-Trifluorometilbencil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 74**



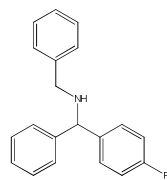
Aceite amarillo (93%), C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>NCIF<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.09 (br, 1H, NH), 3.88 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 7.37-7.73 (m, 13H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 50.2, 64.9, 122.8, 123.7, 126.1, 126.3, 127.5, 127.6, 127.7, 129.8, 130.4, 131.7, 140.1, 141.0, 142.1. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3326(NH). EM *m/z*: 375 [M]<sup>+</sup> (35), 230 [M-145]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 45%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.31 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.23 (mayor), tr = 5.76 (menor). Anal. Calc: C, 67.11, H, 4.56, N, 3.73. Encontrado: C, 67.09, H, 4.58, N, 3.75.

### **N-3-Fluorobencil-1-(4-clorofenil)-1-fenilmetilamina 75**



Aceite amarillo (95%), C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NFCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.89 (br, 1H, N-H), 3.60 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.80-6.86 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95-6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 51.2, 65.8, 113.8, 114.8, 123.7, 127.9, 127.4, 128.7, 129.8, 129.9, 131.5, 132.8, 142.2, 142.9, 143.3, 164.6. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3323(NH). EM *m/z*: 325 [M]<sup>+</sup> (15), 230 [M-95]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 36%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.86 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.13 (mayor), tr = 5.88(menor). Anal. Calc: C, 73.73, H, 5.26, N, 4.30. Encontrado: C, 73.76, H, 5.29, N, 4.27.

### **N-Bencil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 76**

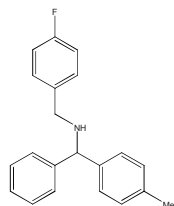


Sólido incoloro (96%), C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.12 (s, 1H, NH, br), 3.75 (s, 2H), 4.86 (s, 1H), 7.07-7.03 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 12H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 52.0, 65.9, 115.3, 115.6, 127.2, 127.4, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 129.1, 139.8, 140.4, 143.9, 163.7. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3323(NH). EM



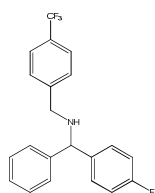
$m/z$ : 291  $[M]^+$  (65), 214  $[M-77]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 94%,  $[\alpha]_D^{20}$  -2.35 (c 1.2,  $CHCl_3$ ),  $tr = 5.64$  (mayor),  $tr = 4.135$  (menor). Anal. Calc: C, 82.45, H, 6.23, N, 4.81. Encontrado: C, 82.46, H, 6.23, N, 4.80.

#### **N-4-Fluorobencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 77**



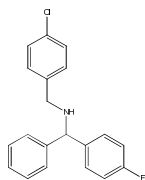
Aceite amarillo (96%),  $C_{21}H_{20}NF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.82 (s, 1H, NH, br), 2.24 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.85-6.91 (t,  $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.03-7.31 (m, 11H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.2, 51.5, 65.6, 115.2, 115.4, 127.2, 127.3, 128.2, 128.6, 128.9, 129.0, 129.2, 136.6, 137.2, 139.7, 143.8, 160.3, 163.5. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3399(NH). MS  $m/z$ : 305  $[M]^+$  (45), 210  $[M-95]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 99%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.48 (c 2.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 4.04$  (mayor),  $tr = 3.63$  (menor). Anal. Calc: C, 82.59, H, 6.60, N, 4.59. Encontrado: C, 82.62, H, 6.64, N, 4.63.

#### **N-4-Trifluorometilbencil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 78**



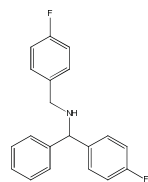
Aceite amarillo (93%),  $C_{21}H_{17}NF_4$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.09 (s, 1H, NH, br), 3.68 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.11-7.37 (m, 9H), 7.46-7.49 (d,  $J = 9.0$ Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 51.2, 65.8, 115.2, 115.6, 125.4, 127.2, 127.4, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 139.3, 143.4, 144.3, 163.6. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3325(NH). EM  $m/z$ : 359  $[M]^+$  (15), 214  $[M-145]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 36%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.58 (c 1.2,  $CHCl_3$ ),  $tr = 5.09$  (mayor),  $tr = 4.08$  (menor). Anal. Calc. C, 70.19, H, 4.77, N, 3.90. Encontrado: C, 70.21, H, 4.79, N, 3.92.

#### **N-4-Clorofenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 79**



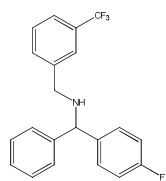
Aceite amarillo (94%),  $C_{20}H_{17}NCIF$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 3.01 (s, 1H, NH, br), 3.61 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.90 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.00-7.45 (m, 11H), 7.59-7.82 (m, 1H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 50.9, 65.6, 115.2, 115.5, 127.5, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.5, 129.6, 129.9, 132.7, 137.5, 143.3, 160.3, 136.7. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3368(NH). MS  $m/z$ : 325  $[M]^+$  (99%). Excesos enantiomérico: 6%,  $[\alpha]_D^{20}$  -0.22 (c 2.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 4.20$  (mayor),  $tr = 3.66$  (menor). Anal. Calc: C, 73.73 H, 5.26, N, 4.30. Encontrado: C, 73.37, H, 5.28, N, 4.46.

### **N-4-Fluorofenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 80**



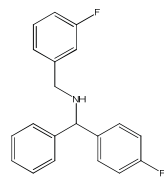
Aceite amarillo (95%),  $C_{20}H_{17}NF_2$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.07 (s, 1H, NH, br), 3.59 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.90 (dd,  $J = 14.7, 8.2$  Hz, 4H), 7.12-7.31 (m, 8H), 7.63-7.79 (m, 1H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 51.0, 65.7, 115.1, 115.2, 115.3, 115.5, 127.2, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.6, 129.7, 129.9, 132.6, 135.9, 139.0, 143.6, 160.3. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3368 (NH). MS  $m/z$ : 309  $[M]^+$  (60), 214  $[M-95]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 6%,  $[\alpha]_D^{20} -0.02$  (c 2.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 4.20$  (mayor),  $tr = 3.66$  (menor). Anal. Calc: C, 77.65, H, 5.54, N, 4.53. Encontrado: C, 78.37, H, 5.28, N, 4.36.

### **N-3-Trifluorometilbencil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 82**



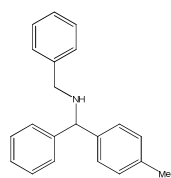
Aceite amarillo (95%),  $C_{21}H_{17}NF_4$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.90 (s, 1H, NH, br), 3.68 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.87-6.92 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.11-7.43 (m, 10H), 7.49 (s, 1H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 50.3, 64.8, 114.1, 114.5, 122.8, 123.8, 126.1, 126.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 130.4, 138.2, 140.6, 142.3, 162.5. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3325(NH). EM  $m/z$ : 359  $[M]^+$  (45), 214  $[M-145]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 58%,  $[\alpha]_D^{20} -2.4$  (c 1.5,  $CHCl_3$ ),  $tr = 6.34$  (mayor),  $tr = 4.55$  (menor). Anal. Calc: C, 70.19, H, 4.77, N, 3.90. Encontrado: C, 70.20, H, 4.74, N, 4.74.

### **N-3-Fluorofenil-1-(4-fluorofenil)-1-fenilmetilamina 83**



Aceite amarillo (97%),  $C_{20}H_{17}NF_2$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.88 (s, 1H, NH, br), 3.57 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 6.72-7.49 (m, 12H), 7.58-7.75 (m, 1H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 51.3, 65.8, 114.8, 115.1, 115.5, 123.7, 128.4, 128.7, 128.9, 129.0, 129.9, 132.7, 139.6, 143.1, 143.6, 161.4. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3323(NH). MS  $m/z$ : 309  $[M]^+$  (60), 214  $[M-95]^+$  (100). Excesos enantioméricos: 17%,  $[\alpha]_D^{20} -0.86$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ),  $tr = 6.13$  (mayor),  $tr = 5.88$  (menor). Anal. Calc: C, 73.65, H, 5.54, N, 4.53. Encontrado: C, 73.76, H, 5.29, N, 4.57.

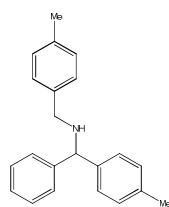
### **N-Bencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 84**



Aceite incoloro (98%),  $C_{21}H_{21}N$ . RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 2.02 (s, 1H, NH, br), 2.38 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 7.28-7.49 (m, 14H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 21.2, 51.9, 66.2, 127.0, 127.1, 127.43, 127.48, 128.3, 128.5, 128.6, 129.3, 136.7, 140.4, 141.0, 144.1. IR (KBr)/ $cm^{-1}$ : 3323(NH). EM  $m/z$ : 287  $[M]^+$  (5),

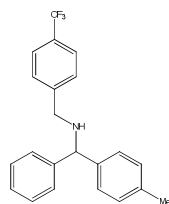
210 [M-77]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 73%,  $[\alpha]_D^{20}$  -0.43 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>), tr = 4.98 (mayor), tr = 4.23 (menor). Anal. Calc: C, 87.76, H, 7.36, N, 4.87. Encontrado: C, 87.79, H, 7.37, N, 4.86.

#### N-4-Metilbencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 85



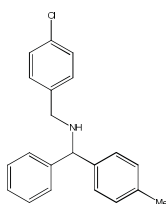
Aceite amarillo (96%), C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.99 (s, 1H, NH, br), 2.21 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 7.01-7.24 (m, 11H), 7.32-7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.13, 21.19, 51.5, 66.0, 127.0, 127.34, 127.39, 128.2, 128.5, 129.1, 129.2, 136.5, 136.6, 137.2, 140.9, 144.1. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3323(NH). EM *m/z*: 301 [M]<sup>+</sup> (35), 210 [M-91]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 96%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.23 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 5.74 (mayor), tr = 4.29 (menor). Anal. Calc: C, 87.66, H, 7.69, N, 4.65. Encontrado: C, 88.01, H, 7.72, N, 4.69.

#### N-4-Trifluorofenil-bencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 86



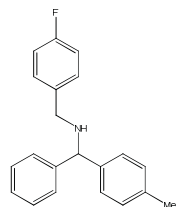
Aceite amarillo (94%), C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NF<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.0 (s, 1H, NH, br), 2.21 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0Hz, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.19-7.23 (m, 4H), 7.31-7.37 (m, 4H), 7.47-7.49 (d, *J* = 6.0Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.1, 51.2, 66.1, 122.5, 125.3, 125.4, 126.1, 127.2, 127.3, 128.6, 129.0, 129.3, 136.9, 140.6, 143.7, 144.5. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3323(NH). EM *m/z*: 355 [M]<sup>+</sup> (70), 210 [M-145]<sup>+</sup> (100). Excesos enantioméricos: 44%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.7 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.08 (mayor), tr = 4.18 (menor). Anal. Calc: C, 74.35, H, 5.67, N, 3.94. Encontrado: C, 74.36, H, 5.69, N, 3.99.

#### N-4-Clorobencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 87



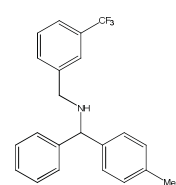
Aceite amarillo (97%), C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.12 (s, 1H, NH, br), 2.20 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 6.99-7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07-7.21 (m, 9H), 7.29-7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.1, 51.0, 66.1, 127.1, 127.3, 127.4, 128.5, 128.6, 129.3, 129.6, 132.6, 136.8, 138.9, 140.7, 143.9. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3321(NH). EM *m/z*: 321 [M]<sup>+</sup> (40), 210 [M-111]<sup>+</sup> (90). Excesos enantioméricos: 41%,  $[\alpha]_D^{20}$  -1.09(c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 5.71 (mayor), tr = 4.31 (menor). Anal. Calc: C, 78.37, H, 6.26, N, 4.35. Encontrado: C, 78.40, H, 6.29, N, 4.36.

### **N-4-Fluorobencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 88**



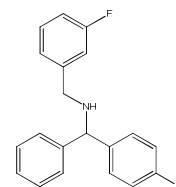
Aceite amarillo (96%), C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.16 (s, 1H, NH, br), 2.46 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.327.52 (m, 8H), 7.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.2, 51.2, 66.2, 115.3, 115.4, 127.1, 127.4, 127.5, 128.6, 129.4, 129.7, 129.8, 136.8, 141.0, 144.2, 160.4, 163.6. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3321(NH). MS *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (35), 210 [M-95]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 3%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.09(c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 4.41 (mayor), tr = 4.11 (menor). Anal. Calc: C, 82.59, H, 6.60, N, 4.59. Encontrado: C, 80.12, H, 6.39, N, 4.52.

### **N-3-Trifluorometilbencil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 89**



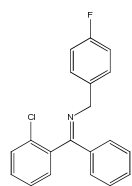
Aceite amarillo (93%), C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NF<sub>3</sub>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.06 (s, 1H, NH, br), 2.21 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 7.02-7.04 (d, *J* = 6.0Hz, 2H), 7.10-7.23 (m, 5H), 7.32-7.50 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.1, 51.4, 66.3, 122.4, 123.8, 124.9, 127.1, 127.2, 127.26, 128.6, 128.8, 129.3, 130.9, 131.6, 136.9, 140.5, 141.3, 143.7. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3322(NH). EM *m/z*: 355 [M]<sup>+</sup> (60), 210 [M-145]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 72%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.67 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.02 (mayor), tr = 4.17 (menor). Anal. Calc: C, 74.35, H, 5.67, N, 3.94. Encontrado: C, 74.35, H, 5.68, N, 3.95.

### **N-3-Fluorofenil-1-(4-metilfenil)-1-fenilmetilamina 90**



Aceite amarillo (97%), C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.08 (s, 1H, NH, br), 2.45 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22-7.48 (m, 10H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.2, 51.2, 66.2, 115.3, 115.4, 127.1, 127.4, 127.5, 128.6, 129.4, 129.7, 129.8, 136.8, 141.0, 144.2, 160.4, 163.6. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3321(NH). EM *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (40), 210 [M-95]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 15%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.39(c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 5.71 (mayor), tr = 4.31 (menor). Anal. Calc: C, 82.59, H, 6.60, N, 4.59. Encontrado: C, 82.23, H, 6.68, N, 4.71.

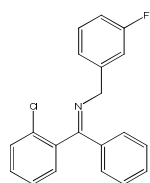
### **E-N-[(2-Clorofenil)(fenil)metilen]-4-fluorobencilamina 91**



Sólido incoloro (96%), C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NCIF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 4.52 (dd, *J* = 47.7, 15.8 Hz, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 7.22-7.48 (m, 5H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.31-7.64 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 56.7, 115.0, 115.2, 127.9, 128.0, 128.3, 128.6, 129.3, 129.6, 129.9, 130.0, 130.1, 130.4, 131.9, 133.7,

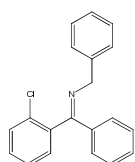
135.9, 138.2, 160.1, 136.4, 136.7. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1603 (N=C). EM *m/z*: 323 [M]<sup>+</sup> (30), 146 [M-77]<sup>+</sup> (100).

#### ***E-N*-[(2-Clorofenil)(fenil)metilen]-3-fluorobencilamina 92**



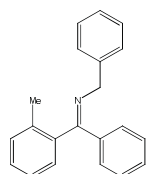
Aceite amarillo (92%), C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>NCIF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 4.72 (dd, *J* = 48.8, 16.5 Hz, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.20-7.77 (m, 8H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.96-8.03 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 56.9, 113.4, 113-7, 123.5, 127.4, 128.2, 128.5, 128.8, 129.1, 130.4, 130.7, 131.9, 135.9, 138.4, 166.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1612 (N=C). EM *m/z*: 323 [M]<sup>+</sup> (30%).

#### ***E-N*-[(2-Clorofenil)(fenil)metilen]encilamina 93**



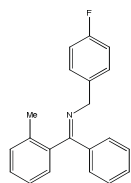
Aceite amarillo (98%), C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 4.71 (dd, *J* = 47.5, 15.5 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 8H), 7.64-7.67 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 57.8, 123.1, 123.4, 125.7, 126.1, 128.1, 128.3, 128.6, 128.7, 131.1, 135.2, 138.4, 141.2, 168.4. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1608 (N=C). EM *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (55%).

#### ***E-N*-[(2-Metilfenil)(fenil)metilen]encilamina 94**



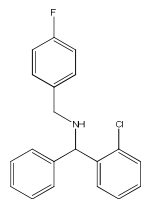
Aceite amarillo (98%), C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.20 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.28-7.61 (m, 14H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.5, 57.3, 126.1, 126.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 130.2, 131.2, 133.5, 135.2, 138.9, 140.6, 162.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1603 (N=C). EM *m/z*: 285 [M]<sup>+</sup> (80%).

#### ***E-N*-[(2-Metilfenil)(fenil)metilen]-4-fluorobencilamina 95**



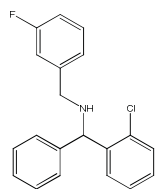
Aceite amarillo (95%), C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.97 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.83-6.99 (m, 3H), 7.15-7.33 (m, 7H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.4, 56.5, 114.9, 115.2, 126.1, 127.3, 128.0, 128.5, 128.6, 129.2, 129.3, 130.3, 130.4, 169.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1605 (N=C). EM *m/z*: 303 [M]<sup>+</sup> (40%).

#### **N-4-Fluorofenil-1-(2-clorofenil)-1-fenilmetilamina 97**



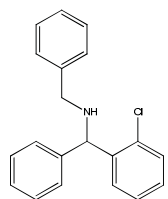
Aceite amarillo (93%), C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NCIF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.71 (s, 1H, NH, br), 3.60 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.00-7.25 (m, 8H), 7.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 51.4, 62.3, 115.0, 115.3, 127.2, 127.3, 127.8, 128.3, 128.5, 128.7, 129.7, 129.8, 133.7, 136.0, 140.8, 142.3, 160.4, 163.4. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3350(NH). MS *m/z*: 325 [M]<sup>+</sup> (10), 230 [M-95]<sup>+</sup> (100). Excesos enantiomérico: 12%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.12 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.21 (mayor), tr = 5.66 (menor). Anal. Calc: C, 73.73 H, 5.26, N, 4.30. Encontrado: C, 73.47, H, 5.19, N, 4.35.

#### **N-3-Fluorofenil-1-(2-clorofenil)-1-fenilmetilamina 98**



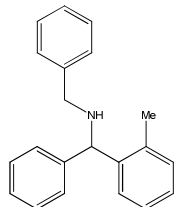
Aceite amarillo (95%), C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NCIF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.76 (s, 1H, NH, br), 3.64 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93-7.29 (m, 9H), 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 51.6, 62.3, 113.7, 114.0, 114.8, 115.1, 123.7, 127.2, 127.3, 127.8, 128.3, 128.5, 128.7, 129.7, 129.9, 133.7, 140.7, 144.2, 142.9, 143.0, 161.4. IR (KBr)/cm<sup>-1</sup>: 3345(NH). MS *m/z*: 325 [M]<sup>+</sup> (99%). Excesos enantiomérico: 37%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.22 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.21 (mayor), tr = 5.66 (menor). Anal. Calc: C, 73.73 H, 5.26, N, 4.30. Encontrado: C, 73.47, H, 5.19, N, 4.35.

#### **N-Bencil-1-(2-clorofenil)-1-fenilmetilamina 99**



Aceite amarillo (95%), C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NCl. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.66 (s, 1H, NH, br), 3.61 (s, 2H), 5.21 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.93-7.22 (m, 10H), 7.31 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 50.1, 61.2, 115.1, 125.7, 128.8, 128.9, 129.2, 129.5, 129.9, 133.7, 140.7, 144.2, 145.2, 143.0, 165.1. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3351(NH). MS *m/z*: 307 [M]<sup>+</sup> (80), 230 [M-77]<sup>+</sup> (100). Excesos enantiomérico: 95%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.61 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 8.21 (mayor), tr = 7.12 (menor). Anal. Calc: C, 78.04 H, 5.89, N, 4.55. Encontrado: C, 78.14, H, 5.92, N, 4.61.

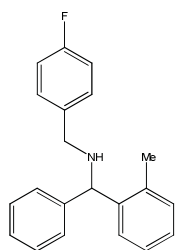
#### **N-Bencil-1-(2-metilfenil)-1-fenilmetilamina 100**



Aceite amarillo (93%), C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.97 (s, 1H, NH, br), 2.38 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 7.20-7.70 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.6, 52.2, 62.2, 126.3, 126.9, 126.95, 127.1, 127.2, 128.2, 128.3, 125.5, 128.57, 130.6, 136.0, 140.6, 141.5,

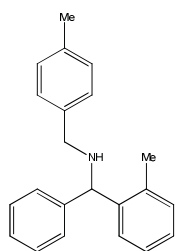
143.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3345(NH). MS *m/z*: 287 [M]<sup>+</sup> (90%). Excesos enantiomérico: 73%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.02 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 4.58 (mayor), tr = 3.45 (menor). Anal. Calc: C, 87.76 H, 7.36, N, 4.87. Encontrado: C, 88.2, H, 750, N, 5.01.

#### ***N*-4-Fluorobencil-1-(2-metilfenil)-1-fenilmetilamina 101**



Aceite amarillo (94%), C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.68 (s, 1H, NH, br), 2.11 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.88 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96-7.29 (m, 10H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.6, 51.3, 62.1, 115.0, 115.3, 126.3, 126.7, 126.9, 127.1, 128.1, 128.5, 129.7, 129.8, 130.6, 136.1, 136.3, 141.3, 143.0, 160.4, 163.4. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3358(NH). MS *m/z*: 305 [M]<sup>+</sup> (20), 210 [M-95]<sup>+</sup> (100). Excesos enantiomérico: 20%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.74 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 5.12 (mayor), tr = 6.32 (menor). Anal. Calc: C, 82.59 H, 6.60, N, 4.59. Encontrado: C, 82.1, H, 6.70, N, 4.78.

#### ***N*-4-Metilbencil-1-(2-metilfenil)-1-fenilmetilamina 102**



Aceite amarillo (94%), C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NF. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.68 (s, 1H, NH, br), 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.49-3.80 (m, 2H), 4.95 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.96-7.29 (m, 8H), 7.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.6, 21.5, 53.1, 61.9, 126.7, 127.2, 127.9, 128.1, 129.7, 130.6, 136.3, 141.3, 143.0, 163.4. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3358(NH). MS *m/z*: 301 [M]<sup>+</sup> (45), 210 [M-91]<sup>+</sup> (100). Excesos enantiomérico: 96%, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -2.31 (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 4.25 (mayor), tr = 5.06 (menor). Anal. Calc: C, 87.66 H, 7.69, N, 4.65. Encontrado: C, 87.5, H, 7.70, N, 4.82.



## Referencias

- (1) Jessop, P. G.; Morris, R. H. *Coor. Chem. Rev.* **1992**, *121*, 155.
- (2) Amouri, H.; Gruselle, M.; Woollins, D.; Atwood, D. A.; Crabtree, R. H.; Mayer, G. *Chirality in Transition Metal Chemistry: Molecules, Supramolecular Assemblies and Materials*; Wiley, 2008.
- (3) Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385.
- (4) Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 567.
- (5) Anderson, N. G. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 800.
- (6) Hanessian, S. *Pure. Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189.
- (7) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis.: Targets, Strategies, Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH, 1996.
- (8) Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. *Asymmetric synthesis*; Blackie Academic & Professional, 1992.
- (9) Nogradi, M. *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*; Wiley, 2008.
- (10) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of asymmetric synthesis*; Elsevier Science & Technology Books, 2012.
- (11) Trost, B. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- (12) Carreno, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.
- (13) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.
- (14) Kunz, H.; Rück, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 336.
- (15) Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137.
- (16) Gotor, V.; Alfonso, I.; García-Urdiales, E. *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*; Wiley, 2008.
- (17) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis: Supplement 1*; Springer, 2004.
- (18) Mikami, K.; Lautens, M. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*; Wiley, 2007.
- (19) Berkessel, A.; Gröger, H.; MacMillan, D. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley, 2006.
- (20) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.
- (21) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- (22) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- (23) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.



- (24) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- (25) Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* **2000**, *78*, 55.
- (26) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- (27) Boyle, P. H.; Keating, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, *0*, 375.
- (28) Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, *0*, 6.
- (29) Botteghi, C. B., M.; Benedetti E.; Matteoli, U. *Chimia* **1975**, *29*, 258.
- (30) Langlois, N.; Dang, T.-P.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4865.
- (31) Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B.; Szalontai, G.; Párkányi, L.; Fülöp, V. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *370*, 263.
- (32) Amrani, Y.; Lecomte, L.; Sinou, D.; Bakos, J.; Toth, I.; Heil, B. *Organometallics* **1989**, *8*, 542.
- (33) Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.
- (34) Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.
- (35) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Tararov, V.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067.
- (36) Schnider, P.; Koch, G.; Prétôt, R.; Wang, G.; Bohnen, F. M.; Krüger, C.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887.
- (37) Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem* **2003**, *68*, 4120.
- (38) Jiang, X.-b.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L.; Duchateau, A. L. L.; Andrien, J. G. O.; Boogers, J. A. F.; de Vries, J. G. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 1503.
- (39) Trifonova, A.; Diesen, J. S.; Chapman, C. J.; Andersson, P. G. *Organic Lett.* **2004**, *6*, 3825.
- (40) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916.
- (41) Cobley, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195.
- (42) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472.
- (43) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562.
- (44) Verdager, X.; Lange, U. E. W.; Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6784.
- (45) Sugi, K. D. N., T.; Yamada, T.; Mukaiyama. *Chem. Lett.* **1997**, *35*, 493.
- (46) Lipshutz, B. H.; Shimizu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2228.
- (47) Leung, P. C.; Coppens, P. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1983**, *39*, 535.

- (48) Bor, G.; Dietler, U. K.; Noack, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1976**, 0, 914.
- (49) Roelen, O. *Ger. Pat. No. 849,548* **1938**, *Chem. Zentr.* .
- (50) Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Rasch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2144.
- (51) Hebrard, F. d. r.; Kalck, P. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4272.
- (52) Wender, I.; Sternberg, H. W.; Orchin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3041.
- (53) Heck, R. F.; Breslow, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4023.
- (54) Alemdaroğlu, N.; Penninger, J. M.; Oltay, E. *Monatsh. Chem.* **1976**, 107, 1153.
- (55) Bor, G.; Fachinetti, G.; Hoff, C. D.; Palyi, G.; Zucchi, C.; Ungváry, F.; Tannenbaum, R. *Inor. Chim. Acta* **2003**, 353, 168.
- (56) Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A: Inorganic, Physical, Theoretical* **1968**, 0, 3133.
- (57) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7033.
- (58) Breit, B.; Seiche, W. *Synthesis* **2001**, 2001, 0001.
- (59) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 0, 977.
- (60) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 797.
- (61) Jacob, J.; Jones, W. D. *J. Org. Chem* **2003**, 68, 3563.
- (62) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Wiley, 2010.
- (63) Blaser, H. U.; Federsel, H. J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*; Wiley, 2011.
- (64) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun. (London)* **1968**, 0, 1445.
- (65) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley, 2003.
- (66) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974.
- (67) Cabrera, A.; Sharma, P.; Arias, J. L.; Velasco, J. L.; Pérez-Flores, J.; Gómez, R. M. a. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2004**, 212, 19.
- (68) Blessley, G.; Holden, P.; Walker, M.; Brown, J. M.; Gouverneur, V. *Organic Lett.* **2012**, 14, 2754.
- (69) Zhang, Y.; Feng, M.-T.; Lu, J.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2266.
- (70) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Geerdink, D.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2789.

- (71) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.
- (72) Nguyen, T. B.; Bousserouel, H.; Wang, Q.; Guéritte, F. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 257.
- (73) Gibson, S. E.; Lewis, S. E.; Loch, J. A.; Steed, J. W.; Tozer, M. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 5382.
- (74) van Boven, M.; Alemdaroglu, N. H.; Penninger, J. M. L. *Product R&D* **1975**, *14*, 259.
- (75) Gibson, S. E.; Kaufmann, K. A. C.; Haycock, P. R.; White, A. J. P.; Hardick, D. J.; Tozer, M. J. *Organometallics* **2007**, *26*, 1578.
- (76) Wu, X. F.; Schranck, J.; Neumann, H.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3702.



## CAPÍTULO III

# HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA DE $\beta$ -ENAMINO ÉSTERES CATALIZADA POR EL SISTEMA $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}/\text{PPh}_3$

*En este capítulo se describe la hidrogenación asimétrica de  $\beta$ -enamino ésteres catalizada por  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  y ligantes fosfínicos. Se logró obtener amplificación de la enantioselectividad al utilizar una mezcla de ligantes tanto quirales como no quirales.*

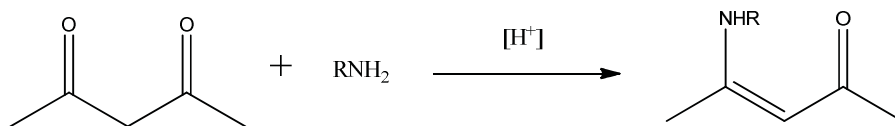
### 3.1 Introducción

Al igual que las aminas quirales provenientes de iminas, los derivados nitrogenados quirales a partir de enaminas son una clase muy importante de compuestos orgánicos, los cuales pueden ser usados como auxiliares quirales, o como intermediarios en la síntesis de una variedad de compuestos biológicamente activos. En este contexto, la obtención de  $\beta$ -amino ésteres quirales o sus derivados ha llamado la atención debido a su utilidad para la construcción de antibióticos, péptidos y  $\beta$ -aminoácidos. Por estas razones se han desarrollado diferentes métodos sintéticos para la obtención de estos sustratos. Siendo la hidrogenación enantioselectiva catalizada por metales de transición una herramienta útil para la preparación de estos  $\beta$ -amino ésteres, ya que esta reacción es más sencilla que una resolución racémica o el uso estequiométrico de auxiliares quirales. A pesar de las ventajas presentadas por la hidrogenación catalítica utilizando metales de transición son pocos los ejemplos encontrados para esta reacción en su versión quiral, donde el rodio y el iridio son los metales más utilizados. La dificultad que presentan estos sustratos para su hidrogenación es la conjugación de la doble ligadura a reducir, es por esto que se hace necesario el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos capaces de hidrogenar esta doble ligadura eficientemente. Dado los buenos resultados obtenidos en la hidrogenación asimétrica de iminas por medio del uso de  $[\text{Co}(\text{CO})_2/(\text{R})\text{-BINAP}]_2$  (Capítulo II) se buscó implementar este sistema en la hidrogenación asimétrica de la doble ligaduras carbono-carbono presente en los  $\beta$ -enamino ésteres. Por consiguiente, en este capítulo se realiza la hidrogenación enantioselectiva de  $\beta$ -enamino ésteres usando  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  como precursor catalítico en presencia de un ligante quiral bidentado como el (*R*)-BINAP y uno monodentado no quiral como la  $\text{PPh}_3$ , para la obtención de  $\beta$ -amino ésteres enriquecidos enantioméricamente.

## 3.2 Antecedentes

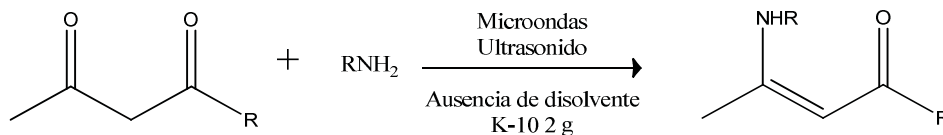
### 3.2.1 Aspectos generales de los $\beta$ -enamino ésteres

Los  $\beta$ -enamino ésteres se han convertido en bloques de construcción muy atractivos en química sintética, principalmente para la síntesis de heterociclos como pirazoles, oxazoles, quinolinas, dibenzodiazepinas y piridinolinas.<sup>1,2</sup> Asimismo, estos sustratos se han usado en síntesis de antibacteriales,<sup>3</sup> antiinflamatorios,<sup>4</sup> anticonvulsivos<sup>5</sup> y antitumorales.<sup>6</sup> La versatilidad de los  $\beta$ -enamino ésteres se debe en gran parte a que pueden sufrir ataques tanto nucleofílicos como electrofílicos. Debido a la relevancia presentada, se han desarrollado diferentes metodologías para la síntesis de este tipo de enaminas. De manera general las enaminas o enamionas son sintetizadas a partir de un compuesto dicarbonílico por la condensación directa con una amina primaria o secundaria bajo condiciones de reflujo en disolventes aromáticos con removimiento azeotrópico de agua.<sup>7</sup> Sin embargo, hay diferentes metodologías las cuales reducen el tiempo de reacción e incrementan el rendimiento, siendo procesos eficientes y rutas más limpias para la obtención de enamionas. Las primeras síntesis se llevaron a cabo utilizando trampas de Dean-Stark para eliminar el agua en la reacción, las enaminas también se pueden obtener en líquidos iónicos.<sup>8</sup> Por otra parte ácidos de Brønsted como HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>9</sup> ácido acético<sup>10</sup> y ácido *p*-toluen sulfónico pueden ser utilizados como catalizadores en esta reacción (Esquema 3.1).



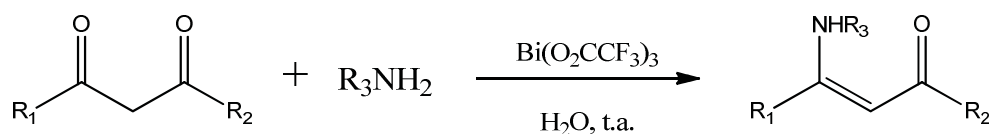
Esquema 3.1. Síntesis de enaminas en medio ácido

De manera similar se ha utilizado sílice,<sup>11</sup> alúmina,<sup>12</sup> montmorillonita K-10 y arcillas naturales<sup>13</sup> para este tipo de reacciones (Esquema 3.2), donde en algunos casos son irradiadas con microondas<sup>10</sup> o promovidas por ultrasonido, también es posible llevar a cabo la síntesis de enaminas en ausencia de disolvente y de catalizador irradiando los reactivos con microondas.<sup>11</sup>



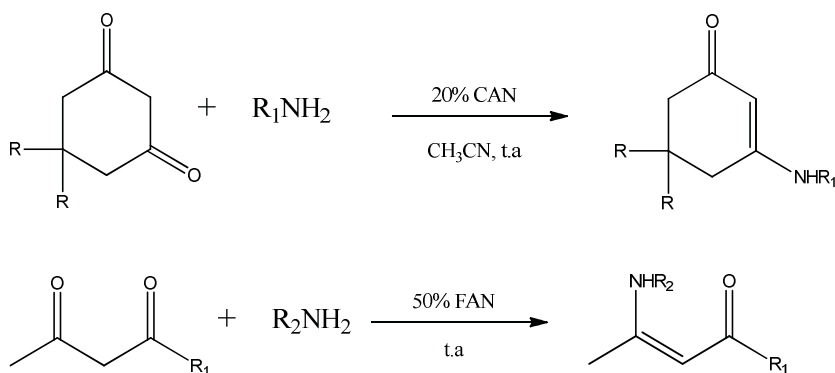
Esquema 3.2. Síntesis de enamino ésteres utilizando montmorillonita K-10

Recientemente los ácidos de Lewis han presentado un alto potencial para catalizar este tipo de procesos, exhibiendo buena selectividad bajo condiciones suaves de reacción. Por ejemplo  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ <sup>14</sup> y  $\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3$ <sup>15</sup> pueden catalizar esta reacción en agua como disolvente.



**Esquema 3.3.** Síntesis de enaminonas usando  $\text{Bi}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3$  como catalizador

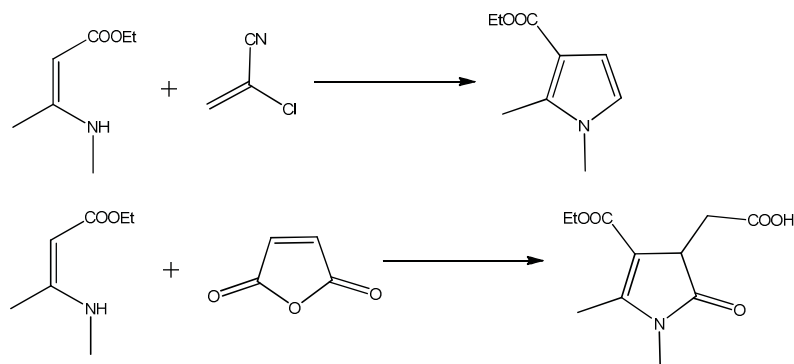
Asimismo, otros ácidos de Lewis como  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{LaCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , han sido utilizados como catalizadores en presencia de disolventes tales como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$ , o eventualmente ausencia de los mismos. De igual forma se han utilizado compuestos inorgánicos como el nitrato cérico amoniacal (CAN) en acetonitrilo como disolvente,<sup>16</sup> especies de paladio(0) en cantidades catalíticas y nitrato férrico amoniacal (FAN) en ausencia de disolvente.<sup>17</sup>



**Esquema 3.4.** Síntesis de enaminas catalizadas por FAN y CAN

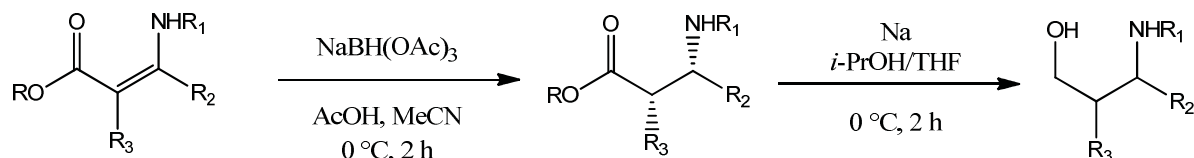
### 3.2.2 Aplicación general de los enamino ésteres

Jakobsen y *col.*<sup>18</sup> describieron la condensación tipo Michael de enamino ésteres con  $\alpha$ -cloroacrilonitrilos electrofílicos obteniendo derivados pirrólicos. Por otra parte Bean utilizó anhídrido maleico obteniendo pirrolinonas<sup>19</sup> (Esquema 3.5).



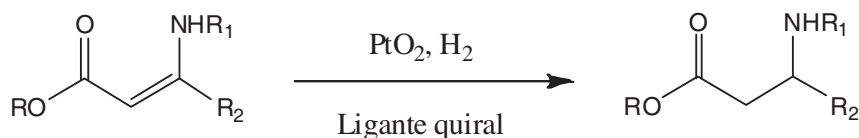
**Esquema 3.5.** Síntesis de heterociclos utilizando enamino ésteres

Asimismo, la obtención de  $\beta$ -aminoácidos es posible a partir de este tipo de precursores, Cimarelli y col. describieron la síntesis de  $\beta$ -amino ésteres enantioméricamente enriquecidos por medio de la reducción del doble enlace carbono-carbono, utilizando como fuente de hidruros el triacetoxiborohidruro de sodio en medio ácido, los excesos enantioméricos fueron posibles gracias a la existencia de un carbono quiral en la posición  $\alpha$  al nitrógeno en el  $\beta$ -amino éster, el cual dirige el ataque por interacción estérica.<sup>20</sup> Una utilidad extra en estos ésteres es la posibilidad de ser reducidos directamente a  $\gamma$ -amino alcoholes en presencia de sodio y una mezcla de isopropanol/tetrahidrofurano (Esquema 3.6).



**Esquema 3.6.** Obtención de  $\gamma$ -amino alcoholes

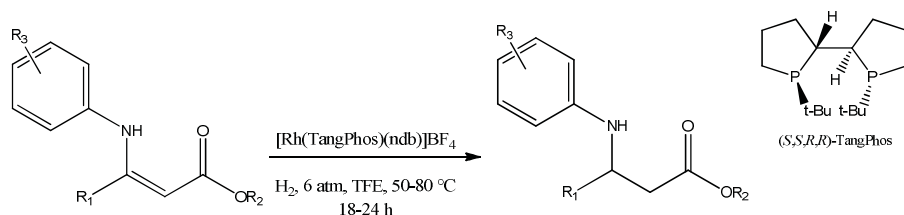
Por otra parte, Potin y col.<sup>21</sup> se apoyaron en metales de transición para lograr la reducción diastereomérica de este tipo de sustratos, utilizando  $\text{PtO}_2$  a 5 bar de  $\text{H}_2$  en presencia de alcoholes quirales como ligantes (Esquema 3.7). A diferencia de Cimarelli los sustratos no presentan sustituyentes en el carbono  $\alpha$ , haciendo difícil la inducción de quiralidad en este tipo de sistemas.



**Esquema 3.7.** Hidrogenación asimétrica de enamino ésteres

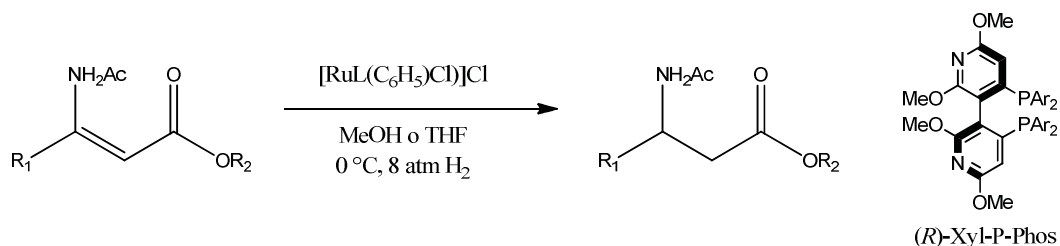


Con la introducción de los metales de transición en este tipo de reacción se desarrollaron diferentes estudios para la hidrogenación enantioselectiva de la ligadura (C=C) presente en estos enamino ésteres. De manera general las investigaciones están centradas en el uso de metales como el rutenio, rodio e iridio.<sup>22,23</sup> La primera hidrogenación asimétrica de este tipo de sustratos (*N*-acil-β-amino-acrilatos) fue publicada en 1991 por Noyori<sup>24</sup> utilizando rutenio y (*R*)-BINAP como sistema catalítico, generando buenos excesos enantioméricos (90%). En 2005, Zhang y col.<sup>25</sup> presentaron la primera hidrogenación de (*Z*)-*N*-aril-β-enamino ésteres utilizando catalizadores a base de Rh y un ligante quiral como el (*S,S,R,R*)TangPhos obteniendo buenos a excelentes excesos enantioméricos (80-96%). Este trabajo fue inspirado en la hidrogenación asimétrica de *N*-acil-β-amino-acrilatos con este mismo sistema catalítico reportado previamente en el 2002.<sup>26</sup> Börner y col. utilizaron un complejo de rutenio en presencia de un ligante quiral como el 1,3-difenil-1,3-bis(difenilfosfin)propano en la hidrogenación de (*E*)-enaminas generando buena enantioselectividad (65-97%).<sup>27</sup>



**Esquema 3.8.** Hidrogenación asimétrica de enamino ésteres por Rh

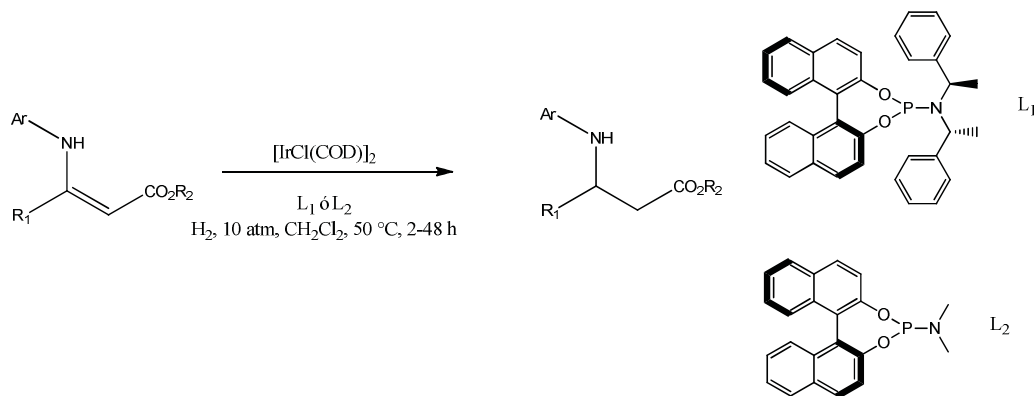
Por otra parte, Chan<sup>28</sup> utilizó complejos de rutenio con ligantes bipyridinofosfínicos en la hidrogenación de (*E*) y (*Z*)-β-acilamino acrilatos, encontrando que el sustrato *E* genera alta conversión y *ee* en MeOH, mientras que el sustrato *Z* da los mejores resultados en THF, pero bajos *ee* (Esquema 3.9).



**Esquema 3.9.** Hidrogenación asimétrica de (*E* o *Z*)-acrilatos por Ru

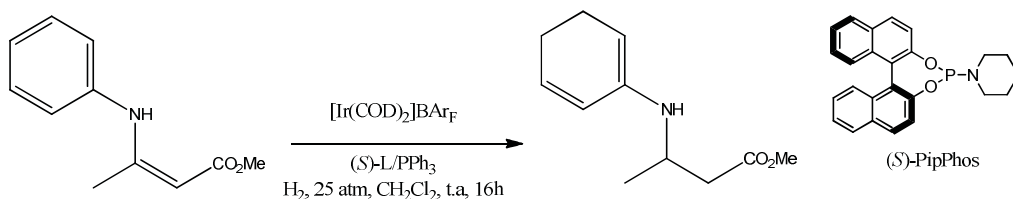
Respecto a la hidrogenación promovida por iridio, Zhou<sup>29</sup> informó que en presencia de (*S*)-MeO-BIPHEN como sistema catalítico para hidrogenar β-enamino ésteres exocíclicos, el producto de

reacción es un intermediario clave para la síntesis de un antagonista NMDA-glicina<sup>30</sup> con 96% de rendimiento y 89% de *ee*. Asimismo, Hebbache y *col.*<sup>31</sup> trabajaron con iridio bajo condiciones suaves de reacción, sin embargo no lograron obtener excesos enantioméricos con ligantes quirales del tipo fosforamiditos (Esquema 3.10), a pesar que este tipo de ligantes generan buenos excesos enantioméricos en reacciones de hidrogenación asimétrica con rodio.<sup>32</sup>



**Esquema 3.10.** Hidrogenación de β-enamino ésteres catalizada por Ir

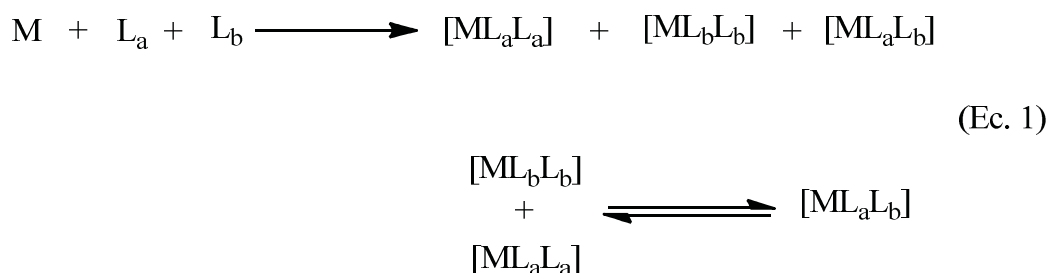
Recientemente Minnaard y *col.*<sup>33</sup> trabajaron en la hidrogenación de β-enamino ésteres utilizando una mezcla de ligandos monodentados quirales del tipo fosforamiditos (Esquema 3.11), encontrando que, la mezcla de ligandos quirales y no quirales (trifenilfosfina y PipPhos) generan buena conversión y moderados excesos enantioméricos (70%).



**Esquema 3.11.** Hidrogenación enantioselectiva catalizada por Ir

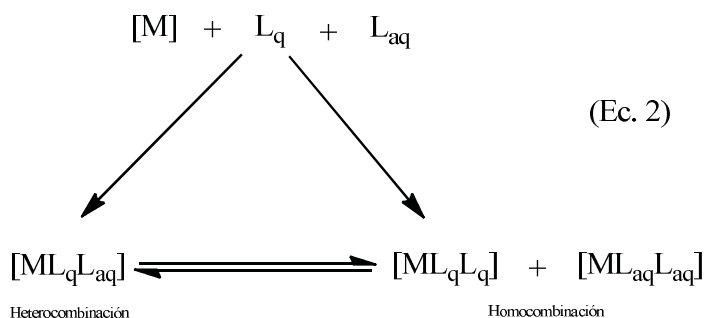
El propósito de utilizar una mezcla de ligandos monofosforados quirales para el control de la enantioselectividad fue implementada por primera vez por Chem y Xiao en 2001.<sup>34</sup> Probando una mezcla de ligandos fosfinicos monodentados derivados del BINOL y alcoholes quirales (para la construcción del ligante) en la hidrogenación de itacotano de dimetilo, sin embargo en este caso no lograron buena enantioselectividad. Aunque este procedimiento parece poco razonable, debido que al usar una mezcla de ligandos quirales, se genera una mezcla de diferentes complejos metálicos, los cuales podrán ser activos en la reacción de hidrogenación produciendo una competencia por parte de los diferentes complejos presentes en la disolución; a pesar de lo

anterior, por más de una década Reetz<sup>35</sup> y Feringa<sup>36</sup> se han dedicado al desarrollo de esta metodología en la reacción de hidrogenación asimétrica de dobles ligaduras carbono-carbono, utilizando ligantes quirales monodentados como fosfitos, fosfinas y fosforamiditos conteniendo como fragmento base al binaftilo, debido a esto la síntesis de este tipo de ligantes ha crecido considerablemente.<sup>23</sup> La mezcla de los dos ligantes monodentados quirales ( $L_a$  y  $L_b$ ) es relevante si estos se coordinan a la especie catalíticamente activa.<sup>35</sup> Lo anterior genera una mezcla de tres potenciales precursores catalíticos en equilibrio uno con el otro, presentándose dos homocombinaciones [ $ML_aL_a$  y  $ML_bL_b$ ] y la correspondiente heterocombinación [ $ML_aL_b$ ] (Ec 1).



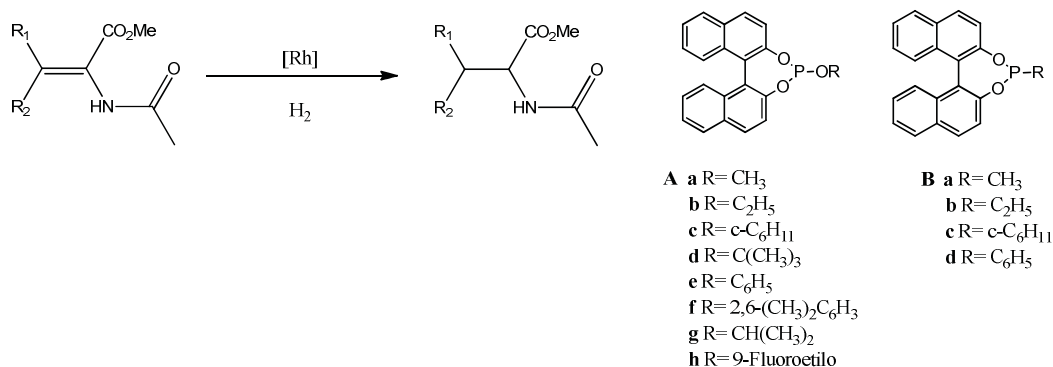
Si la relación de los componentes ( $M$ ,  $L_a$ ,  $L_b$ ) es 1:1:1 la disposición de [ $ML_aL_a$ ]/ [ $ML_bL_b$ ]/ [ $ML_aL_b$ ] no necesariamente es estadística (1:1:2), lo cual depende del desplazamiento del equilibrio hacia la formación de la heterocombinación [ $ML_aL_b$ ] así como de su estabilidad. El caso ideal podría constituirse en un equilibrio favoreciendo la heterocombinación existiendo solo un precursor catalítico, si el intercambio de ligantes es rápido y reversible lo cual es el caso general, el equilibrio puede ser influenciado por ajustes en las cantidades de los ligantes  $L_a$  y  $L_b$  uno con respecto al otro así como con el metal. Incluso si la mezcla de catalizadores existe el concepto es válido, siempre que la heterocombinación al menos sea más reactiva y más selectiva que las homocombinaciones. Esto se aplica a todo tipo de selectividad incluyendo regio, enantio y diastereo. Si tales selectividades no son determinantes en una reacción, este enfoque podría ser de interés si se aumenta la velocidad de reacción.<sup>37</sup> Dado que los perfiles catalíticos de las homocombinaciones ya son difíciles de predecir, las propiedades de las correspondientes heterocombinaciones son aún más, por lo tanto para identificar la heterocombinación óptima este protocolo toma un carácter empírico, dando paso a la experiencia acumulada por el investigador, las tendencias encontradas en la práctica así como a los modelos teóricos.

Cuando la enantioselectividad es el foco de atención  $L_a$  y  $L_b$  generalmente son entidades quirales. Sin embargo, es posible utilizar una mezcla de ligantes donde uno sea quiral ( $L_q$ ) y el otro no quiral ( $L_{aq}$ ) para mejorar la selectividad (Ec. 2).<sup>38,39</sup>



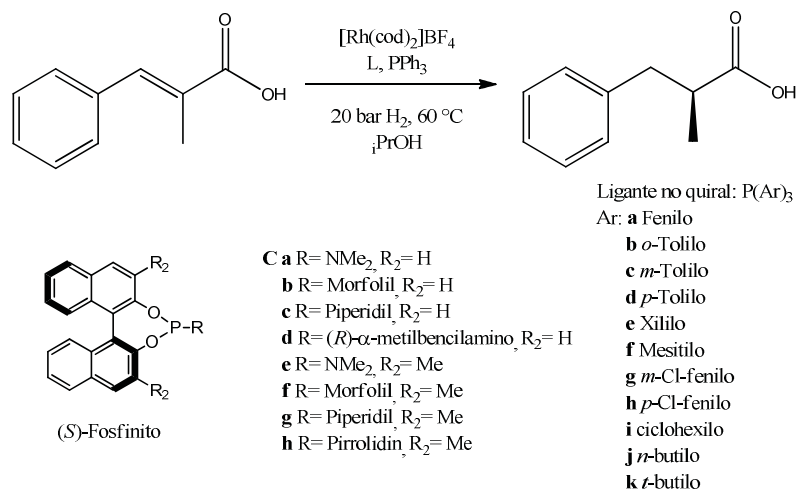
Esta metodología puede ser tratada desde un punto de vista de efecto no lineal, un concepto propuesto por Kagan<sup>40</sup> para explicar la enantioselectividad a partir del uso de un complejo con un ligante quiral que no está enantioméricamente puro ( $L_n = L_R$  y  $L_S$ ). En este caso, el número de complejos diastereoméricos  $ML_n$  presentes en la disolución pueden ser capaces de catalizar la reacción de manera competitiva. Si la relación entre los valores de  $ee$  del ligante quiral y los valores de  $ee$  del producto de reacción se desvían de la linealidad se dice que existen efectos no lineales (ENL). Si el efecto no lineal es positivo (+ENL) es conocido como amplificación asimétrica, caso contrario es un efecto lineal negativo (-ENL) asociado a la disminución en los  $ee$  del producto obtenido. Otra posibilidad para obtención hetero combinaciones es el uso de mezcla de ligantes no quirales con el fin de mejorar o revertir diastereómeros<sup>41</sup> y regioselectividades,<sup>42</sup> o simplemente cuando se trata de mejorar la velocidad de reacción.

Como ejemplo de este tipo de combinaciones, Reetz<sup>35</sup> trabajó en la síntesis de una serie de ligantes monofosfitos **A** y monofosfonitos **B** derivados de BINOL para la hidrogenación de *N*-acetilamido acrilatos utilizando un complejo de rodio (Esquema 3.12). Dicho precursor  $[Rh(\text{cod})L]BF_4$  fue tratado con dos equivalentes de la mezcla ( $L: \mathbf{A+B}$ ) de ligantes quiral (14 ligantes sintetizados) dando la posibilidad de sintetizar 14 complejos, las diferentes combinaciones entre los ligantes **A** y **B** dan a su vez la posibilidad de obtener 91 hetero combinaciones, según la formula  $\frac{n(n+1)}{2} - n$  pero solamente 31 fueron probadas.



**Esquema 3.12.** Hidrogenación asimétrica a partir de combinación de ligandos

De lo anterior se encontró que todas las heterocombinaciones informadas generan mejores excesos enantioméricos que sus respectivas homocombinaciones, por ejemplo la combinación (*R*)-**Aa**/*(R)*-**Af** generó valores de *ee* de 84.6% (*S*), en comparación con las respectivas homocombinaciones (*R*)-**Aa** y (*R*)-**Af** las cuales resultan con *ee* de 76.6% (*S*) y 32.4% (*S*) respectivamente. En este contexto, Feringa<sup>43</sup> trabajó en la hidrogenación del ácido  $\alpha$ -metilcinámico utilizando complejos de rodio con heterocombinaciones de ligandos fosfinitos y fosfinas no quirales (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13.** Hidrogenación asimétrica combinando ligandos quirales y no quirales

Encontrando nuevamente que las heterocombinaciones en todos los casos generaron mejores excesos enantioméricos que sus correspondientes homocombinaciones. La combinación del ligante **h** con PPh<sub>3</sub> (**a**) generó *ee* del 76%, mientras que la respectiva homocombinación **h** dio un *ee* del 16%.

### 3.3 Aplicación sintética de los $\beta$ -amino ésteres

Los  $\beta$ -aminoácidos enantioméricamente puros y sus derivados no solamente exhiben actividad biológica, también pueden ser bloques constructores en la síntesis de  $\beta$ -péptidos,  $\beta$ -lactamas y otros compuestos con interés farmacéutico (Figura 3.1). Los péptidos conteniendo  $\beta$ -aminoácidos presentan una alta estabilidad frente a la hidrólisis enzimática y están siendo evaluados como productos farmacéuticos.<sup>44-46</sup> Por ejemplo el Taxol es un agente quimioterapéutico para tratar el cáncer, la Jasplakinolida tiene propiedades antihelmínticas, siendo un medicamento utilizado en el tratamiento de la helmintiasis. Por otra parte, al Elarobifan se le atribuyen ciertas propiedades antifúngicas, como insecticidas.

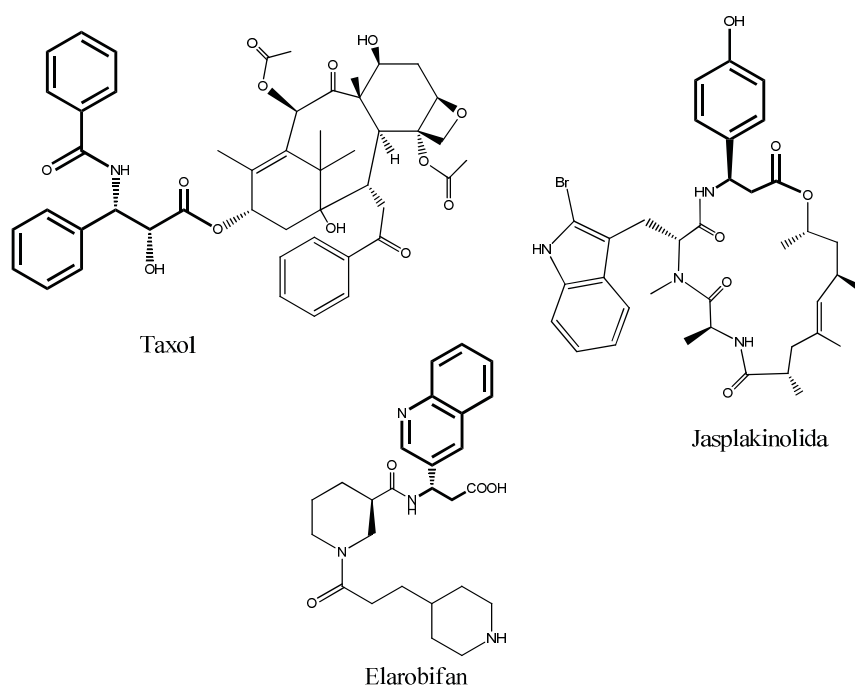


Figura 3.1 Compuestos con actividad biológica conteniendo unidades  $\beta$ -amino ester

### 3.4 Justificación y objetivo

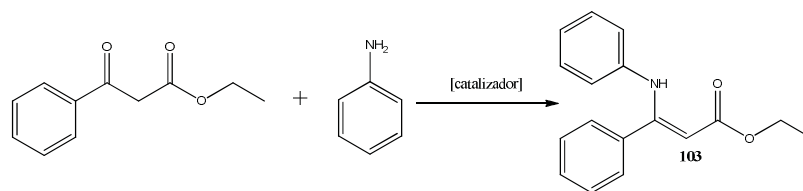
Como se ha podido ver en los antecedentes, la hidrogenación asimétrica de  $\beta$ -enamino ésteres catalizada por metales de transición se presenta como una herramienta útil para la obtención de amino ésteres quirales, los cuales pueden ser utilizados como materia prima para la obtención de moléculas con actividad biológica. A pesar de la importancia presentada por este tipo de  $\beta$ -enaminas hay pocas metodologías reportadas en la literatura para la hidrogenación enantioselectiva de estos compuestos. Hasta el momento los mejores excesos enantioméricos se han logrado al utilizar complejos de rodio y rutenio en presencia de un ligante difosfínico quiral.<sup>28-30</sup> Asimismo, complejos de iridio han sido utilizados en este tipo de reacciones sin lograr buenos resultados enantioméricos.<sup>31</sup> Una alternativa para lograr un enriquecimiento enantiomérico es el uso de una mezcla entre dos ligantes monodentados quirales o la mezcla entre un ligante quiral y otro no quiral. Para la metodología anterior, se encontró nuevamente en la literatura que los metales más utilizados son el Ir, Ru y Rh. Adicionalmente, para desarrollar estos sistemas es necesario la síntesis de los diferentes ligantes quirales a implementar, como particularidad estos ligantes tienen en su estructura el grupo binaftilo, igual que en el binap. Por todo lo anterior, es necesaria la implementación de diferentes metales de transición en presencia de ligantes quirales de fácil acceso con la finalidad de encontrar nuevos sistemas catalíticos eficientes y baratos. Debido al buen comportamiento del sistema  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}]$  frente a la reducción asimétrica de iminas presentado en el capítulo II de esta tesis, se planteó la siguiente hipótesis: Dado que el hidruro de cobalto  $[\text{H-Co}(\text{CO})_2/(\text{R})\text{-BINAP}]$  es capaz de reducir enantioselectivamente la doble ligadura  $\text{C}=\text{N}$ , se esperaría que este sistema catalítico logre la reducción asimétrica de la ligadura  $\text{C}=\text{C}$  presente en los  $\beta$ -enamino ésteres. Para lograr lo anterior se planteó el siguiente objetivo:

Encontrar las condiciones idóneas para llevar a cabo la reducción enantioselectiva del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  presente en los diferentes  $\beta$ -enamino ésteres sintetizados, utilizando como precursor catalítico  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presencia de un ligante quiral como  $(\text{R})\text{-BINAP}$ .

### 3.5 Discusión de resultados

Con base en los resultados encontrados en la reacción de hidrogenación asimétrica de iminas (Capítulo II), se decidió utilizar las mismas condiciones para la hidrogenación de la doble ligadura carbono-carbono presente en los  $\beta$ -enamino ésteres. Para ello nos dimos a la tarea de sintetizar diferentes sustratos enamínicos los cuales fueron sometidos al proceso de reducción. Como se pudo observar en los antecedentes, existen diferentes metodologías para la síntesis de este tipo de compuestos, debido a esto se decidió probar diferentes rutas de síntesis con la finalidad de encontrar la más práctica para establecerla en el laboratorio. Las pruebas iniciales se realizaron con anilina y acetoacetato de etilo bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Síntesis del  $\beta$ -enamino éster **103** utilizando diferentes catalizadores



Entrada	Catalizador	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>
1	Á. Fórmico	<b>103</b>	18
2	Á. Acético	<b>103</b>	32
3	Á. Clorhídrico	<b>103</b>	20
4	K-10	<b>103</b>	60
5	Actisil FF	<b>103</b>	58
6	Alúmina	<b>103</b>	61
7 <sup>b</sup>	FeCl <sub>3</sub> <sup>c</sup>	<b>103</b>	70
8 <sup>b</sup>	InCl <sub>3</sub> <sup>c</sup>	<b>103</b>	75
9 <sup>b</sup>	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>c</sup>	<b>103</b>	50
10 <sup>b</sup>	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O <sup>c</sup>	<b>103</b>	83

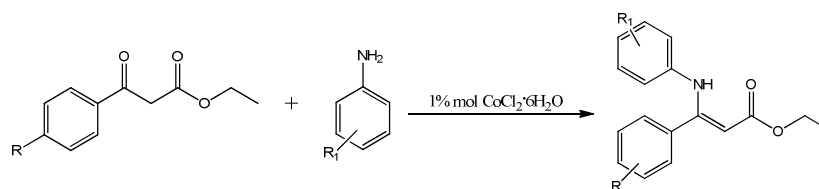
Condiciones de reacción: 1.0 mmol de acetoacetato de etilo, 2.5 mmol de anilina, temperatura ambiente, 12 h. <sup>a</sup>Rendimiento asilado. <sup>b</sup>Ausencia de disolvente. <sup>c</sup>1% mol del ácido de Lewis.

La primera aproximación a la reacción fue con ácidos próticos como el ácido fórmico, acético y clorhídrico (Entrada 1-3, Tabla 3.1), en estas reacciones se utilizó como disolvente diclorometano y metanol a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones de reacción se logró obtener el producto deseado **103** en bajos porcentajes de rendimiento. Dado lo anterior se decidió trabajar con arcillas, debido al buen comportamiento presentado en reacciones similares reportadas en la literatura,<sup>12,31</sup> en este caso se logró mejorar los porcentajes de rendimiento



(Entrada 4-6) sin embargo no fueron los óptimos. Por ello, se trabajó con ácidos de Lewis los cuales han presentado un comportamiento idóneo en este tipo de reacciones.<sup>14,15</sup> Como primera medida se trabajó la reacción con disolvente encontrándose bajos porcentajes de rendimiento, sin embargo en ausencia de disolvente los rendimientos aumentaron considerablemente (Entradas 7-10), lo anterior está asociado a una mejor interacción del ácido de Lewis con el sustrato dicarbonílico, ya que este por ser líquido actúa como disolvente de la reacción. Los mejores resultados se encontraron al trabajar con  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en comparación con  $\text{FeCl}_3$  e  $\text{IrCl}_3$  previamente reportados en la literatura para esta reacción.<sup>47</sup> También es posible agregar una pequeña cantidad de agente desecante como  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  o  $\text{MgSO}_4$  a la mezcla de reacción. Con las condiciones optimizadas (1% mol de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 12 horas, en ausencia de disolvente) se procedió a la síntesis de los diferentes sustratos enamínicos. Los resultados están resumidos en la Tabla 3.2.

**Tabla 3.2.** Síntesis de diferentes  $\beta$ -enamino ésteres



Entrada <sup>a</sup>	R	R <sub>1</sub>	Producto	% Rendimiento <sup>b</sup>
1	H	H	<b>103</b>	83
2	H	<i>p</i> -Me	<b>104</b>	82
3	H	<i>p</i> -MeO	<b>105</b>	92
4	H	<i>m</i> -Me	<b>106</b>	85
5	H	<i>m</i> -Cl	<b>107</b>	77
6	H	<i>p</i> -Cl	<b>108</b>	74
7	H	<i>p</i> -F	<b>109</b>	76
8	H	<i>o</i> -MeO	<b>110</b>	73
9	H	<i>o</i> -Me	<b>111</b>	90
10	H	<i>o</i> -Et	<b>112</b>	89
11	H	<i>o</i> -Br	<b>113</b>	80
12	H	<i>o</i> -OH	<b>114</b>	91
13	<i>p</i> -MeO	H	<b>115</b>	83
14	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -MeO	<b>116</b>	63
15	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -Me	<b>117</b>	80

16	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -F	<b>118</b>	81
17	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -Cl	<b>119</b>	83
18	<i>p</i> -MeO	<i>m</i> -Me	<b>120</b>	80
19	<i>p</i> -MeO	<i>m</i> -Cl	<b>121</b>	72
20	<i>p</i> -MeO	<i>o</i> -Me	<b>122</b>	79
21	<i>p</i> -MeO	<i>o</i> -Et	<b>123</b>	82
22	<i>p</i> -Me	H	<b>124</b>	87
23	<i>p</i> -Me	<i>p</i> -Cl	<b>125</b>	76

Condiciones de reacción: 2.5 mmol del compuesto dicarbonílico, 2.5 mmol del derivado anilínico, 1% mmol de CoCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, 12 horas. <sup>a</sup>Sin disolvente. <sup>b</sup>Rendimiento asilado.

Los β-enamino ésteres sintetizados son todos sólidos incoloros o amarillos, excepto los compuestos **106**, **107**, y **121** que son líquidos de color amarillo, de manera general estos productos son estables a temperatura ambiente, solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos e insolubles en agua. A manera de ejemplo se describe la caracterización del compuesto **104**. En el espectro de masas aparece el correspondiente ion molecular  $m/z$  281 y de manera general se puede observar para este tipo de enamínas los fragmentos  $[M-C_2H_5O]^+$  y  $[M-C_3H_5O_2]^+$ . En el espectro de IR aparece una banda a 3266 cm<sup>-1</sup> asociada a la vibración del enlace N-H, así como una banda a 1645 cm<sup>-1</sup> correspondiente al carbonilo presente en la molécula. Se esperaría para estos grupos N-H y C=O encontrar sus bandas en una región mayor a  $\geq 3300$  cm<sup>-1</sup> y  $\geq 1720$  cm<sup>-1</sup> respectivamente,<sup>48</sup> sin embargo la posición encontrada para estos indica la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular (N-H•••O) entre los grupos mencionados. En cuanto al espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 3.2), a 1.21 ppm y a 4.10 ppm se observa una señal triple ( $J = 7.1$  Hz) y una cuádruple ( $J = 7.1$  Hz) correspondiente al metilo y metileno del grupo etilo del éster. A 2.09 ppm se observa una señal perteneciente al metilo presente en el anillo aromático, y el hidrógeno vinílico se encuentra en 4.87 ppm, a campo bajo se observan los desplazamientos de los hidrógenos del anillo aromático *p*-sustituido en 6.47 y 6.77 ppm ( $J = 8.3$  Hz) y señales múltiples entre 7.03-7.36 ppm asociadas al segundo anillo aromático, por último a 10.19 ppm aparece una señal ancha correspondiente al hidrógeno N-H, este desplazamiento es asociado a un enlace de hidrógeno entre el grupo amino y el carbonilo presente en la molécula (N-H•••O), de no existir el enlace esta señal aparecería entre 7.80-6.90 ppm.<sup>49</sup>

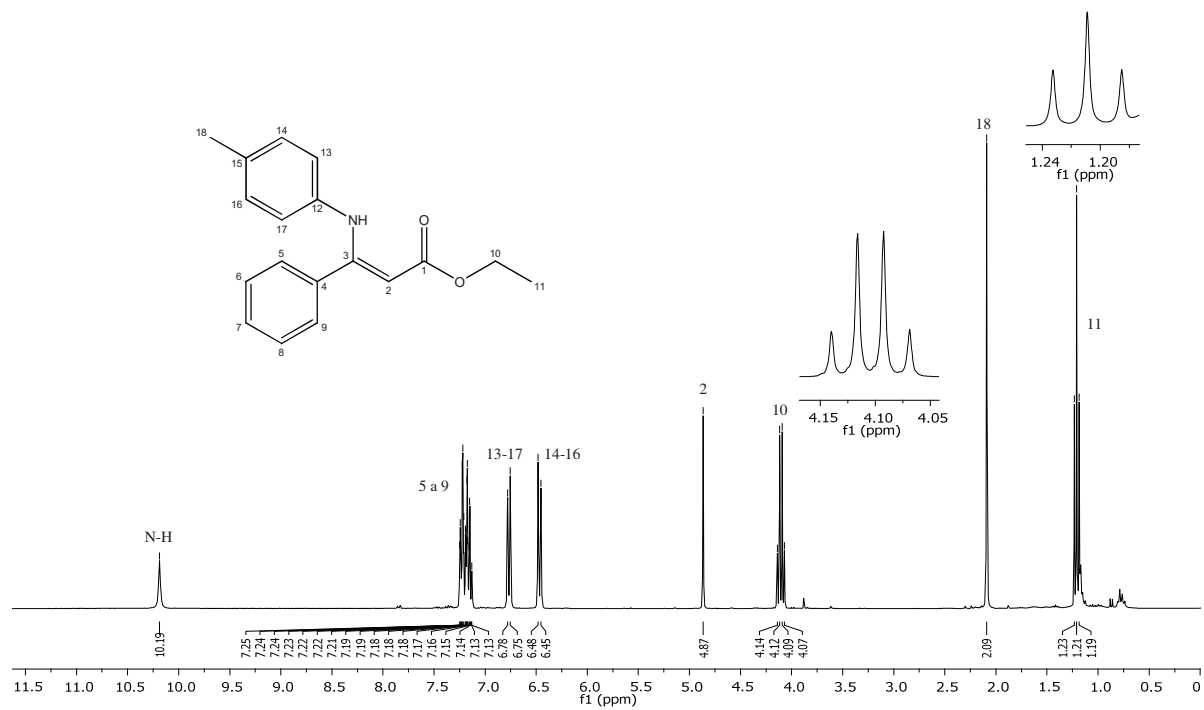


Figura 3.2. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 104

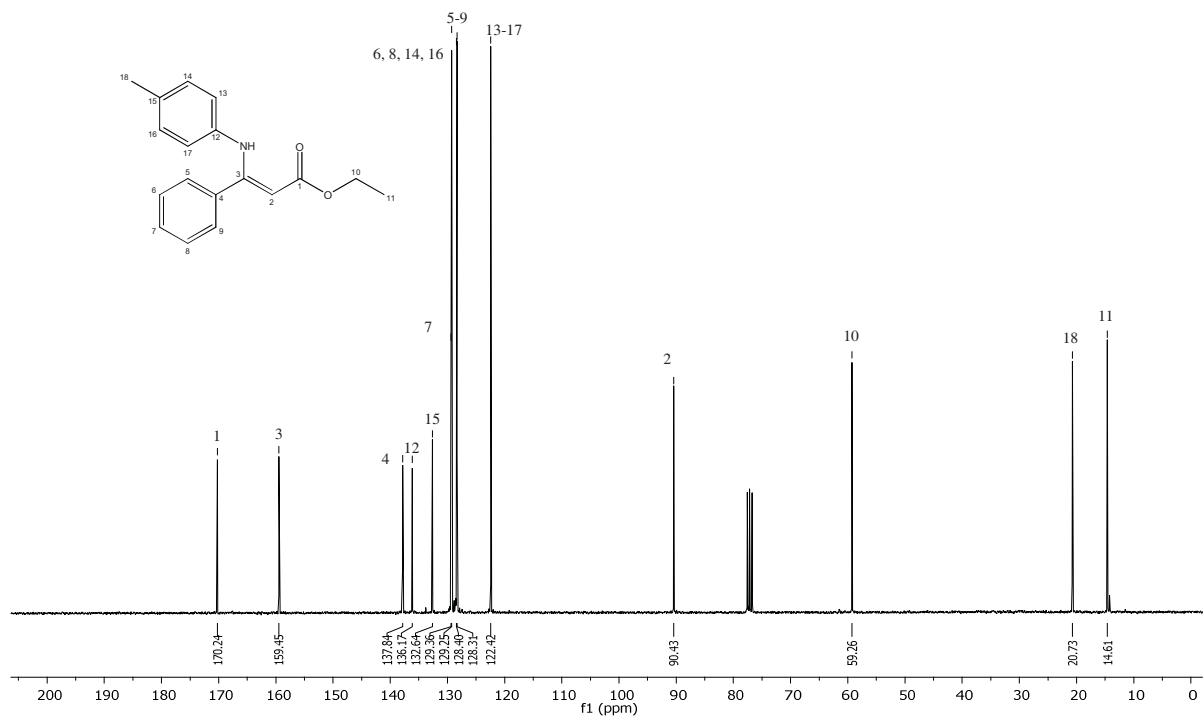


Figura 3.3. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto 104

Asimismo, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (Figura 3.3) aparecen 14 señales asociadas a los carbonos presentes en el compuesto, siendo las más importantes las señales a 90.43, 159.45 y 170.24 ppm asignadas al carbono metilénico, amínico y al carbonilo del grupo éster respectivamente. De manera general todos los  $\beta$ -enamino ésteres sintetizados se obtuvieron como un único isómero *Z*. Esto se observó por RMN  $^1\text{H}$  debido al desplazamiento mayor a 10.0 ppm del grupo N–H, asociado a un puente de hidrógeno el cual estabiliza el isómero propuesto. Por otra parte, fue posible obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X por evaporación lenta de hexano para el compuesto **104** (Figura 3.4). Los ángulos y longitudes de enlace más relevantes se encuentran en la tabla 3.3.

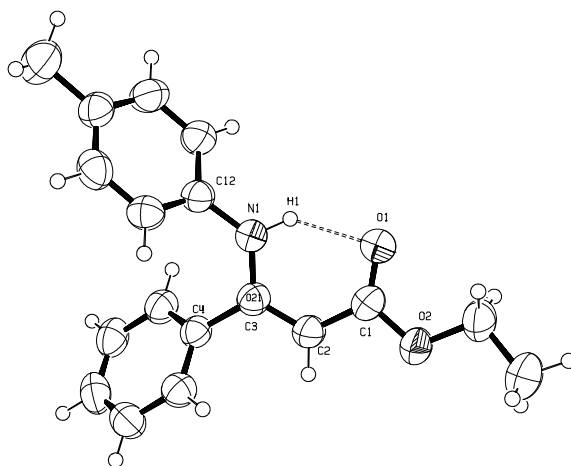
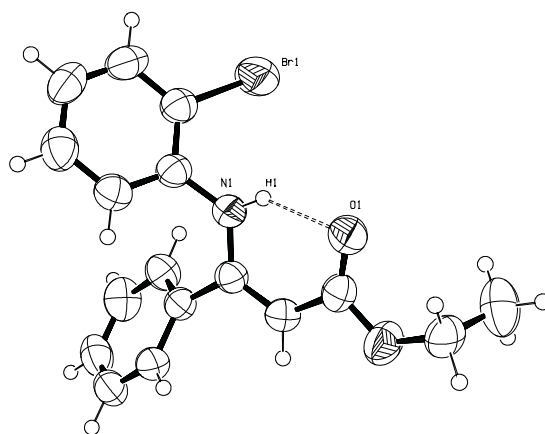


Figura 3.4. Diagrama ORTEP del compuesto (*Z*)-**104**

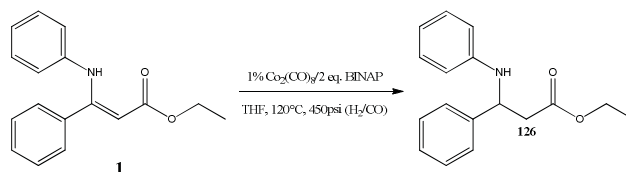
La distancia de enlace C(3)–N(1) es de 1.355(2) y el valor es acorde a lo reportado para este tipo de compuestos.<sup>50</sup> La geometría alrededor del átomo de nitrógeno es de  $123^\circ$  correspondiente a una hibridación  $sp^2$ . Asimismo, fue posible confirmar el puente de hidrógeno entre el N–H $\cdots$ O intramolecular existente en este tipo de compuestos, como el isómero propuesto (*Z*). Es importante mencionar que todos los compuestos enamínicos sintetizados presentan un único isómero (*Z*), sin importar la posición del sustituyente en el anillo aromático, como se pudo observar en la difracción de rayos-X del compuesto **113** (Figura 3.5). Por otra parte, lo anterior también se puede asociar al desplazamiento en RMN  $^1\text{H}$  para el hidrógeno del grupo N–H, el cual aparece a campo bajo ( $\geq 10$  ppm) corroborando la existencia del enlace de hidrógeno para todos los sustratos sintetizados.

**Tabla 3.3.** Ángulos y longitudes de enlace para el compuesto **(Z)-104**

Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°)			
C(1)-O(1)	1.220(19)	C(3)-N(1)-C(12)	129.1(5)
C(1)-O(2)	1.355(19)	C(3)-N(1)-H(1)	118.7(11)
C(1)-C(2)	1.427(2)	O(1)-C(1)-O(2)	121.0(16)
C(2)-C(3)	1.363(2)	O(1)-C(1)-C(2)	126.2(17)
C(3)-N(1)	1.355(2)	N(1)-C(3)-C(2)	121.3(16)
N(1)-H(1)	0.898(9)	N(1)-C(3)-C(4)	118.7(14)
Enlace de hidrógeno (N-H•••O): 1.957(13)		Ángulo del enlace de hidrógeno: 138.9(15)	

**Figura 3.5.** Diagrama ORTEP del compuesto **(Z)-113**

Con los diferentes precursores sintetizados se procedió a realizar la reducción del doble enlace carbono-carbono por medio del sistema  $[\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{rac-BINAP}]$  (Con las condiciones de reacción optimizadas en el capítulo II de esta tesis). Como sustrato modelo se trabajó con el compuesto **103**, los datos obtenidos están resumidos en la Tabla 3.4. Como primera aproximación se trabajó a 15 h de reacción, encontrando un rendimiento para el producto aislado de 89% (Entrada 1). A pesar que a este tiempo de reacción se obtienen buenos resultados decidimos explorar esta variable.

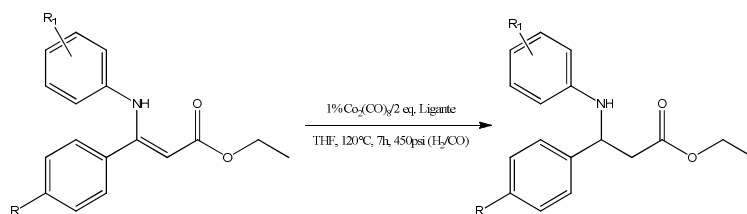
**Tabla 3.4.** Reacciones preliminares para la hidrogenación de  $\beta$ -enamino ésteres

Entrada <sup>a</sup>	Temperatura °C	Tiempo h	% Rendimiento <sup>b</sup>
1	120	15	89
2	120	7	90
3	120	3	88
4	100	7	0
5	100	24	0
6	60	7	0
7	t.a	7	0

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 100 mg de enamina **103**, 1% mol de catalizador  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{rac}$ -BINAP, relación 1:2, 10 mL THF, 120 °C, 15 h,  $\text{H}_2/\text{CO}$  (1:3) 450 psi. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

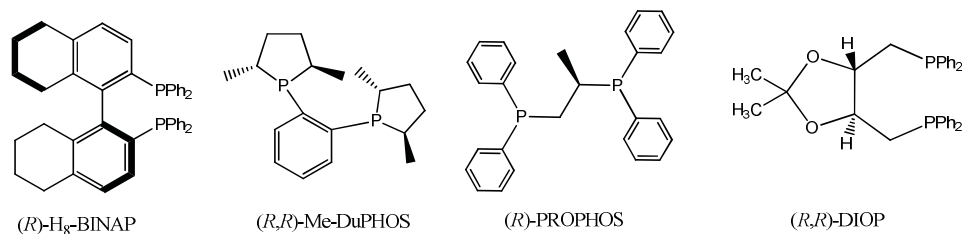
Se encontró que al disminuir el tiempo de reacción de 15 a 3 horas los porcentajes de rendimiento no variaban significativamente (Entrada 1-3), asimismo se quiso ver la influencia de la temperatura de reacción (Entradas 4-7), donde al disminuir de 100 °C hasta temperatura ambiente no se encontró ningún producto de hidrogenación, a pesar de llevar la reacción a 100 °C por 24 h (Entrada 5, Tabla 3.4). Con estos resultados se decidió trabajar con el estereoisómero *R* del ligante BINAP a 120 °C por 7 horas de reacción, hacia la obtención de excesos enantioméricos, los resultados obtenidos están resumidos en la Tabla 3.5. La hidrogenación de los diferentes sustratos se obtuvo en buenos rendimientos (Entradas 1-4, Tabla 3.5), lamentablemente no se logró obtener inducción asimétrica en presencia del ligante (*R*)-BINAP, el mismo resultado fue obtenido al trabajar con su respectivo enantiómero (*S*)-BINAP (Entrada 5). En consecuencia, se decidió probar diferentes ligantes quirales con la finalidad de obtener excesos enantioméricos. Para ello se trabajó con dos ligantes de la familia del BINAP como son el (*R*)-Tol-BINAP y el (*R*)-H<sub>8</sub>-BINAP, encontrándose buenos rendimientos de reacción pero sin excesos enantioméricos (Entradas 6-7, Tabla 3.5). La falta de excesos enantioméricos está asociada a la inactividad óptica del catalizador, debido a que la mezcla diastereomérica formada por la coordinación de la enamina y la especie catalíticamente activa podría reaccionar con la misma velocidad generando así la mezcla racémica del producto de reacción.

**Tabla 3.5.** Reacción de hidrogenación asimétrica de enaminas catalizada por cobalto



Entrada	Ligante	R	R <sub>1</sub>	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	( <i>R</i> )-BINAP	H	H	<b>126</b>	91	0
2	( <i>R</i> )-BINAP	H	<i>p</i> -Me	<b>127</b>	96	0
3	( <i>R</i> )-BINAP	H	<i>p</i> -MeO	<b>128</b>	94	0
4	( <i>R</i> )-BINAP	H	<i>m</i> -Cl	<b>132</b>	95	0
5	( <i>S</i> )-BINAP	H	H	<b>126</b>	90	0
6	( <i>R</i> )-Tol-BINAP	H	H	<b>126</b>	93	0
7	( <i>R</i> )-H <sub>8</sub> -BINAP	H	H	<b>126</b>	95	0
8	( <i>R,R</i> )-DIOP	H	H	<b>126</b>	71	0
9	( <i>R,R</i> )-Me-DuPHOS	H	H	<b>126</b>	81	0
10	( <i>R</i> )-PROPHOS	H	H	<b>126</b>	84	0

Condiciones de reacción: 100 mg de enamina **103**, 1% mol de catalizador Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/Ligante quiral, relación 1:2, 10 mL THF, 120 °C, 15 h, H<sub>2</sub>/CO (1:3) 450 psi. <sup>a</sup>Rendimiento aislado. <sup>b</sup>Determinado por HPLC.



Con base en esto, se decidió trabajar con otros ligantes quirales como (*R,R*)-DIOP, (*R,R*)-Me-DuPHOS y (*R*)-PROPHOS los cuales han presentado buen comportamiento frente a la reacción de hidrogenación asimétrica.<sup>51</sup> Desafortunadamente, el uso de estos ligantes no arrojó resultados positivos respecto a la enantioselectividad (Entradas 8-10, Tabla 3.5). Lo anterior nuevamente está asociado a la inactividad óptica del catalizador utilizado frente a la reacción de hidrogenación asimétrica.

Como se expuso en los antecedentes en este capítulo, una herramienta útil para la obtención de excesos enantioméricos es el uso de metales de transición en presencia de una mezcla de ligantes monodentados quirales, o la posibilidad de trabajar con la mezcla de un ligante quiral y otro no quiral, con la finalidad de mejorar la selectividad en la reacción. Inspirados en los trabajos desarrollados por Reetz<sup>52</sup> y Feringa,<sup>51</sup> se decidió trabajar con una mezcla de un ligante bidentado quiral y un ligante monodentado no quiral, siendo inicialmente la trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) el ligante monodentado seleccionado debido a los buenos resultados reportados por Feringa y *col.*<sup>43</sup> Este tipo de mezcla entre un ligante bidentado y otro monodentado no se ha utilizado con anterioridad. La primera variable que se tomó en cuenta fue la relación entre los ligantes, debido que la selectividad en la reacción puede ser modulada por medio de la relación entre los ligantes utilizados.<sup>52</sup> Para esta aproximación se tomó como sustrato modelo el compuesto **126**, como primera medida se fijó el ligante quiral y se varió la cantidad del ligante no quiral, encontrando que al ir aumentando la cantidad de PPh<sub>3</sub> el rendimiento del producto de hidrogenación disminuye drásticamente de un 75% a 43% (Entradas 1-3, Tabla 3.6), a pesar que al ir aumentando la cantidad de ligante no quiral se obtienen bajos rendimientos, se logró inducir excesos enantioméricos al trabajar con una relación de 1:3 (12% *ee*). A continuación se fijó el ligante no quiral y se aumentó paulatinamente el ligante quiral sin lograr obtener *ee*, sin embargo el rendimiento llegó hasta un 84% (Entradas 4-5, Tabla 3.6). Este comportamiento se asocia a la presencia en mayor concentración de la homocombinación [HCo(CO)<sub>2</sub>BINAP] siendo más reactiva y menos selectiva que la heterocombinación del tipo [HCo(CO)<sub>2-x</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>x</sub>BINAP].

**Tabla 3.6.** Hidrogenación de enaminas utilizando mezcla de ligantes<sup>a</sup>



Entrada	Relación ( <i>R</i> )-BINAP/PPh <sub>3</sub>	Tiempo h	% Rendimiento <sup>b</sup>	% <i>ee</i> <sup>c</sup>
1	1:1	7	75	0
2	1:2	7	51	0
3	1:3	7	43	12
4	2:1	7	75	2
5	3:1	7	84	1
6	2:2	7	37	20



7	3:2	7	45	1
8	3:3	7	41	2
9	2:2	24	63	22
10	2:2	30	85	22
11	2:2	36	91	Nd <sup>d</sup>
12	2:2	48	92	Nd <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 100 mg de enamino éster **103**, 1% mol de [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>]/(*R*)-BINAP/PPh<sub>3</sub>], 10 mL THF, 120 °C, H<sub>2</sub>/CO (1:3) 450 psi. <sup>b</sup>Rendimiento aislado. <sup>c</sup>Determinado por HPLC. <sup>d</sup>No determinado.

Dado que el caso hipotético ideal es favorecer la heterocombinación para que solo exista una especie catalítica, se trabajó con una relación de ligantes de 2:2, obteniéndose un leve aumento en los excesos enantioméricos (20% *ee*), sin embargo se presentan bajos porcentajes de rendimiento (Entrada 6, Tabla 3.6). A pesar de los resultados anteriores al trabajar con relaciones 3:2 y 3:3 no se logró obtener excesos enantioméricos (Entradas 7-8), siendo la mejor relación 2:2 entre (*R*)-BINAP/PPh<sub>3</sub>. Al aumentar el tiempo de reacción se alcanzó un rendimiento del 85% y un 22% de *ee* (Entradas 9-12, Tabla 3.6), encontrando los mejores rendimientos de reacción a 36 horas. Ya con la relación de ligantes optimizada así como el tiempo, se decide cambiar el ligante monodentado por diferentes fosfinas con la finalidad de mejorar los excesos enantioméricos (Tabla 3.7).

Al trabajar con diferentes derivados fosfínicos y fosfitos no se logró mejorar los *ee* (Entradas 1-5, Tabla 3.7); el mismo resultado se encontró al trabajar con trifenilestibina (Entrada 5, Tabla 3.7). Con base en los resultados anteriores se estableció que la PPh<sub>3</sub> es el ligante monodentado que presentó el mejor comportamiento en la reacción de hidrogenación asimétrica de β-enamino esteres.

**Tabla 3.7.** Hidrogenación de enaminas variando el ligante monodentado<sup>a</sup>

Entrada	Fosfina	Tiempo h	% Rendimiento <sup>b</sup>	% <i>ee</i> <sup>c</sup>
1	P( <i>p</i> -Tolilo) <sub>3</sub>	36	72	0
2	PCy <sub>3</sub>	36	24	0
3	P(OPh) <sub>3</sub>	36	81	0
4	P(OEt) <sub>3</sub>	36	19	4
5	Sb(Ph) <sub>3</sub>	36	83	1

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 100 mg del enamino éster **103**, 1% mol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, (*R*)-BINAP, fosfina monodentada, 10 mL THF, 120 °C, H<sub>2</sub>/CO (1:3) 450 psi. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC.

Con esta elección decidimos variar el ligante bidentado quiral, con la finalidad de mejorar los excesos enantioméricos, encontrando los siguientes resultados (Tabla 3.8).

**Tabla 3.8.** Hidrogenación de enaminas utilizando diferentes ligantes bidentados quirales<sup>a</sup>

Entrada	Ligante quiral	% Rendimiento <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	( <i>R</i> )-Tol-BINAP	76	1
2	( <i>R</i> )-H <sub>8</sub> -BINAP	73	2
3	( <i>R,R</i> )-DIOP	70	2
4	( <i>R,R</i> )-Me-DuPHOS	72	3
5	( <i>R</i> )-PROPHOS	74	1

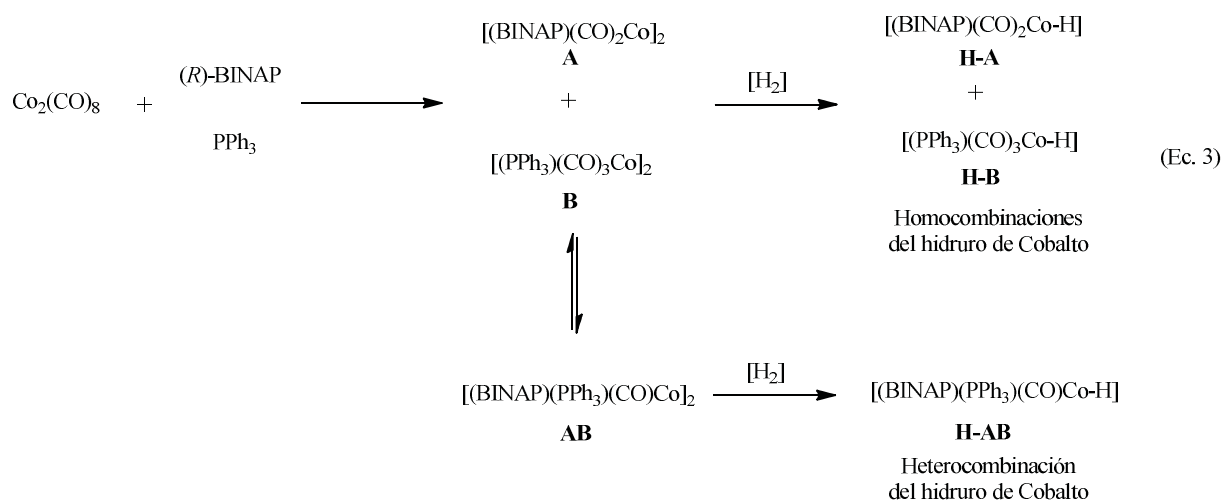
<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 100 mg del enamino éster **103**, 1% mol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>, fosfina bidentada, PPh<sub>3</sub>, 10 mL THF, 120 °C, H<sub>2</sub>/CO (1:3) 450 psi. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

<sup>c</sup>Determinado por HPLC.

A pesar de trabajar con ligantes de la familia del BINAP, así como con DIOP, no fue posible mejorar los *ee* (Entradas 1-5, Tabla 3.8), por lo tanto se decidió trabajar con la combinación (*R*)-BINAP/PPh<sub>3</sub> en una relación 2:2 para la generalización de la reacción de hidrogenación asimétrica de los diferentes β-enamino ésteres sintetizados (Tabla 3.9).

Todos los β-amino ésteres **126-148** fueron obtenidos en buenos porcentajes de rendimiento (82-93%), donde el sustituyente R o R<sub>1</sub> como la posición de los mismos no influyo en el resultado (Entradas 2, 6, 8, 3, 9, 14, 18 y 20, Tabla 3.9). Asimismo el rendimiento de la reacción no se ve afectada por la presencia de grupos electroattractores o electrodonadores presentes en el anillo aromático amínico (Entradas 4, 5, 7, 11, 12, 16, 23, Tabla 3.9). Respecto a los excesos enantioméricos se obtuvieron valores de bajos a moderados (4-43%) al utilizar una mezcla de un ligante quiral y otro no quiral.

Los resultados anteriores se deben a la heterocombinación (**AB**) proveniente del equilibrio entre las homocombinaciones **A** y **B**. Este nuevo complejo (**AB**) en presencia de hidrógeno molecular (H<sub>2</sub>) forma el hidruro (**H-AB**), el cual puede ser el precursor catalítico ópticamente activo que lleve a cabo la inducción quiral en la reacción de hidrogenación asimétrica, esto se pudo asumir debido a que el hidruro (**H-A**) proveniente de la homocombinación **A** la cual no presento excesos enantioméricos en el producto de hidrogenación (Tabla 3.5).



Por otra parte, el hidruro proveniente de la heterocombinación (**AB**) es una especie menos reactiva pero más selectiva, este fenómeno se pudo ver representado en el mayor tiempo que se necesita para llevar a cabo la reacción de hidrogenación en comparación con los resultados obtenidos en ausencia de PPh<sub>3</sub> (Tabla 3.4 vs. Tabla 3.6, Entradas 6, 9-12) donde solo existiría la homocombinación **A**, en cambio la presencia de PPh<sub>3</sub> favorece un poco la enantioselectividad en la reacción de hidrogenación. En este contexto, los bajos excesos enantioméricos obtenidos pueden estar asociados a una posible descoordinación por parte de uno de los fósforos pertenecientes al BINAP, o por la competencia dada entre los hidruros provenientes de las homocombinaciones (**H-A** y **H-B**) versus el hidruro proveniente de la heterocombinación (**H-AB**).

**Tabla 3.9.** Hidrogenación asimétrica de los diferentes β-enamino ésteres sintetizados

Entrada <sup>a</sup>	R	R <sub>1</sub>	Producto	% Rendimiento <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	H	H	<b>126</b>	93	22
2	H	<i>p</i> -Me	<b>127</b>	91	7
3	H	<i>p</i> -MeO	<b>128</b>	85	37
4	H	<i>p</i> -Cl	<b>129</b>	90	7
5	H	<i>p</i> -F	<b>130</b>	89	5

6	H	<i>m</i> -Me	<b>131</b>	93	19
7	H	<i>m</i> -Cl	<b>132</b>	92	5
8	H	<i>o</i> -Me	<b>133</b>	89	19
9	H	<i>o</i> -MeO	<b>134</b>	91	38
10	H	<i>o</i> -Et	<b>135</b>	88	6
11	H	<i>o</i> -Br	<b>136</b>	90	32
12	H	<i>o</i> -OH	<b>137</b>	89	26
13	<i>p</i> -MeO	H	<b>138</b>	82	18
14	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -Me	<b>139</b>	89	7
15	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -MeO	<b>140</b>	86	15
16	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -Cl	<b>141</b>	84	43
17	<i>p</i> -MeO	<i>p</i> -F	<b>142</b>	93	21
18	<i>p</i> -MeO	<i>m</i> -Me	<b>143</b>	87	4
19	<i>p</i> -MeO	<i>m</i> -Cl	<b>144</b>	80	6
20	<i>p</i> -MeO	<i>o</i> -Me	<b>145</b>	88	25
21	<i>p</i> -MeO	<i>o</i> -Et	<b>146</b>	85	15
22	<i>p</i> -Me	H	<b>147</b>	82	24
23	<i>p</i> -Me	<i>p</i> -Cl	<b>148</b>	86	32

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: 100 mg del enamino éster, 1% mol de Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(*R*)-BINAP/PPh<sub>3</sub> (1:2:2), 10 mL THF, 120 °C, H<sub>2</sub>/CO (1:3) 450 psi. <sup>b</sup>Rendimiento aislado. <sup>c</sup>Determinado por HPLC.

De manera general los sustratos sin sustituyente en la posición R<sub>1</sub> presentaron moderados % *ee* (Entradas 1, 13 y 24). Sin embargo no fue posible encontrar una tendencia en los resultados obtenidos, a pesar de esto el grupo *p*-MeO en posición R<sub>1</sub> genero mejores % *ee* que el respectivo grupo *p*-Me (Entradas 2, 3, 14, 15, Tabla 3.9). Al cambiar estos sustituyentes por Cl o F los excesos fueron muy bajos cuando R= H (Entradas 4-5, 7, 19, Tabla 3.9), a diferencia de esto, la presencia de los grupos MeO y Me en la posición R generó mejores excesos enantioméricos obteniéndose hasta un 43% *ee* (Entradas 16, 17 y 23). Respecto a las diferentes posiciones de los sustituyentes R<sub>1</sub> en el anillo aromático la sustitución en posición *orto* presentó los mejores excesos enantioméricos (Entradas 8-12 y 20-21, Tabla 3.9). A continuación y a modo de ejemplo se presenta la caracterización para el compuesto **127**. Los β-amino ésteres obtenidos presentaron en IR una banda entre 3415-3366 cm<sup>-1</sup> correspondiente al grupo amino N-H, así como una banda entre 1728-1707 cm<sup>-1</sup> asociada al carbonilo presente en la molécula, y las bandas características de los anillos aromáticos. A diferencia de lo encontrado para los precursores enamínicos, el número de onda para los sistemas hidrogenados indican la ausencia del enlace de hidrógeno intramolecular.<sup>48</sup> Por otra parte, en el espectro de masas apareció el ion molecular m/z 283 (35)

correspondiente, y de manera general se pudo observar para este tipo de compuestos amínicos el fragmento  $[M-C_4H_7O_2]^+$  correspondiente al pico base. En el espectro de RMN  $^1H$  (Figura 3.6), a 1.10 ppm y a 4.01 ppm se observó una señal triple ( $J = 7.1$  Hz) y cuádruple ( $J = 7.1$  Hz) correspondiente al metilo y metileno del grupo etilo del éster. A 2.10 ppm se encontró el grupo metilo presente en el anillo aromático, el metileno producto de la reducción de la doble ligadura se encontró a 2.70 ppm como una señal múltiple, y el hidrógeno del centro quiral apareció en 4.71 ppm (t,  $J = 6.7$  Hz). A campo bajo se encontraron todas las señales asociadas a los dos anillos aromáticos. El anillo con sustituyente metilo en posición *para* presenta dos señales dobles entre 6.40 ppm ( $J = 8.1$  Hz) y 6.82 ppm ( $J = 8.1$  Hz), y para el segundo anillo aparece una señal múltiple entre 7.14 ppm y 7.30 ppm. La señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino N–H se encuentra a 4.36 ppm, esto indica la no existencia del puente de hidrógeno, de lo contrario el enlace de hidrógeno desplazaría la señal a campo bajo como lo observado en los sustratos, lo anterior concuerdan con lo encontrado en la espectroscopia en el infrarrojo. En el espectro de RMN  $^{13}C\{^1H\}$  (Figura 3.7) se observó 14 carbonos asociados a la molécula, siendo las señales más importantes a 41.9 ppm y 54.2 ppm asignadas al metino y al metileno formados como producto de la reacción de hidrogenación. En estos  $\beta$ -amino ésteres se pudo observar que el desplazamiento del hidrógeno N–H concuerda con la inexistencia de un puente de hidrógeno intramolecular, contrario a lo observado para los precursores sintetizados.

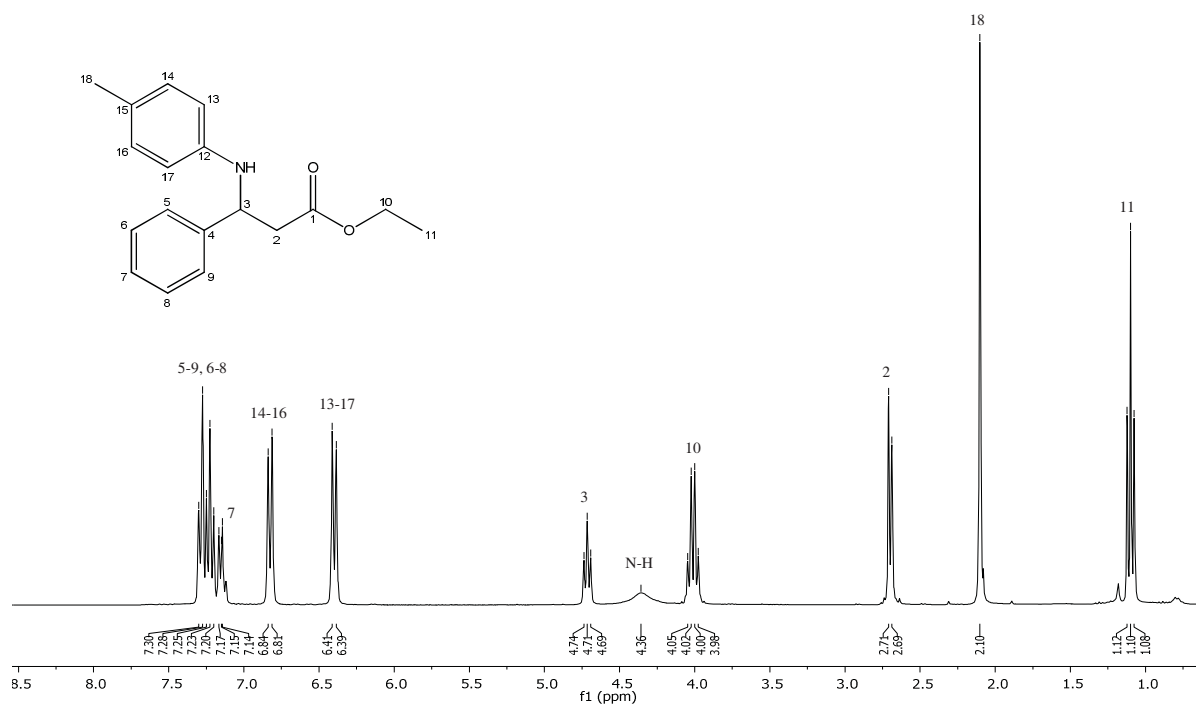


Figura 3.6. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 127

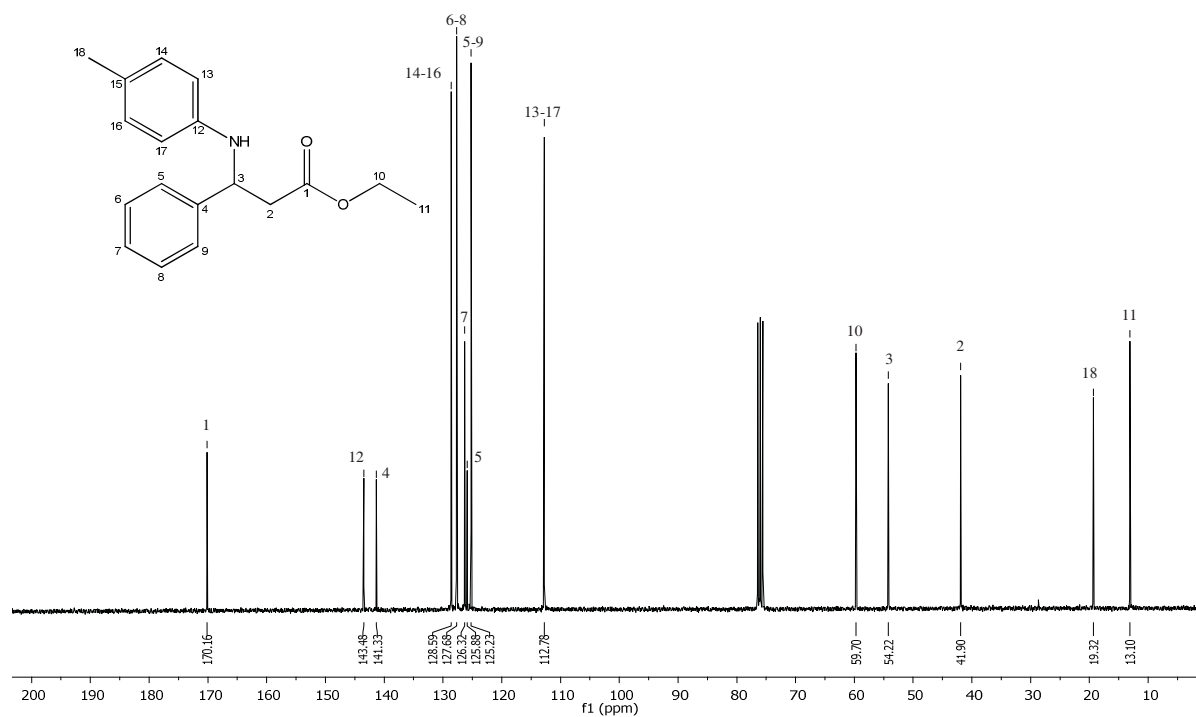
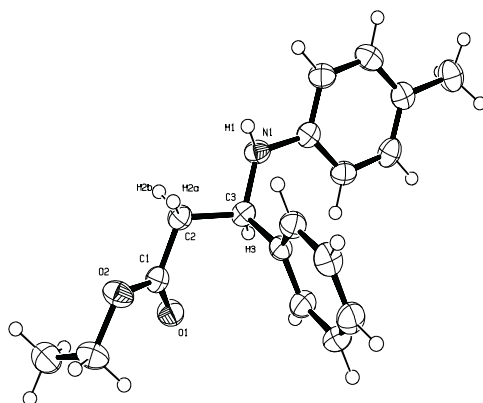


Figura 3.7. Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} del compuesto 127

Se pudieron obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X del compuesto **127** (Figura 3.8) por evaporación lenta de hexano. Como resultado en el cristal se observó la ausencia del puente de hidrógeno debido a la geometría adoptada, corroborando lo observado en solución (RMN  $^1\text{H}$ ). Las longitudes y ángulos de enlace más relevantes se encuentran en la Tabla 3.10. En este contexto, la distancia del enlace C(3)-N(1) es de 1.450(3) Å, el valor es acorde con lo reportado en la literatura para un enlace sencillo C–N el cual es de 1.47 Å.



**Figura 3.8.** Diagrama ORTEP del compuesto **127**

En la celda unitaria las moléculas del compuesto **127** presentan una interacción de hidrógeno intermolecular, entre los fragmentos  $[\text{N}(1)\text{-H}(1)]\cdots[\text{O}(1)\text{-C}(1)]$  cuyo valor promedio de longitud de enlace es de 2.08(3) Å el cual está en el intervalo reportado en la literatura (1.6-2.2 Å). Adicionalmente, fue posible obtener monocristales adecuados para el compuesto **132** (Figura 3.9), donde nuevamente hay ausencia del puente de hidrógeno intramolecular y existencia del intermolecular al igual que lo encontrado para el compuesto **127**.

**Tabla 3.10.** Ángulos y longitudes de enlace para el compuesto **127**

Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°)			
C(1)-O(1)	1.202(3)	C(3)-N(1)-C(10)	121.4(2)
C(1)-O(2)	1.334(3)	C(3)-C(2)-C(1)	112.6(2)
C(1)-C(2)	1.490(4)	O(1)-C(1)-O(2)	123.2(2)
C(2)-C(3)	1.524(4)	O(1)-C(1)-C(2)	124.5(2)
C(3)-N(1)	1.450(3)	N(1)-C(3)-C(2)	107.1(2)
N(1)-H(1)	0.950(3)	N(1)-C(3)-C(4)	115.1(2)
Enlace de hidrógeno (N–H $\cdots$ O): 2.080(3)		Ángulo del enlace de hidrógeno: 172.0(2)	

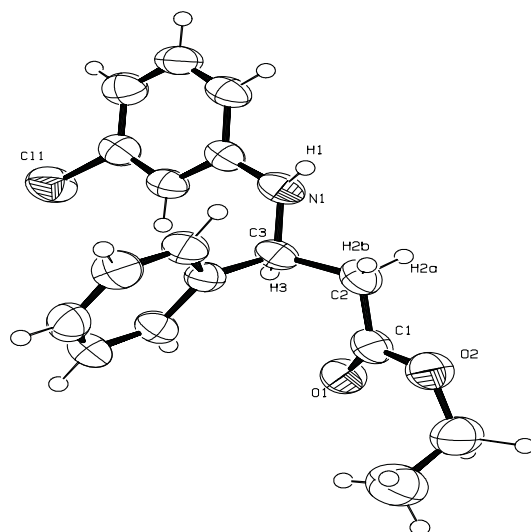


Figura 3.9. Diagrama ORTEP del compuesto 132

### 3.6 Conclusiones

Al evaluar diferentes mezclas de ligantes en la reacción de hidrogenación asimétrica de  $\beta$ -enamino ésteres se encontró que el  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en presencia de (*R*)-BINAP y  $\text{PPh}_3$  dio los mejores porcentajes de rendimiento (93%) con excesos enantioméricos (43%). A pesar de tener en el proceso original buenos porcentajes de rendimiento sin excesos enantioméricos fue posible inducir quiralidad al utilizar una mezcla de un ligante no quiral y uno bidentado quiral en el sistema catalítico (Heterocombinación). Dicha heterocombinación fue capaz de inducir quiralidad debido a la generación de un hidruro enantioselectivo, el cual podría reaccionar de manera selectiva con el sustrato y así generar excesos enantioméricos.

Se encontró que el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno no afecta el porcentaje de rendimiento, sin embargo de manera general se pudo observar influencia del sustituyente en la obtención de excesos enantioméricos, donde la sustitución en la posición *orto* genera los mejores *ee* respecto a las posiciones *meta* y *para*.

Los diferentes  $\beta$ -enamino ésteres sintetizados presentaron un único isómero estructural (*Z*), estabilizado por un enlace de hidrogeno intramolecular entre el grupo amino y el grupo acilo del éster, esto fue comprobado en estado sólido y en disolución. Por el contrario los productos de



reducción obtenidos no presentan este enlace de hidrógeno intramolecular, observándose en todos los casos un enlace de hidrógeno intermolecular en las diferentes estructuras cristalinas obtenidas, lo anterior también se hizo evidente en disolución.

### 3.7 Parte Experimental

Los reactivos utilizados en esta investigación son de disponibilidad comercial y se usaron sin previa purificación, los disolventes como los equipos utilizados para el desarrollo de este capítulo fueron los mismos ya descritos previamente.

#### 3.7.1 Síntesis de $\beta$ -enamino ésteres

En un tubo de ensayo se adicionó 1 mmol del derivado de acetoacetato de etilo y 1mmol del derivado anilínico, finalmente se agregó 3% mmol de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se dejó en agitación por 12 horas. Al finalizar el tiempo de reacción la mezcla fue soportada en sílice (70/230), para ser purificada por columna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etilo (98/3).

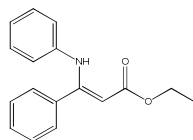
#### 3.7.2 Hidrogenación asimétrica de $\beta$ -enamino ésteres

En un tubo de Schlenk bajo atmosfera de nitrógeno se adicionó 0.01 moles de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ , 0.02 moles de ligante quiral y 0.02 moles de ligante no quiral en 10 mL de THF seco. Se dejó agitar por 10 minutos, seguido se adicionó 1 mol del enamino éster correspondiente, dejándose agitar por 5 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un reactor tipo Parr modelo 4712AD de 45 mL bajo atmósfera de nitrógeno. El reactor fue presurizado a 450 psi con una mezcla de hidrógeno y monóxido de carbono (1:3). Posteriormente fue sumergido en un baño de aceite previamente calentado a 120 °C con agitación constante por 36 horas. Al finalizar el tiempo de reacción la mezcla de gases fue liberada, y el disolvente fue evaporado a presión reducida, el producto crudo fue soportado en sílice para su purificación por columna cromatográfica utilizando hexano/acetato de etilo (97:3).

#### Prueba de gota de mercurio

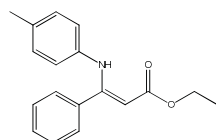
Para descartar la posibilidad de formación de nanopartículas de cobalto, se realizó la prueba de gota de mercurio. A las condiciones de reacción previamente descrita se agregó 3 gotas de mercurio elemental, obteniendo una disminución en el porcentaje de rendimiento del 6% para los b-amino esterés **126** y **138**.

### (Z)-3-Anilin-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 103



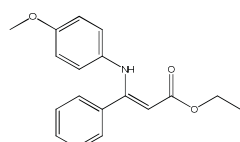
Sólido amarillo (83%), C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.26 (q, *J* = 7.1, 2H), 5.06 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.27-7.44 (m, 5H), 10.37 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.5, 59.4, 91.2, 122.2, 123.0, 128.3, 128.5, 128.7, 129.5, 136.0, 140.4, 159.1, 170.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3266(N-H), 1645 (C=O), EM *m/z*: 267 [M]<sup>+</sup> (60), 193 [M-74]<sup>+</sup> (75).

### (Z)-3-(4-Metilanilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 104



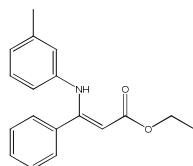
Sólido amarillo (83%), C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.87 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 5H), 10.19 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.6, 20.7, 59.3, 122.4, 128.3, 128.4, 129.3, 129.4, 132.6, 136.2, 137.8, 159.5, 170.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3268(N-H), 1641 (C=O), EM *m/z*: 281 [M]<sup>+</sup> (75), 207 [M-74]<sup>+</sup> (100).

### (Z)-3-(4-Metoxianilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 105



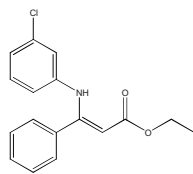
Sólido amarillo (92%), C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.11 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.71 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.6, 20.7, 59.3, 122.4, 128.3, 128.4, 129.3, 129.4, 132.6, 136.2, 137.8, 159.5, 170.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3256(N-H), 1641 (C=O), EM *m/z*: 297 [M]<sup>+</sup> (25), 223 [M-74]<sup>+</sup> (25).

### (Z)-3-(3-Metilanilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 106



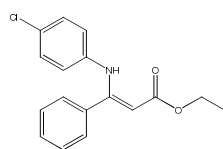
Sólido amarillo (85%), C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.20 (s, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.1, 2H), 5.03 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 10.33 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.6, 21.3, 59.3, 90.9, 119.3, 122.9, 123.7, 128.3, 128.3, 128.4, 129.4, 136.1, 138.5, 140.4, 159.2, 170.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3263(N-H), 1644 (C=O), EM *m/z*: 281 [M]<sup>+</sup> (60).

**(Z)-3-(3-Cloroanilín)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 107**



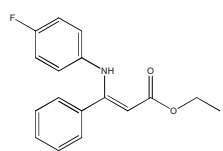
Sólido amarillo (77%),  $C_{17}H_{16}ClNO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.13 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 4.97 (s, 1H), 6.40 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 10.20 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 59.5, 92.6, 120.0, 121.9, 122.8, 128.1, 128.7, 129.5, 129.8, 134.2, 135.5, 141.8, 158.4, 170.0. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3259(N-H), 1641 (C=O), EM  $m/z$ : 301  $[M]^+$  (70), 227  $[M-74]^+$  (100).

**(Z)-3-(4-Cloroanilín)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 108**



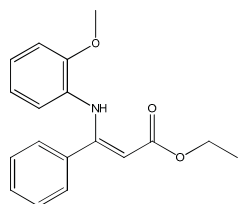
Sólido amarillo (74%),  $C_{17}H_{16}ClNO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.94 (s, 1H), 4.14 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 6.50 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.33-7.17 (m, 5H), 10.20 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 59.5, 91.9, 123.2, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.7, 135.6, 139.1, 158.6, 170.1. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3266(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 301  $[M]^+$  (100), 227  $[M-74]^+$  (60).

**(Z)-3-(4-Fluoroanilín)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 109**

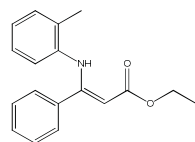


Sólido amarillo (74%),  $C_{17}H_{16}FNO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 4.14 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 4.92 (s, 1H), 6.54-6.58 (m, 2H), 6.70 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.12-7.376 (m, 5H), 10.17 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 59.3, 90.9, 115.2, 115.5, 124.0, 124.1, 128.3, 128.4, 129.5, 135.7, 136.5, 136.5, 159.3, 170.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3261(N-H), 1642 (C=O), EM  $m/z$ : 285  $[M]^+$  (100), 211  $[M-74]^+$  (70).

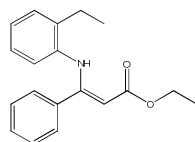
**(Z)-3-(2-Metoxianilín)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 110**



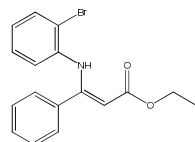
Sólido amarillo (73%),  $C_{18}H_{19}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 5.04 (s, 1H), 6.24 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.43-6.63 (m, 1H), 6.78-6.98 (m, 2H), 7.23-7.47 (m, 5H), 10.30 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.9, 55.7, 59.2, 91.6, 110.5, 119.8, 121.8, 122.8, 128.0, 128.4, 129.3, 129.6, 136.4, 150.5, 158.4, 169.8. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3261(N-H), 1641 (C=O), EM  $m/z$ : 297  $[M]^+$  (100), 223  $[M-74]^+$  (30).

**(Z)-3-(2-Metilanilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 111**

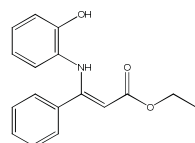
Sólido amarillo (90%), C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.34 (s, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (t, = 7.0 Hz, 1H), 6.77 (t, = 7.0 Hz, 1H), 7.05 (d, = 7.3 Hz, 1H), 7.24-7.14 (m, 5H), 10.17 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.6, 18.3, 59.3, 90.8, 123.5, 123.9, 125.8, 128.1, 129.4, 130.2, 130.5, 136.2, 139.0, 159.9, 170.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3262(N-H), 1649 (C=O), EM *m/z*: 281 [M]<sup>+</sup> (60), 194 [M-87]<sup>+</sup> (100).

**(Z)-3-(2-etilanilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 112**

Sólido amarillo (89%), C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.21-1.30 (m, 6H), 2.73 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.69 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.82 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 5H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.2, 14.6, 24.8, 59.3, 90.8, 123.7, 124.4, 125.7, 128.1, 128.3, 128.6, 129.3, 136, 136.1, 138.3, 159.9, 170.3; IR(ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3266(N-H), 1645 (C=O)EM *m/z*: 295 [M]<sup>+</sup> (20), 208 [M-87]<sup>+</sup> (100).

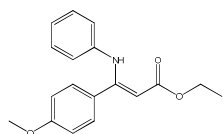
**(Z)-3-(2-Bromoanilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 113**

Sólido incoloro (80%), C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Br, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.28 (q, *J* = 7.1, 2H), 5.17 (s, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H), 7.56 (dd, *J* = 7.8, 1.6Hz, 1H), 10.33 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.5, 59.6, 93.5, 116.2, 123.8, 123.9, 127, 128, 128.6, 129.6, 132.8, 135.7, 138.9, 157.7, 169.7. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3265(N-H), 1638 (C=O), EM *m/z*: 345 [M]<sup>+</sup> (100), 193 [M-152]<sup>+</sup> (100).

**(Z)-3-(2-Metilanilin)-3-fenil-propil-2-enoato de etilo 114**

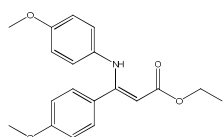
Sólido amarillo (91%), C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.1, 2H), 5.00 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 5H), 9.98 (s, 1H, NH). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.5, 59.7, 91.5, 115.4, 120.0, 124.5, 124.9, 128.0, 128.4, 129.6, 136.9, 149.1, 160.5, 170.5. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3271(N-H), 1650 (C=O), EM *m/z*: 283 [M]<sup>+</sup> (10), 227 [M-88]<sup>+</sup> (60).

**(Z)-3-(Fenilanilin)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 115**



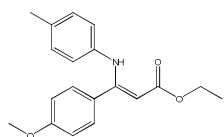
Sólido amarillo (83%),  $C_{18}H_{19}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.84 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.19 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.6, 55.3, 59.3, 90.4, 113.8, 122.2, 122.8, 128.1, 128.7, 129.7, 140.7, 158.8, 160.6, 161.3, 170.2; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3264(N-H), 1641 (C=O), EM  $m/z$ : 297  $[M]^+$  (80), 223  $[M-74]^+$  (100).

**(Z)-3-(4-Metoxianilin)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 116**



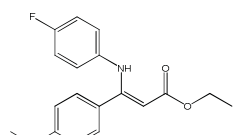
Sólido amarillo (83%),  $C_{19}H_{21}NO_4$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.82 (s, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.11 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 13.5, 54.1, 58.0, 87.9, 112.6, 112.8, 123.2, 127.1, 128.6, 128.7, 130.7, 154.7, 159.3, 169.3; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3266(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 327  $[M]^+$  (60), 153  $[M-74]^+$  (30).

**(Z)-3-(4-Metilanilin)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 117**



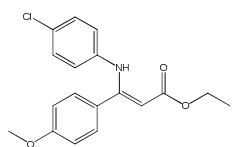
Sólido amarillo (80%),  $C_{19}H_{21}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.6, 20.7, 55.1, 59.1, 89.7, 113.7, 122.4, 128.2, 129.2, 129.7, 132.4, 138.1, 159.1, 160.5, 170.2; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3266(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 311  $[M]^+$  (20), 237  $[M-74]^+$  (100).

**(Z)-3-(4-Fluoroanilin)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 118**



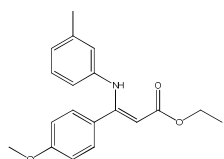
Sólido amarillo (81%),  $C_{18}H_{18}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.2 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 6.54-6.59 (m, 2H), 6.67-6.7 (m, 4H), 7.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 55.2, 59.3, 90.2, 113.8, 115.2, 123.9, 127.7, 129.7, 136.7, 157.2, 159.0, 160.4, 170.2; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3261(N-H), 1640 (C=O), EM  $m/z$ : 315  $[M]^+$  (35), 241  $[M-74]^+$  (100).

**(Z)-3-(4-Cloroanilín)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 119**



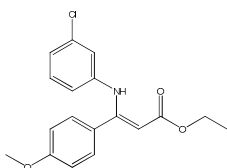
Sólido amarillo (83%),  $C_{19}H_{21}ClNO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 10.2 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 55.3, 59.4, 91.1, 133.9, 123.2, 127.6, 127.8, 128.6, 129.6, 139.3, 158.4, 160.7, 170.1; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3266(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 331  $[M]^+$  (60), 257  $[M-74]^+$  (100).

**(Z)-3-(3-Metilanilín)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 120**



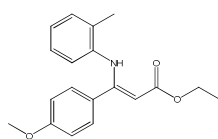
Sólido amarillo (80%),  $C_{19}H_{21}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.05 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 6.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.50-6.68(m, 3H), 6.77 (t,  $J = 7.8$ , 1H), 7.13 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.6, 21.3, 55.1, 59.1, 90.4, 113.7, 119.3, 122.8, 123.7, 128.2, 128.4, 129.6, 138.5, 140.6, 158.8, 160.6, 170.1, IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3263(N-H), 1640 (C=O), EM  $m/z$ : 311  $[M]^+$  (90), 237  $[M-74]^+$  (60).

**(Z)-3-(3-Cloroanilín)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 121**



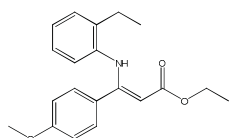
Sólido amarillo (72%),  $C_{18}H_{18}ClNO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.08 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 6.33-6.42 (m, 1H), 6.59 (t,  $J = 2.1$ , 1H), 6.64-6.77 (m, 3H), 6.83 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 55.2, 59.4, 92.0, 114.0, 120.0, 121.8, 122.6, 127.5, 129.5, 134.2, 142.1, 158.0, 160.8, 169.9; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3264(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 331  $[M]^+$  (60), 257  $[M-74]^+$  (100).

**(Z)-3-(2-Metilanilín)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 122**



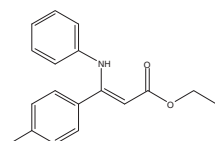
Sólido amarillo (79%),  $C_{19}H_{21}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 6.29 (d,  $J = 6.9$ , 1H), 6.56-6.82 (m, 4H), 7.03 (d,  $J = 6.5$ , 1H), 7.14 (d,  $J = 8.8$  Hz, 5H), 10.0 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.6, 18.2, 55.2, 59.2, 90.1, 113.7, 123.3, 123.9, 125.8, 128.3, 129.5, 130.2, 130.4, 139.2, 159.6, 160.5, 170.3; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3266(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 311  $[M]^+$  (20), 223  $[M-88]^+$  (100).

### (Z)-3-(2-Metilanilin)-3-(4-metoxifenil)-propil-2-enoato de etilo 123



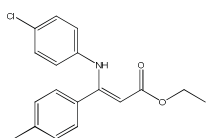
Sólido amarillo (82%),  $C_{20}H_{23}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.21-1.29 (m, 6H), 2.73 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.13 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.24-6.33 (m, 1H), 6.64-6.78 (m, 3H), 6.82 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 7.00-7.26 (m, 3H), 10.1 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.2, 14.6, 24.8, 55.2, 59.2, 90.0, 133.7, 123.6, 124.5, 125.7, 128.3, 128.6, 129.5, 136.0, 138.6, 159.6, 160.4, 170.4; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3262(N-H), 1645 (C=O), EM  $m/z$ : 325  $[M]^+$  (40), 238  $[M-87]^+$  (100).

### (Z)-3-(Fenilanilin)-3-(4-metilfenil)-propil-2-enoato de etilo 124



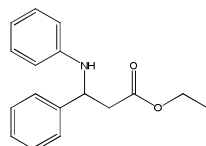
Sólido amarillo (87%),  $C_{18}H_{19}NO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.18 (s, 1H), 4.08 (q,  $J = 7.1$ , 2H), 4.88 (s, 1H), 6.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.76 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.94 (m, 4H), 7.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.24-7.14 (m, 5H), 10.17 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.6, 21.34, 59.3, 90.9, 122.2, 122.9, 128.2, 128.7, 129.2, 133.1, 139.6, 140.7, 159.2, 170.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3261(N-H), 1642 (C=O), EM  $m/z$ : 281  $[M]^+$  (65), 207  $[M-74]^+$  (100).

### (Z)-3-(4-Cloroanilin)-3-(4-metilfenil)-propil-2-enoato de etilo 125



Sólido amarillo (80%),  $C_{18}H_{18}ClNO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.12 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 10.17 (s, 1H, NH). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.5, 21.4, 59.4, 91.6, 123.2, 128.0, 128.1, 128.7, 129.3, 132.6, 139.3, 139.9, 158.8, 170.2; IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3260(N-H), 1649 (C=O), EM  $m/z$ : 315  $[M]^+$  (45), 241  $[M-74]^+$  (100).

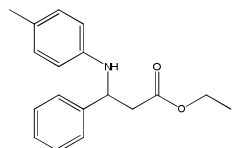
### 3-Anilino-3-fenil propanoato de etilo 126



Sólido incoloro (93%),  $C_{17}H_{19}NO_2$  RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.68-2.80 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.49 (br, 1H, NH), 4.75 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.58 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 42.9, 55.0, 60.8, 113.7, 117.9, 126.3, 127.4, 128.8, 129.1, 142.2, 146.8, 171.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3420 (N-H), 1729 (C=O), EM  $m/z$ : 269  $[M]^+$  (74), 182  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 22%,  $[\alpha] -4.76$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 8.89 (mayor), tr = 8.52 (menor).

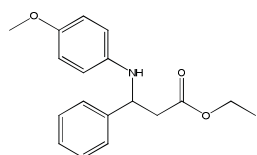


### 3-(4-Metilanilino)-3-fenil propanoato de etilo 127



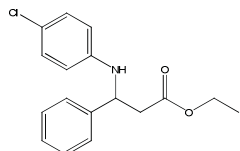
Sólido incoloro (91%),  $C_{18}H_{21}NO_2$  RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.36 (br, 1H, NH), 4.71 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.14-7.30 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 13.1, 19.3, 41.9, 54.2, 59.7, 112.7, 125.2, 125.8, 126.3, 127.6, 128.5, 141.3, 143.8, 107.1. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3420 (N-H), 1728 (C=O), EM  $m/z$ : 283  $[M]^+$  (40), 196  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 7%,  $[\alpha] -2.0$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 6.80 (mayor), tr = 7.18 (menor).

### 3-(4-Metilanilino)-3-fenil propanoato de etilo 128



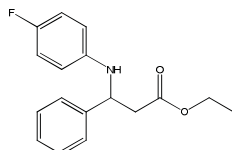
Aceite incoloro (85%),  $C_{18}H_{21}NO_3$  RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.70 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.03 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.23 (br, 1H, NH), 4.67 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.66 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.09-7.36 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 13.1, 41.9, 41.9, 54.6, 58.4, 59.7, 113.6, 114.0, 126.3, 127.6, 139.9, 141.4, 151.2, 170.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3432 (N-H), 1731 (C=O), EM  $m/z$ : 299  $[M]^+$  (40), 212  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 37%,  $[\alpha] -1.11$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 9.34 (mayor), tr = 10.25 (menor).

### 3-(4-Cloroanilino)-3-fenil propanoato de etilo 129



Sólido incoloro (90%),  $C_{17}H_{18}NClO_2$  RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.71 (m, 2H), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.57 (br, 1H, NH), 4.69 (dd,  $J = 7.5, 5.7$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.10-7.33 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 41.9, 42.8, 55.1, 60.9, 114.8, 122.4, 126.2, 127.6, 128.8, 129.0, 141.6, 145.3, 171.1. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3429 (N-H), 1731 (C=O), EM  $m/z$ : 303  $[M]^+$  (35), 216  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 7%,  $[\alpha] -1.20$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 8.34 (mayor), tr = 8.10 (menor).

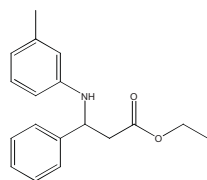
### 3-(4-Cloroanilino)-3-fenil propanoato de etilo 130



Aceite incoloro (89%),  $C_{17}H_{18}NFO_2$  RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.69 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.40 (br, 1H, NH), 4.66 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.32-6.46 (m, 2H), 6.75 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.10-7.35 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 42.9, 55.6, 60.8, 114.4, 114.47, 115.4,

115.7, 162.2, 127.5, 128.8, 142.0, 127.5, 128.8, 142.0, 134.2, 154.4, 157.5, 171.2 IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3428 (N-H), 1731 (C=O), EM *m/z*: 287 [M]<sup>+</sup> (35), 200 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 5%, [α] -0.76 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 8.54 (mayor), tr = 8.34 (menor).

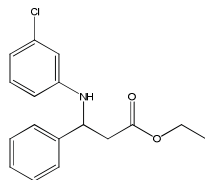
### 3-(3-Metil-anilino)-3-fenil propanoato de etilo 131



Sólido amarillo (93%), C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.59-2.87 (m, 2H), 4.01 (qd, *J* = 7.1 Hz, 1.5 Hz, 2H), 4.42 (br, 1H, NH), 4.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11-7.41 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.1, 21.6, 42.9, 54.9, 60.8, 110.6, 114.5, 118.7, 126.2, 127.4, 128.7, 129.0, 138.9, 142.3, 146.8, 171.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 3415 (N-H), 1728 (C=O), EM *m/z*: 283 [M]<sup>+</sup> (40), 196 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 19%, [α] -1.90 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 7.87 (mayor), tr = 7.66 (menor).

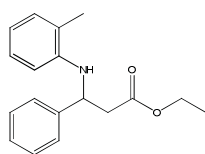
### 3-(3-Cloro-anilino)-3-fenil propanoato de etilo 132



Sólido amarillo (92%), C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.69 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.40 (br, 1H, NH), 4.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.31-6.48 (m, 2H), 6.64-6.78 (m, 2H), 7.09-7.33 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.1, 21.6, 42.9, 54.9, 60.8, 110.6,

114.5, 118.7, 126.2, 127.4, 128.7, 129.0, 138.9, 142.3, 146.8, 171.2; EM: 303 *m/z* [M]<sup>+</sup> (35), 216 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 5%, [α] -1.3 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 8.77 (mayor), tr = 9.54 (menor).

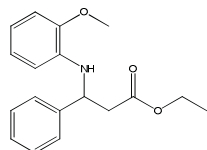
### 3-(3-Cloro-anilino)-3-fenil propanoato de etilo 133



Aceite amarillo (89%), C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.53 (br, 1H, NH), 4.76 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11-7.35 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.1, 17.6, 43.2, 55.0, 60.9, 111.1, 117.3, 122.3, 126.2, 127.0, 127.4, 128.8,

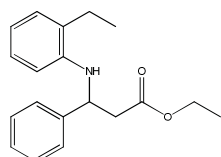
130.1, 142.3, 144.8, 171.3; EM: 283 *m/z* [M]<sup>+</sup> (30), 296 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 19%, [α] -0.83 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 6.07 (mayor), tr = 6.52 (menor).

### 3-(2-Metoxianilino)-3-fenil propanoato de etilo 134



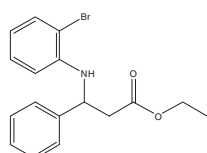
Aceite naranja (91%),  $C_{18}H_{21}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.75 (dd,  $J = 6.8, 2.6$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.03 (qd,  $J = 7.1, 2.2$  Hz, 2H), 4.76 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.00 (br, 1H, NH), 6.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.47-6.76 (m, 3H), 7.15-7.32 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 43.3, 54.8, 55.5, 60.7, 119.4, 111.2, 116.8, 121.1, 126.3, 127.4, 128.7, 136.7, 142.4, 146.9, 171.0. EM: 299  $m/z$   $[M]^+$  (40), 212  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 38%,  $[\alpha] -0.95$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 9.05 (mayor), tr = 5.63 (menor).

### 3-(2-Etilanilino)-3-fenil propanoato de etilo 135



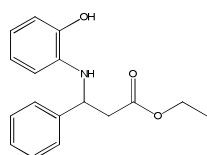
Aceite amarillo (80%),  $C_{19}H_{21}NO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.5$ , 3H), 2.52 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.02 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.66 (br, 1H, NH), 4.77 (dd,  $J = 7.7, 5.4$  Hz, 1H), 6.31 (d,  $J = 8.0$ , Hz, 1H), 6.58 (td,  $J = 7.4, 1.2$ , 1H), 6.87 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.10-7.34 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.2, 14.6, 24.8, 59.3, 90.8, 123.7, 124.4, 125.7, 128.1, 128.3, 128.6, 129.3, 136, 136.1, 138.3, 159.9, 170.3; EM: 297  $m/z$   $[M]^+$  (35), 210  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 6%,  $[\alpha] -1.3$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 6.05 (mayor), tr = 6.51 (menor).

### 3-(2-Bromoanilino)-3-fenil propanoato de etilo 136



Aceite amarillo (90%),  $C_{17}H_{18}NBrO_2$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.66-2.95 (m, 2H), 4.04 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.76-4.82 (m, 1H), 5.22 (br, 1H, NH), 6.35 (dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz, 1H), 6.43 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H), 6.85-7.00 (m, 1H), 7.07-7.49 (m, 6H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.2, 43.2, 55.0, 61.0, 110.0, 112.7, 118.2, 126.1, 127.6, 128.3, 128.8, 132.3, 141.5, 143.6, 170.8; EM: 347  $m/z$   $[M]^+$  (30), 260  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 32%,  $[\alpha] -7.0$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 6.64 (mayor), tr = 8.19 (menor).

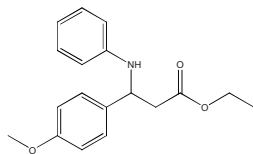
### 3-(2-Hidroxianilino)-3-fenil propanoato de etilo 137



Aceite amarillo (89%),  $C_{17}H_{19}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.63-2.94 (m, 2H), 4.08 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.63-4.67 (m, 1H), 6.34-6.425 (m, 1H), 6.54-6.75 (m, 3H), 7.15-7.30 (m, 5H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$

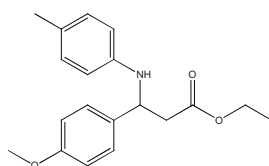
(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.1, 42.6, 56.2, 61.0, 114.6, 116.4, 119.8, 120.9, 126.4, 127.5, 128.7, 134.4, 142.0, 145.8, 171.6. EM: 285 *m/z* [M]<sup>+</sup> (45), 198 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 26%, [α] -2.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 15.0 (mayor), tr = 24.1 (menor).

### 3-(Anilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 138



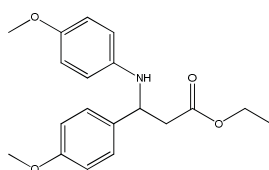
Aceite amarillo (82%), C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 4.02 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.45 (br, 1H, NH), 4.7.1 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.1, 42.9, 54.4, 55.5, 60.7, 113.7, 114.1, 117.7, 127.3, 129.1, 134.2, 146.9, 158.8, 171.2. EM: 299 *m/z* [M]<sup>+</sup> (45), 212 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 18%, [α] -1.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 9.96 (mayor), tr = 11.5 (menor).

### 3-(4-Metilanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 139



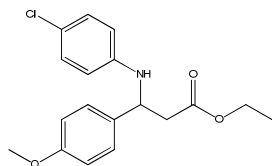
Aceite amarillo (89%), C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.02 (qd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 4.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.3, Hz, 2H), 6.66-6.93 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 14.1, 20.3, 43.0, 54.7, 55.2, 60.7, 113.8, 114.0, 127.3, 129.6, 130.6, 134.3, 144.5, 158.7, 171.3; EM: 313 *m/z* [M]<sup>+</sup> (35), 226 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 7%, [α] -21.8 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 8.13 (mayor), tr = 9.21 (menor).

### 3-(4-Metoxianilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 140



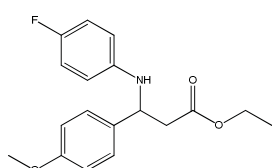
Aceite amarillo (86%), C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.03(q, *J* = 7.2, 2H), 4.63 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 9.0, Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 9.0, Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.7, Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.0, Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 13.1, 41.9, 54.2, 54.6, 59.6, 113.0, 113.6, 114.2, 126.3, 133.3, 139.9, 151.2, 157.7, 170.0. MS: 329 *m/z* [M]<sup>+</sup> (60), 242 [M-87]<sup>+</sup> (100). Exceso enantiomérico: 15%, [α] -21.2 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), tr = 10.8 (mayor), tr = 11.9 (menor).

### 3-(4-Cloroanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 141



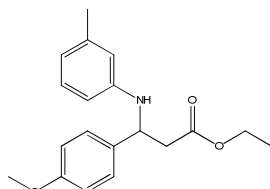
Aceite amarillo (84%),  $C_{19}H_{21}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.62-2.80 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.65 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 42.8, 45.8, 55.2, 60.8, 114.1, 114.7, 127.3, 129.1, 130.9, 133.6, 145.5, 158.9, 171.1; EM: 333  $m/z$   $[M]^+$  (20), 246  $[M-87]^+$  (60). Exceso enantiomérico: 43%,  $[\alpha] -40.4$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 8.73 (mayor), tr = 9.80 (menor).

### 3-(4-Fluoroanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 142



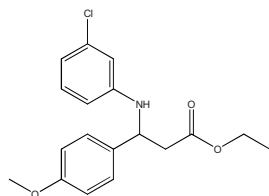
Aceite amarillo (93%),  $C_{18}H_{20}NFO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.02 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.34 (br, 1H, NH), 4.62 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.31-6.49 (m, 2H), 6.67-6.81 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 7.19 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 42.9, 55.6, 60.8, 114.4, 114.47, 115.4, 115.7, 162.2, 127.5, 128.8, 142.0, 127.5, 128.8, 142.0, 134.2, 154.4, 157.5, 171.2. EM: 317  $m/z$   $[M]^+$  (45), 207  $[M-110]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 21%,  $[\alpha] -4.2$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 7.87 (mayor), tr = 8.70 (menor).

### 3-(3-Metilanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 143



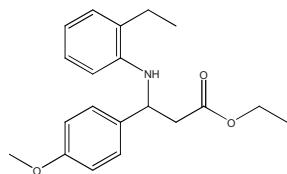
Aceite amarillo (87%),  $C_{19}H_{23}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.69 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.02 (qd,  $J = 7.2, 1.4$  Hz, 2H), 4.71 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.22-6.37 (m, 2H), 6.42 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.70-6.82 (m, 2H), 6.82-7.67 (m, 2H), 7.11-7.36 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 21.6, 42.9, 55.2, 54.3, 66.7, 110.6, 113.7, 118.6, 127.3, 129.0, 130.6, 134.3, 138.8, 146.9, 158.8, 171.2. EM: 313  $m/z$   $[M]^+$  (45), 226  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 4%,  $[\alpha] -1.9$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 8.43 (mayor), tr = 9.21 (menor).

### 3-(3-Cloroanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 144



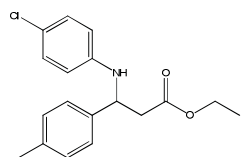
Aceite amarillo (80%),  $C_{18}H_{20}NClO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.12 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.58-2.77 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.67 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 8.2, 2.3$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.55 (dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz, 1H), 6.74-6.84 (m, 2H), 6.92 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.14-7.25 (m, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 48.8, 54.2, 55.2, 60.8, 111.8, 144.2, 117.6, 127.2, 130.1, 130.6, 133.5, 134.8, 184.0, 158.9, 171.0, EM: 333  $m/z$   $[M]^+$  (35), 246  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 6%,  $[\alpha] -20.1$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 9.77 (mayor), tr = 10.3 (menor).

### 3-(2-Etilanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 146



Aceite amarillo (85%),  $C_{20}H_{25}NO_3$ , RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.51 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.63-2.86 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.58 (br, 1H, NH), 4.74 (t,  $J = 6.6$ , 1H), 6.28-6.38 (m, 1H), 6.58 (td,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.7$ , 2H), 6.89 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 6.94-7.04 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 12.9, 14.1, 24.0, 43.2, 54.3, 55.2, 60.8, 111.3, 114.1, 117.3, 126.8, 127.2, 127.84, 127.89, 134.3, 144.1, 158.8, 171.3; MS: 327  $m/z$   $[M]^+$  (45), 240  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: %,  $[\alpha] -1.90$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 7.87 (mayor), tr = 7.66 (menor).

### 3-(4-Cloroanilino)-3-(4-metoxifenil)-propanoato de etilo 148



Aceite incoloro (86%),  $C_{18}H_{20}NClO_2$  RMN  $^1H$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 1.09 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.22 (m, 3H), 266-268 (m, 2H), 4.01 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.53 (br, 1H, NH), 4.66 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H). RMN  $^{13}C\{^1H\}$  ( $CDCl_3-d_1$ ,  $\delta$  ppm): 14.1, 21.1, 42.9, 54.8, 60.8, 114.8, 122.3, 126.1, 129.0, 129.5, 137.2, 138.7, 145.5, 171.2. IR (ATR)/ $cm^{-1}$ : 3430 (N-H), 1728 (C=O), EM  $m/z$ : 317  $[M]^+$  (45%), 230  $[M-87]^+$  (100). Exceso enantiomérico: 32%,  $[\alpha] -2.03$  (c 1.0,  $CHCl_3$ ), tr = 9.23 (mayor), tr = 11.54 (menor).

## Referencias


- (1) Greenhill, J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277.
- (2) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L. P.; Oliveira, M. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur J. Pharmacol.* **2002**, 451, 141.
- (3) Wang, Y. F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6465.
- (4) Foster, J. E.; Nicholson, J. M.; Butcher, R.; Stables, J. P.; Edafiogho, I. O.; Goodwin, A. M.; Henson, M. C.; Smith, C. A.; Scott, K. R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2415.
- (5) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9635.
- (6) Boger, D. L.; Ishizaki, T.; Wysocki, R. J.; Munk, S. A.; Kitos, P. A.; Suntornwat, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6461.
- (7) Martin, D. F.; Janusonis, G. A.; Martin, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 73.
- (8) Yadav, J. S.; Kumar, V. N.; Rao, R. S.; Priyadarshini, A. D.; Rao, P. P.; Reddy, B. V. S.; Nagaiah, K. *J Mol. Cat. A: Chemical* **2006**, 256, 234.
- (9) Rechsteiner, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5071.
- (10) Lee, D. H.; Park, S.-E.; Cho, K.; Kim, Y.; Athar, T.; Lee, I.-M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8281.
- (11) Salama, N. N.; Scott, K. R.; Eddington, N. D. *Biopharm. Drug Dispos.* **2004**, 25, 227.
- (12) Anderson, A. J.; Nicholson, J. M.; Bakare, O.; Butcher, R. J.; Scott, K. R. *J Comb. Chem* **2004**, 6, 950.
- (13) Scott, K. R.; Butcher, R. J.; Hanson, C. D. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2006**, 62, o215.
- (14) Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett* **2004**, 0239.
- (15) Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Kookhazadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1725.
- (16) Paira, M. M., R.; Roy, S. C. *Indian J. Chem.*, 47B, 966.
- (17) Murthy, Y. L. N. V., R.; Govindh, B.; Diwakar, B. S.; Naga Lakshmi, K.; Singh, E. R. *Asian J. Chem.* **2010**, 22, 3047.
- (18) Jakobsen, P.; Lawesson, S. O. *Tetrahedron* **1968**, 24, 3671.
- (19) Singh, K.; Singh, J.; Singh, H. *Tetrahedron* **1998**, 54, 935.
- (20) Cimarelli, C.; Palmieri, G. *J Org. Chem.* **1996**, 61, 5557.
- (21) Potin, D.; Dumas, F.; D'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3483.
- (22) Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4290.



- (23) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2010**, *111*, 1713.
- (24) Lubell, W. D.; Kitamura, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetric.* **1991**, *2*, 543.
- (25) Dai, Q.; Yang, W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5343.
- (26) Tang, W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4159.
- (27) Dubrovina, N. V.; Tararov, V. I.; Monsees, A.; Kadyrov, R.; Fischer, C.; Börner, A. *Tetrahedron: Asymmetric.* **2003**, *14*, 2739.
- (28) Wu, J.; Chen, X.; Guo, R.; Yeung, C.-h.; Chan, A. S. C. *J Org. Chem.* **2003**, *68*, 2490.
- (29) Wang, X.-B.; Wang, D.-W.; Lu, S.-M.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Tetrahedron: Asymmetric.* **2009**, *20*, 1040.
- (30) Katayama, S.; Ae, N.; Nagata, R. *Tetrahedron: Asymmetric.* **1998**, *9*, 4295.
- (31) Hebbache, H.; Hank, Z.; Bruneau, C.; Renaud, J.-L. *Synthesis* **2009**, 2627.
- (32) Erre, G.; Enthaler, S.; Junge, K.; Gladiali, S.; Beller, M. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 471.
- (33) Mršić, N.; Panella, L.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetric.* **2011**, *22*, 36.
- (34) Chen, W.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8737.
- (35) Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 790.
- (36) Pena, D.; Minnaard, A. J.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. & Bio. Chem.* **2003**, *1*, 1087.
- (37) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889.
- (38) Reetz, M. T.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2959.
- (39) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4593.
- (40) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922.
- (41) Reetz, M. T.; Guo, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, 3.
- (42) Reetz, M. T.; Li, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2962.
- (43) Hoen, R.; Boogers, J. A. F.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; Meetsma, A.; Tiemersma-Wegman, T. D.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4209.
- (44) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117.
- (45) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Gianotti, M.; Kelly, P. M.; Pierres, C.; Savory, E. D.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **2002**, *0*, 1858.
- (46) Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160.



- (47) Zhang, Z.-H.; Yin, L.; Wang, Y.-M. *Adv. Syn. Catal.* **2006**, *348*, 184.
- (48) Pretsch, E.; Bèuhmann, P.; Buhlmann, P.; Badertscher, M. *Structure determination of organic compounds*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009.
- (49) Xiao, Z.-P.; Xue, J.-Y.; Tan, S.-H.; Li, H.-Q.; Zhu, H.-L. *Bioorg Med. Chem.* **2007**, *15*, 4212.
- (50) Amezcuita-Valencia, M.; Hernandez-Ortega, S.; Suarez-Ortiz, G. A.; Cabrera, A. *Acta Crystallogr. Sect. E* **2010**, *66*, o500.
- (51) Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656.
- (52) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556.



**CAPÍTULO IV**  
**EPOXIDACIÓN DE DOBLES LIGADURAS**  
**CATALIZADA POR COMPLEJOS DE MOLIBDENO**  
**CON LIGANTES NITROGENADOS**

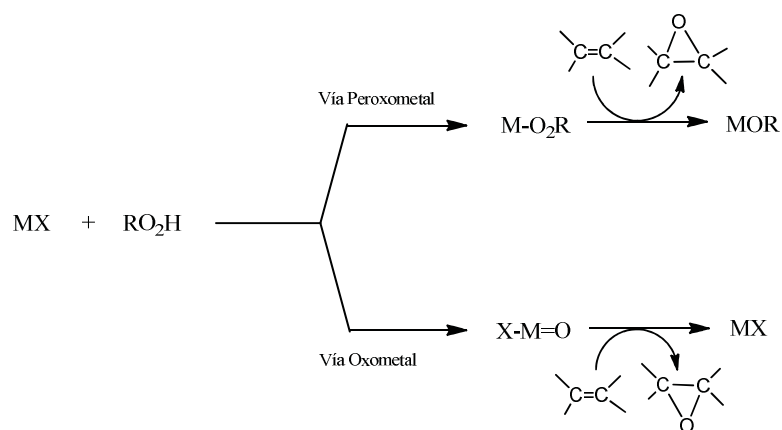
*En este capítulo se describe la reacción de epoxidación de dobles ligaduras catalizada por complejos de Molibdeno conteniendo ligantes nitrogenados tanto quirales como no quirales. Se logró obtener buena actividad catalítica en la reacción de epoxidación.*

## 4.1 Introducción

La reacción de epoxidación de dobles ligaduras juega un papel muy importante a nivel industrial, ya que es posible la síntesis de intermediarios útiles en química fina y farmacéutica. Es por esto que el interés en este tipo de reacciones sigue creciendo día con día. En este contexto, los complejos de metales de transición más utilizados son Fe, Mo, V y Re. Asimismo, es posible llevar a cabo esta reacción de epoxidación de forma enantioselectiva, donde el uso de ligantes quirales es la ruta más utilizada. Debido a la importancia de esta reacción es necesario el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que presenten alta eficiencias hacia la síntesis de una gran diversidad de epóxidos quirales y no quirales. Por lo anterior, se sintetizaron diferentes compuestos diimínicos quirales como no quirales, los cuales fueron utilizados como ligantes para la síntesis de complejos de molibdeno, a nivel industrial la síntesis de óxido de propileno se realiza utilizando un complejo de molibdeno, el proceso es llamado Halcon. Estos nuevos complejos de molibdeno sintetizados se evaluaron en reacciones de epoxidación de dobles ligaduras tanto quirales como no quirales. Una de las ventajas que se presenta al obtener epóxidos quirales es la posibilidad de generar dos centros estereogénicos en un solo paso de reacción.

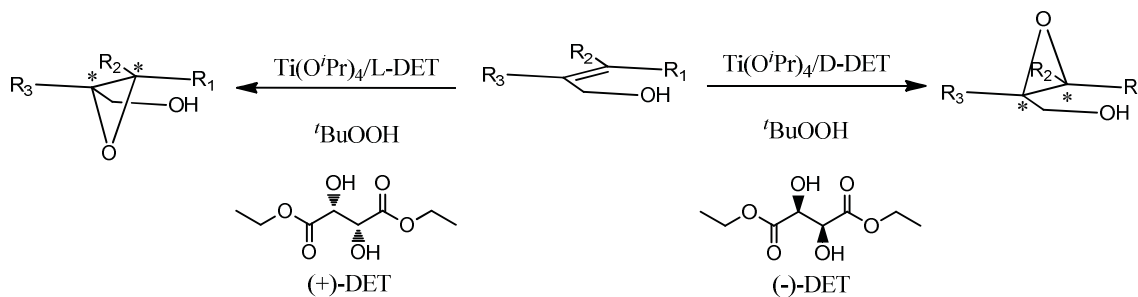
## 4.2 Antecedentes

La oxidación directa de hidrocarburos insaturados es un campo muy importante el cual se ha desarrollado tanto a nivel industrial como académico. La relevancia radica en la obtención de epóxidos los cuales se han convertido en intermediarios útiles y versátiles para la síntesis de poliuretanos, poliésteres, alcanosaminas entre otros.<sup>1</sup> En este contexto, los epóxidos quirales son bloques constructores para la síntesis de moléculas enantioméricamente puras, en particular compuestos con actividad biológica.<sup>1</sup> Generalmente las reacciones de oxidación se llevan a cabo en presencia de un oxidante en cantidades estequiométricas, los métodos tradicionales involucran reactivos inorgánicos altamente tóxicos como permanganatos y dicromatos.<sup>2</sup> Debido al incremento en las legislaciones medioambientales,<sup>3</sup> este tipo de procesos se están eliminando a nivel industrial, con la finalidad de acceder a procesos más limpios, eficientes y catalíticos. En este contexto, la catálisis por metales de transición se ha convertido en la vía más sencilla y económica para la reacción epoxidación, reemplazando las metodologías clásicas. Los metales de transición que se pueden aplicar en este tipo de reacción van desde el grupo 4 al 11.<sup>1</sup> El primer ejemplo de reacciones de oxidación en presencia de metales fue desarrollado por J.J. Berzelius utilizando molibdeno en 1826.<sup>4</sup> En 1936 se utilizó por primera vez un metal de transición en presencia de una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en *ter*-butanol formándose un perácido conocido como reactivo de Milas.<sup>5</sup> Esta reacción fue utilizada para la hidroxilación de olefinas. El interés en las reacciones de oxidación continúa creciendo en la actualidad, desarrollándose diferentes catalizadores tanto homogéneos como heterogéneos para la epoxidación selectiva de olefinas.<sup>4</sup> De manera general el mecanismo de reacción presenta un intermediario clave en el paso de transferencia de oxígeno el cual puede dividirse en dos categorías. El primero involucra un peroxometal, mientras que el segundo involucra un oxometal (Esquema 4.1). Generalmente los metales como el Mo, V y Ti catalizando reacciones de epoxidación proceden vía la formación de un peroxometal.<sup>6-8</sup> Las especies oxometálicas son generalmente aceptadas en reacciones de epoxidación catalizadas por Se, Ru, Os y Cr.<sup>9-11</sup> Asimismo, en las reacciones de epoxidación es posible inducir regio y quimioselectividad, mientras que la formación de enantio y diastereoselectividad es casi un requisito trabajar con un sistema quiral. En 1957, Henbest y *col.* trabajaron con un sistema quiral obteniendo un producto racémico.<sup>12</sup>



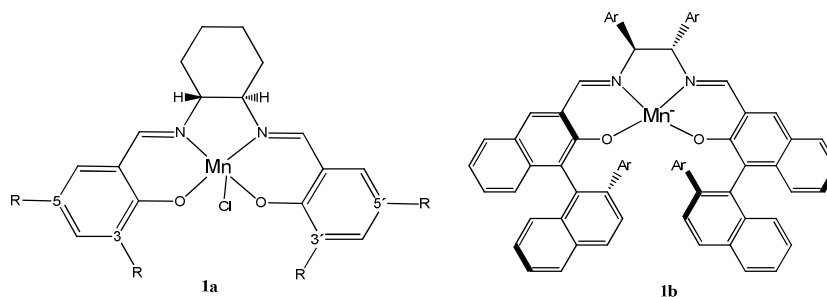
**Esquema 4.1.** Vía peroxometal vs oxometal en la reacción de epoxidación de olefinas

Michaelson y *col.* obtuvieron regioselectividad en la epoxidación del geraniol en 1973 al trabajar con metales de transición en presencia de hidroperóxidos de alquilo, logrando alta selectividad en la posición 2,3 del compuesto, pero sin lograr excesos enantioméricos.<sup>13</sup> En 1980 Katsuki y *col.* descubrieron la epoxidación asimétrica catalizada por titanio, resolviendo en parte el problema enantiomérico.<sup>14</sup> La carrera por resolver el problema de regio y enantio selectividad generó un auge en la reacción de epoxidación, donde en 1980 Sharpless y *col.* introdujeron por primera vez un ligante quiral a metales de transición como Mo, Ti y V, desarrollando el sistema conocido como epoxidación de Sharpless (Esquema 4.2).<sup>13,15</sup> La cual consiste en la epoxidación de alcoholes alílicos utilizando isopropóxido de titanio(IV) como catalizador y usando hidroperóxido de *ter*-butilo como oxidante en presencia de un aditivo quiral como el tartrato de dietilo (DET). La ventaja de este sistema radica en la obtención del correspondiente enantiómero *S* o *R* (>90% *ee*) según la quiralidad del ligante utilizado. Sin embargo este sistema presenta grandes desventajas, como bajos ciclos catalíticos, condiciones 100% anhidras y la necesidad de trabajar con el grupo (-OH) en la olefina, ya que al ser probado con alquenos no funcionalizados los excesos enantioméricos disminuyen drásticamente.



**Esquema 4.2.** Epoxidación de Sharpless

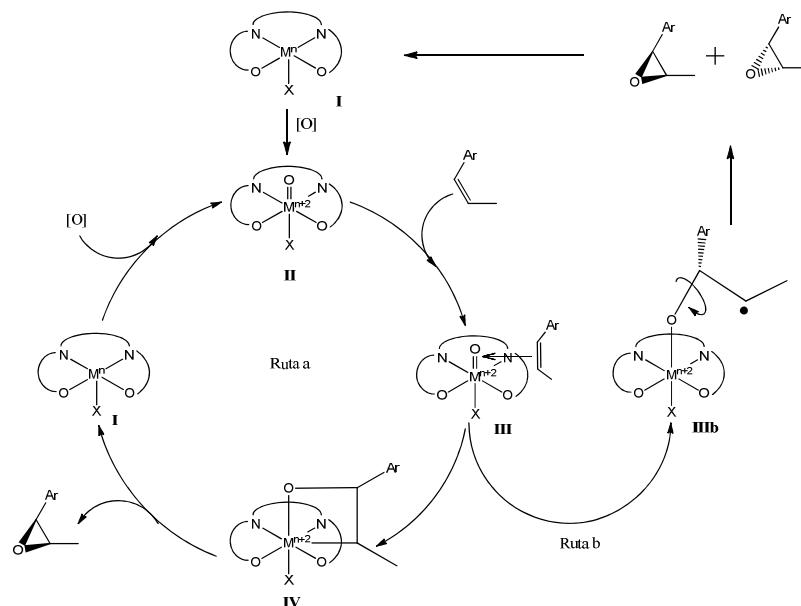
Dado que los oxiranos no sustituidos son intermediarios versátiles para la construcción de una gran variedad de compuestos, se crea la necesidad de construir sistemas catalíticos eficientes para la obtención de este tipo de sustratos. En 1990 se sintetizaron por primera vez complejos tipo salen para ser probados en reacciones de epoxidación, este trabajo se desarrolló de manera paralela y de forma independiente por Jacobsen<sup>15</sup> y Katzuki (Figura 4.1a).<sup>16</sup> La primera generación de este tipo de complejos está compuesta por un núcleo diimínico quiral y diferentes sustituyentes en las posiciones 3/3' y 5/5'. Subsecuentemente Katzuki y *col.* desarrollaron los catalizadores de segunda generación los cuales tienen grupos con quiralidad axial en la posición 3/3' (Figura 4.1b).<sup>17</sup>



**Figura 4.1.** Catalizadores tipo Salen-(Mn)

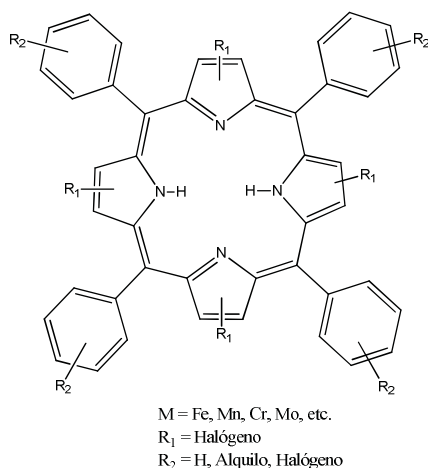
De manera general la simplicidad en la síntesis de los ligantes tipo salen ha generado el desarrollo de un gran número de sistemas catalíticos quirales,<sup>18</sup> sin embargo también existen complejos no quirales.<sup>19</sup> A nivel industrial los catalizadores preferidos de manganeso son del tipo salen, por ser económicos como eficientes, también se utilizan sistemas con diferentes metales de transición como Co,<sup>20</sup> Pd,<sup>21</sup> y Ru.<sup>22</sup> Una de las ventajas más llamativas en estos complejos es la proximidad del centro quiral al metal, lo cual ayuda a la inducción asimétrica.<sup>23</sup> Una variedad de alquenos tri o tetra sustituidos así como *cis*-alquenos han sido epoxidados utilizando catalizadores salen con oxidantes como PhIO, NaClO, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y ozono con óptimas enantioselectividades, a pesar de esto con olefinas *trans* y terminales se obtienen bajos rendimientos y quiralidad. El mecanismo para la epoxidación con este sistema se ha puesto a debate en innumerables ocasiones.<sup>24</sup> Se ha establecido que el proceso de epoxidación es vía la formación de un oxocomplejo (Esquema 4.3),<sup>25</sup> sin embargo diferentes especies también han sido postuladas.<sup>26</sup> La primera especie formada es el producto de la oxidación del metal por parte del oxidante presente formando la especie oxometálica **II** (Esquema 4.3),<sup>25</sup> subsecuentemente el oxígeno es transferido a la olefina de manera concertada **IV**, donde el lado más voluminoso de la

olefina se acerca del lado menos voluminoso del metal **III**,<sup>27</sup> por ultimo una eliminación reductiva regenera el catalizador **I** y la correspondiente olefina oxidada (Esquema 4.3, Ruta a). Si el mecanismo de la ruta b impera (Esquema 4.3, Ruta b), se genera un radical bencílico **IIIb**, el cual puede tener libre rotación y generar una mezcla racémica.<sup>28</sup>



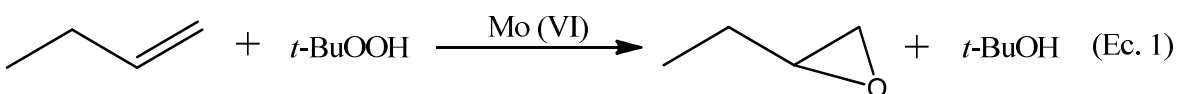
Esquema 4.3. Mecanismo propuesto para la epoxidación catalizado por complejos salen

Otra clase de catalizadores desarrollados para esta reacción son del tipo enzimático que contienen el grupo hemo como en el citocromo p-450, las cuales han sido usados en reacción de oxidación de dobles ligaduras,<sup>29</sup> con buenos rendimientos hacia la epoxidación de alquenos terminales. Los químicos inspirados en estos modelos biológicos construyeron así las porfirinas, macrociclos altamente conjugados de coloración intensa, de ahí su nombre (Palabra griega referente al color púrpura). Estos macrociclos están conformados por cuatro unidades pirrónicas unidas entre sí por carbonos en posición  $\alpha$  a través de puentes ( $=CH-$ ) formando una estructura plana con una cavidad en el centro (Figura 4.2), la cual tiene la habilidad de coordinarse a diferentes iones metálicos como Fe, Mn, Cr, Ru, Co entre otros.<sup>30</sup> El ion metálico está unido a los cuatro átomos de nitrógeno, permitiendo la coordinación de otra especie por la parte superior o inferior del plano. El primer reporte de epoxidación fue en 1979 publicado por Groves, utilizando iodosilbenceno (PhIO) como donador de oxígeno.<sup>31</sup>



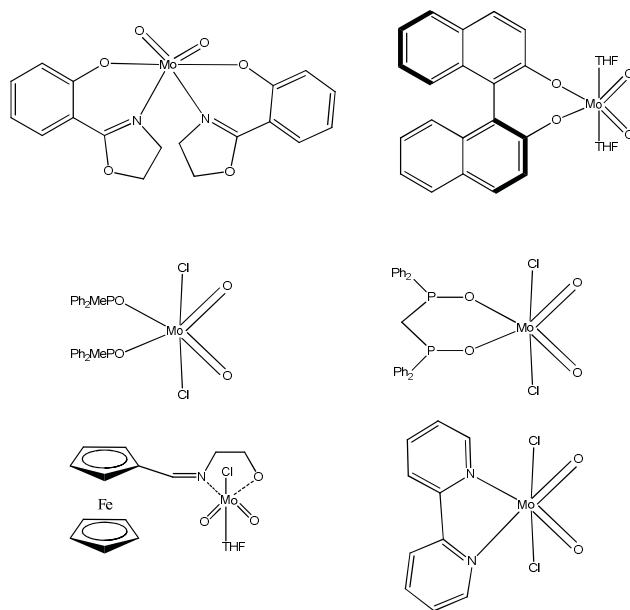
**Figura 4.2.** Esqueleto base de los ligantes porfirínicos

Se han obtenido buenos resultados con este tipo de sistemas tanto en epoxidación quiral como no quiral utilizando porfirinas de hierro,<sup>32</sup> manganeso,<sup>33</sup> rutenio,<sup>34</sup> cobalto<sup>35</sup> y en particular con los diferentes ligantes desarrollados por Collman.<sup>36</sup> La eficiencia mostrada por este tipo de sistemas despertó el interés de un gran número de investigadores, demostrando que se deben considerar ciertas características para estos sistemas catalíticos: La naturaleza del metal, el tipo de ligante porfirínico, y la fuente de oxígeno, demostrando que los sistemas a base de Fe, Ru y Mn presentan el mejor comportamiento en lo que respecta a la obtención de excesos enantioméricos.<sup>37</sup> A pesar de la alta reactividad presentada por este tipo de sistemas, la dificultad en la construcción de los ligantes, su bajo alcance y los elevados costos de manufacturación, no ha permitido que prosperen a nivel industrial. Por otra parte, gracias al gran número de investigaciones con una amplia variedad de sistemas desarrollados con diferentes metales de transición se ha podido observar que los complejos de molibdeno constituyen los mejores catalizadores para el proceso de epoxidación de olefinas utilizando hidroperóxidos de alquilo o arilo, los cuales son conocidos como buenos donadores de oxígeno. Muchos compuestos de molibdeno catalizan la reacción de epoxidación con excelentes porcentajes de rendimiento. Asimismo, la obtención de subproductos en la reacción son bajos en comparación con otros sistemas catalíticos.<sup>38</sup> El óxido de propileno se obtiene a gran escala utilizando complejos de molibdeno en presencia de hidroperóxido de *t*-butilo (Ec. 1).





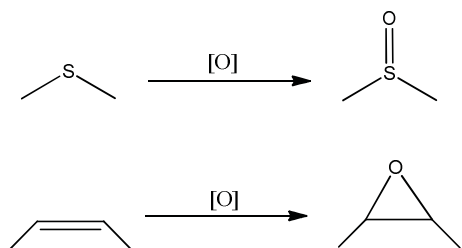
Una gran variedad de complejos de molibdeno se han probado en reacciones de epoxidación, incluyendo compuestos monoméricos  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  y  $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$ ,<sup>39</sup> cúmulos como  $[\text{Mo}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CR})_6(\text{H}_2\text{O})_3]^{n+}$ ,<sup>40</sup>  $[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3]_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$ ,<sup>41</sup> molibdatos de amonio y molibdeno metálico. Por otra parte los complejos de tipo  $\text{MoO}_2\text{X}_2\text{L}_2$  (X: Br, Cl, Me, L: Ligante) han sido ampliamente estudiados con ligantes mono o bidentados, así como disolventes coordinantes como THF y acetonitrilo en reacciones de epoxidación, mostrando excelentes resultados (Figura 4.3).<sup>42</sup> La importancia del núcleo  $\text{cis-}[\text{MoO}_2]^{2+}$  radica en la habilidad que posee para transportar oxígeno tanto en sistemas químicos como biológicos.<sup>43</sup> Desde 1960 el interés en este tipo de sistemas empezó a crecer cuando se presentaron las patentes de los procesos ARCO y Halcon en reacciones de epoxidación de olefinas catalizadas por compuestos de  $\text{Mo}^{\text{VI}}$  en fase homogénea. Dentro de los sistemas  $\text{cis-}$ dioxomolibdeno sintetizados se encuentran complejos  $\text{MoO}_2\text{X}_2(\text{O}-\text{O}^-)$ ,<sup>44</sup>  $\text{MoO}_2(\text{N}-\text{N}')_2$ ,<sup>45</sup> o  $\text{MoO}_2\text{X}_2(\text{N}-\text{N}')$ .<sup>x</sup>



**Figura 4.3.** Diferentes complejos de molibdeno sintetizados en la literatura

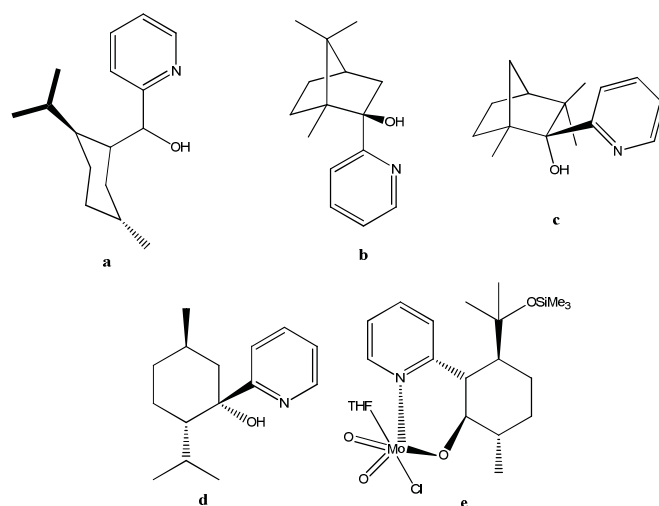
Estos complejos se han utilizado en conjunción con diferentes oxidantes como hidroperóxidos de alquilo,<sup>46</sup>  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,<sup>47</sup> y oxígeno molecular,<sup>48</sup> con una gran variedad de alquenos y sulfuros<sup>47</sup> (Esquema 4.4). Asimismo este tipo de sistemas han exhibido actividad biológica, Westcott y *col.* demostraron que el complejo  $\text{cis-MoO}_2(\text{ma})_2$  (ma = 3-hidroxi-2-metil-4-pirona) es efectivo en la reducción de glucosa y ácidos grasos libres en sangre.<sup>49</sup> Otro uso de este tipo de sistemas es la obtención de epóxidos quirales, la necesidad de obtener este tipo de sustratos ha creado la

oportunidad de sintetizar complejos con el núcleo ya mencionado ( $cis$ -[MoO<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>) en presencia de ligantes quirales.<sup>50</sup>



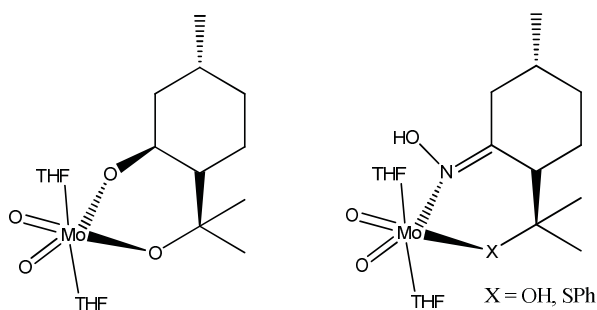
**Esquema 4.4.** Oxidación de alquenos y sulfuros

En particular los ligantes bidentados han presentado un buen comportamiento en lo que respecta a la inducción de quiralidad,<sup>51</sup> además el tipo de ligantes donde el átomo donador es nitrógeno u oxígeno son de fácil preparación y resistentes a la oxidación.<sup>52</sup> En este contexto, se han utilizado una variedad de ligantes del tipo bases de Schiff,<sup>53</sup> 1,4-diazabutadienos sustituidos,<sup>54</sup> oximas, *cis*-dioles y 8-tiomentoles<sup>55</sup> en la formación de complejos de molibdeno. La construcción de este tipo de sistemas se inició en los años 70's trabajando con ligantes *N*-alquilo efedrinas,<sup>56</sup> y tartratos de diisopropilo,<sup>57</sup> obteniendo bajos excesos enantioméricos. Por otra parte, al trabajar con derivados de 2-piridinalcoholatos se encontraron bajos rendimientos y excesos enantioméricos (Figura 4.4, a).<sup>58</sup> Usando monoterpenos quirales como (+ y -)-alcanfor, (-)-fenchona y (-)-mentona como precursores para la síntesis de ligantes quirales fue posible obtener quiralidad en el producto de reacción (Figura 4.4, b-d).<sup>59</sup> Los complejos de tipo MoO<sub>2</sub>Cl(THF)L\* (L\* = Quiral) fueron comparados con los complejos antes mencionados, encontrando alta actividad catalítica (80%) y %*ee* no mayores a 18% (Figura 4.4, *ee*).<sup>60</sup> Teruel trabajó en la obtención de quiralidad en derivados de limoneno, con ligantes oxalinas encontrando buena conversión pero bajos *ee*, este resultado fue atribuido a una débil coordinación por parte del ligante hacia el centro metálico, basándose en datos cristalográficos y espectroscópicos.<sup>61</sup>



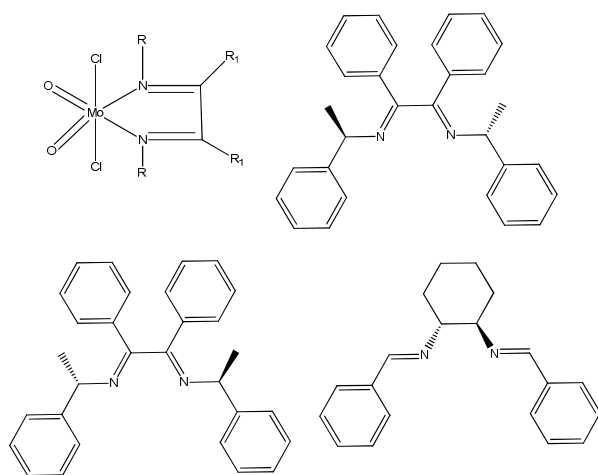
**Figura 4.4.** Diferentes complejos de molibdeno quirales

Con respecto a los complejos quirales  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}^*$  ( $\text{L}^* = \text{Quiral}$ ), estos se han preparado utilizando diferentes ligantes quirales de tipo *cis-p*-mentona-3,8-diol, feniltioneomentol y 8-feniltiosomentol (Figura 4.5), encontraron buena conversión pero nuevamente bajos excesos enantioméricos en el proceso.<sup>55</sup>



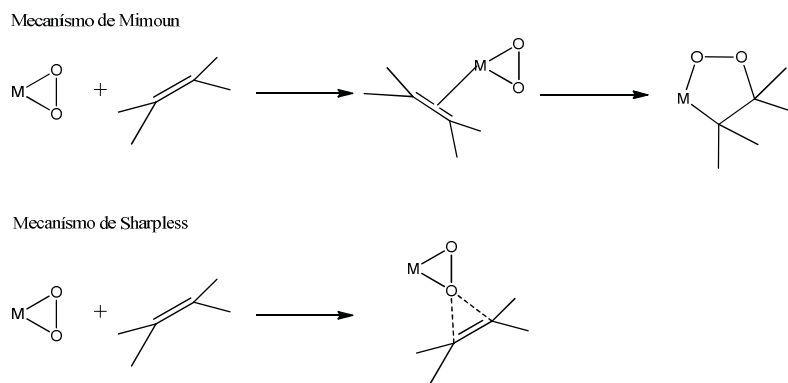
**Figura 4.5.** Complejos de molibdeno del tipo  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}^*$

Rao y *col.* con la finalidad de inducir quiralidad trabajaron con ligantes sintetizados a partir de glucosaminas obteniendo buenos excesos enantioméricos.<sup>53</sup> Otro intento para obtener quiralidad fue desarrollado por Gonçaves y *col.*, trabajando con ligantes del tipo  $\text{R}^*-\text{N}=\text{CPh}-\text{CPh}=\text{N}-\text{R}^*$  (Bases de Schiff) generando buenos excesos enantioméricos  $>65\%$ ,<sup>54</sup> a pesar de estos resultados no se encuentran más reportes en la literatura con ligantes de este tipo.



**Figura 4.6.** Complejos de molibdeno con ligantes bases de Schiff

De forma general se han planteado dos mecanismos de reacción para este tipo de sistemas catalíticos, el primero planteado por Mimoun<sup>62</sup> donde la olefina se coordina al centro metálico, seguido de una inserción para dar un intermediario a 5 centros, y el segundo mecanismo fue planteado por Sharpless,<sup>63</sup> en este caso el centro metálico no interviene en la coordinación de la olefina, solo se comporta como un transportador de oxígeno (Esquema 4.5).



**Esquema 4.5.** Mecanismo de reacción para los sistemas  $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}$

### 4.3 Justificación y objetivo

La oxidación de dobles ligaduras es una herramienta útil para la obtención de epóxidos los cuales pueden ser utilizados como bloques constructores para la síntesis de moléculas de mayor complejidad, además estos epóxidos al ser enriquecidos enantioméricamente son de mayor importancia para los químicos sintéticos. Una de las herramientas para lograr esto, es el uso de metales de transición, existiendo una gran variedad de complejos con Ti, Co, Mo, Mn, W y Fe, a pesar de lo anterior es necesario el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos que sean capaces de generar buenos porcentajes de rendimiento como excesos enantioméricos. Una de las mayores problemáticas que se presenta para el desarrollo de estos nuevos sistemas es la dificultad en la síntesis de nuevos ligantes quirales como no quirales, además de su estabilidad frente a las condiciones de oxidación. En este contexto, las diiminas han presentado una alta resistencia a condiciones oxidantes y su preparación en algunos casos es muy sencilla, convirtiéndose en una alternativa para la síntesis de nuevos sistemas catalíticos. Por lo tanto se planeó la siguiente hipótesis: Dado que el molibdeno es un metal idóneo para la síntesis de complejos capaces de catalizar la reacción de epoxidación de dobles ligadura, se esperaría que a partir del sustrato  $[\text{MoCl}_2\text{O}_2]$  en presencia de ligantes diimínicos quirales y no quirales se obtengan complejos capaces de llevar a cabo la reacción de oxidación. Para lograr esta meta se planteó el siguiente objetivo:

Sintetizar los diferentes ligantes a utilizar, así como establecer las condiciones en la síntesis de los respectivos complejos de molibdeno, los cuales serán utilizados para la epoxidación de dobles ligadura.

#### 4.4 Discusión de resultados

En este capítulo se desarrolló la síntesis de nuevos complejos de molibdeno conteniendo ligantes bidentados nitrogenados quirales y no quirales  $[\text{MoCl}_2\text{O}_2(\text{N-N})]$ , buscando como característica su fácil preparación y estabilidad frente a las condiciones de oxidación. Primero se sintetizaron los diferentes ligantes que se utilizaron para la síntesis de los complejos de molibdeno, los cuales se probaron en reacciones de epoxidación de olefinas. Inspirados en el trabajo desarrollado por Kuhn y *col.*<sup>64</sup> en el cual sintetizaron complejos de molibdeno del tipo  $\text{MoO}_2\text{X}_2\text{L}$  (L: Ligante nitrogenado) con ligantes monodentados como la piridina y las  $\beta$ -enamino cetonas, y bidentados como bipyridinas y difenil-1,4-diaza-1,3-butadieno (Figura 4.7), se decidió trabajar con ligantes derivados de la 2,4-butadiona con diferentes anilinas *para*-sustituidas.

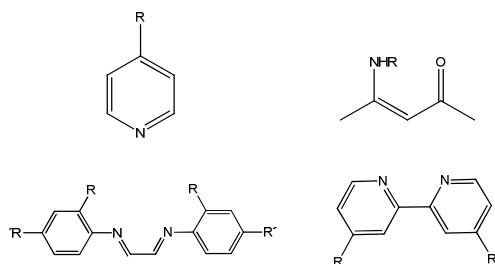
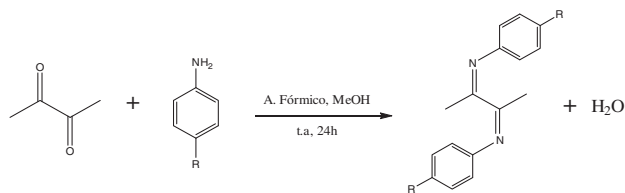


Figura 4.7. Ligantes utilizados por Kuhn

Para la síntesis de las  $\alpha$ -diiminas se encontró un método eficiente y práctico reportado en la literatura.<sup>65</sup> El cual utiliza ácido fórmico como catalizador (2% molar) y cantidades estequiométricas de una  $\alpha$ -dicetona y el correspondiente derivado anilínico en metanol como disolvente, la practicidad de este método radica en la fácil purificación del producto deseado, el cual precipita en el medio de la reacción y solo es necesario filtrarlo y lavarlo con metanol frío (Tabla 4.1). La única consideración que se tuvo en cuenta fue la protección de la reacción a la luz, para evitar reacciones de fotoreducción.<sup>66</sup> Todas las  $\alpha$ -diiminas se obtuvieron en buenos porcentajes de rendimiento (>89) y se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y espectrometría de masas a excepción del compuesto **153**, al cual se le realizó análisis elemental y difracción de rayos-X, debido a no encontrarse reportado en la literatura. A continuación se describirá la caracterización para el compuesto **150**. En EMIE aparece el ion molecular  $m/z$  296 y un pico base  $m/z$  148 debido al fraccionamiento a la mitad de la molécula  $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}]^+$ , este fragmento se encontró para todas las  $\alpha$ -diiminas sintetizadas.

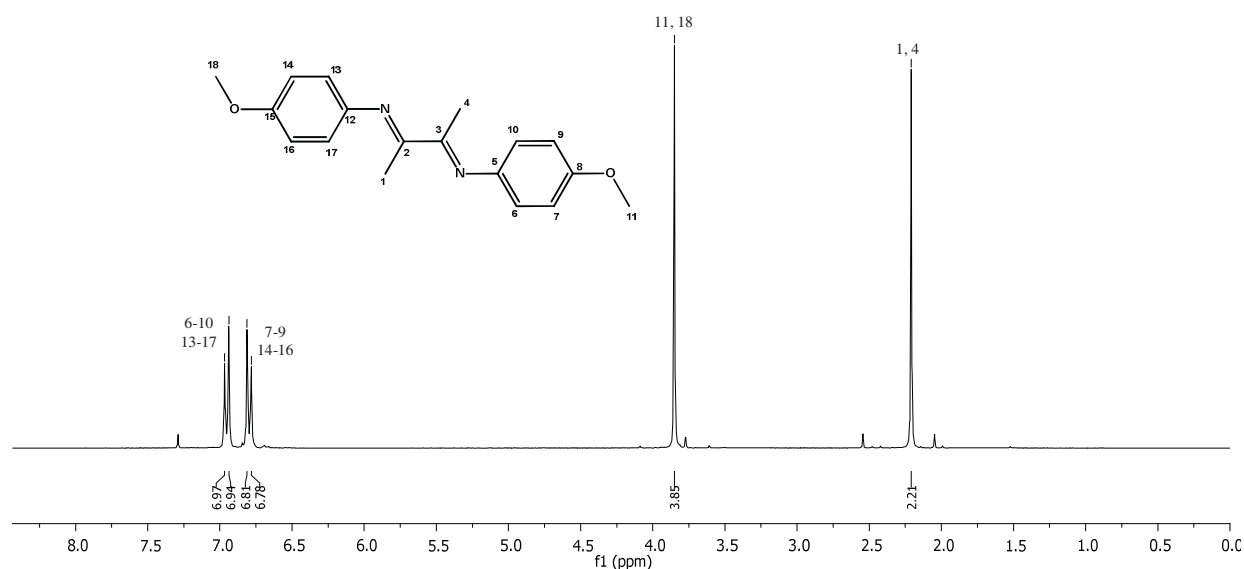
**Tabla 4.1.** Ligantes aquirales sintetizados



Entrada	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	$\nu$ (C=N) $\text{cm}^{-1b}$
1	H	<b>149</b>	90	1630-1588
2	MeO	<b>150</b>	93	1630-1602
3	Me	<b>151</b>	92	1625-1570
4	Cl	<b>152</b>	89	1625-1584
5	F	<b>153</b>	90	1626-1599

Condiciones de reacción: 2.5mmol de  $\alpha$ -dicetona, 2.5 mmol del derivado de anilina, 2% molar de ácido fórmico, 30 ml de metanol seco, 15 h. <sup>a</sup>Rendimiento aislado. <sup>b</sup>Vibración del enlace C=N en el infrarrojo.

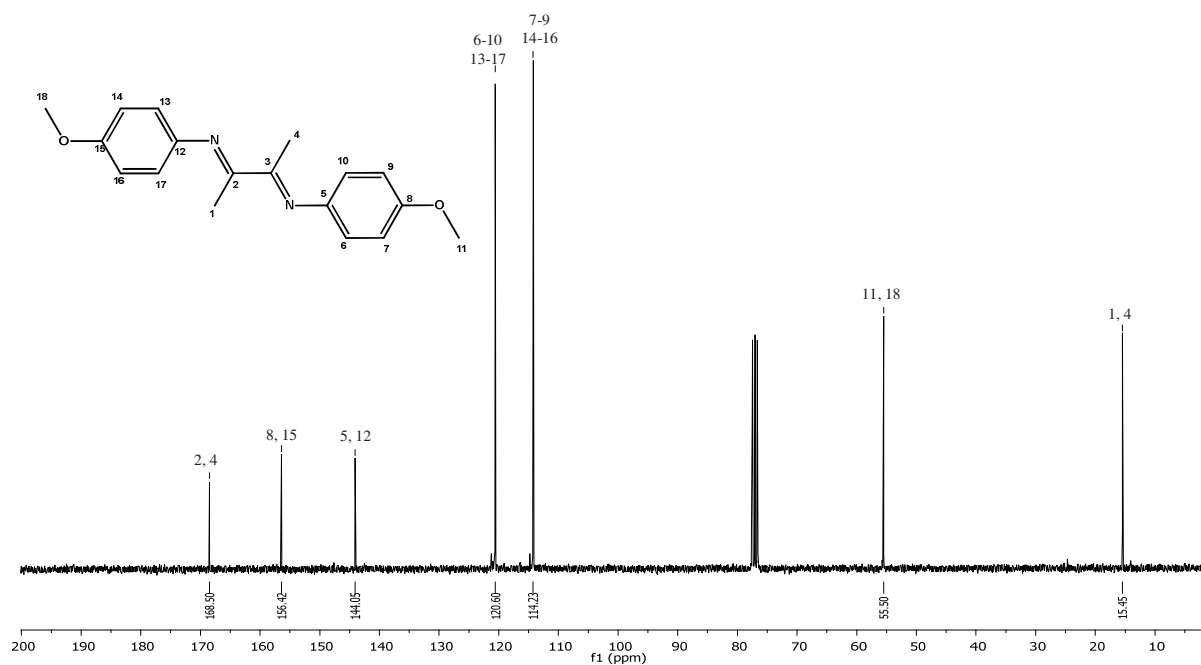
En el espectro de IR aparecen dos bandas asociadas a la vibración del doble enlace C=N a  $1630 \text{ cm}^{-1}$  y  $1588 \text{ cm}^{-1}$  (Tabla 4.1). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4.8), a 2.21 ppm se observó una señal simple correspondiente a los metilos presentes en la molécula, la señal asociada a los grupos *p*-MeO del anillo aromático está a 3.85 ppm. En campo bajo se encontraron las señales de los grupos fenilo a 6.80 ppm ( $J = 8.8 \text{ Hz}$ ) y 6.95 ppm ( $J = 8.8 \text{ Hz}$ ).



**Figura 4.8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **150**

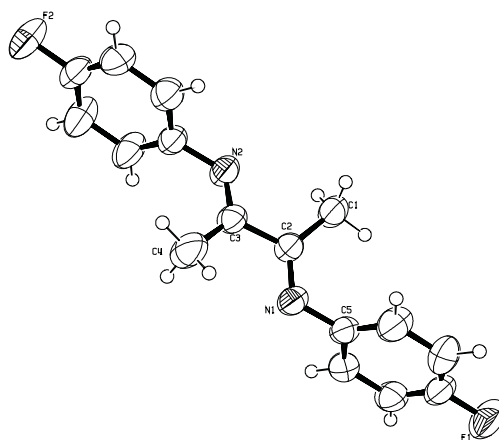
Asimismo, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  aparecen las 7 señales correspondientes a los carbonos de la molécula (Figura 4.9), los metilos aparecen a 15.4 ppm ( $\text{CH}_3$ ) y 55.5 ppm (MeO), el carbono base de nitrógeno se encuentra a 168.5 ppm (C=N). Por otra parte fue posible obtener

cristales adecuados para difracción de rayos X por evaporación lenta de una disolución de éter dietílico/metanol del compuesto **153** (Figura 4.10). Los ángulos y distancias de enlace más relevantes se encuentran en la Tabla 4.2.



**Figura 4.9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **150**

El compuesto **153** cristalizó en un sistema cristalino ortorrómbico con un grupo espacial  $\text{Pca}2_1$ , la distancia del enlace  $\text{N}(1)\text{-C}(2)$  es de 1.271 Å, para  $\text{N}(1)\text{-C}(5)$  es 1.428(2) Å y  $\text{C}(1)\text{-C}(2)$  es de 1.484(3) Å, siendo acordes con lo reportado en la literatura para este tipo de compuestos.<sup>67</sup> Asimismo, la molécula cristalizó con una conformación *s-trans* para los carbonos  $\text{C}(2)\text{-C}(3)$ .



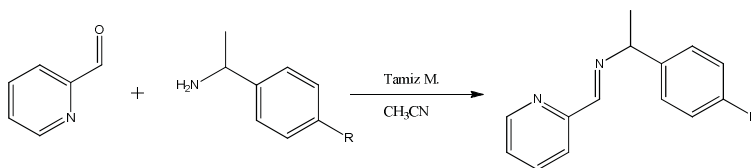
**Figura 4.10.** Difracción de rayos-X para el compuesto **153**



**Tabla 4.2.** Ángulos y distancias de enlace del compuesto **153**

Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
N(1)-C(2)	1.271(3)	N(1)-C(2)-C(3)	116.4(2)
N(2)-C(3)	1.260(3)	N(1)-C(2)-C(1)	126.4(2)
C(2)-C(3)	1.506(3)	C(2)-N(1)-C(5)	119.5(2)
C(1)-C(2)	1.484(3)	N(2)-C(3)-C(4)	125.6(2)
N(1)-C(5)	1.428(3)	N(2)-C(3)-C(2)	116.2(2)

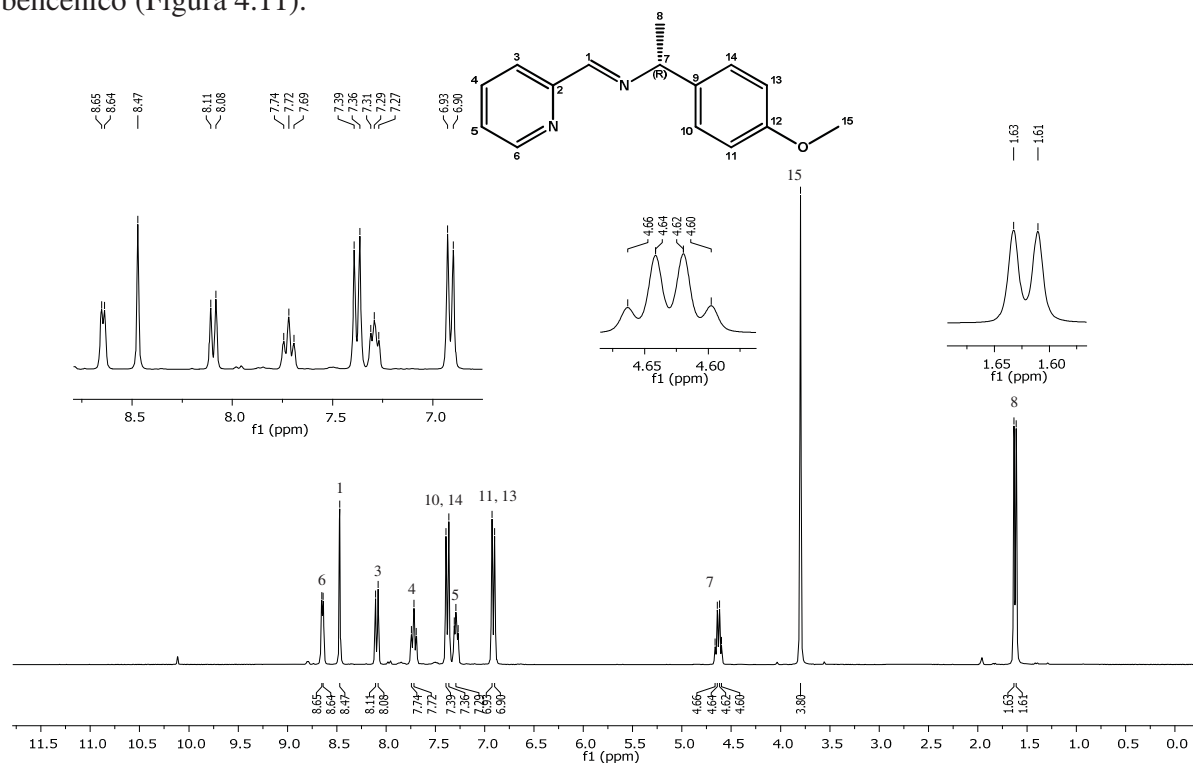
Para la síntesis de los ligantes quirales se utilizó 2-piridincarboxaldehído y diferentes derivados de la  $\alpha$ -metilbencilamina como precursor quiral. En este caso se utilizó la metodología anterior sin lograr buenos resultados,<sup>67</sup> asimismo se trabajó con irradiación bajo microondas y reacciones en agua sin obtener resultados satisfactorios,<sup>68</sup> sin embargo se encontró en la literatura un método muy eficiente y sencillo para llevar a cabo esta reacción.<sup>69</sup> Los diferentes ligantes se obtuvieron al trabajar con cantidades estequiométricas de los derivados de bencilamina quiral y 2-piridincarboxaldehído con 300 mg de tamiz molecular (4Å) en 5 mL de acetonitrilo, la reacción se dejó en agitación por 24 horas. Al final de la misma, se filtró y se evaporó el disolvente obteniendo el producto puro de manera cuantitativa (Tabla 4.3).

**Tabla 4.3.** Ligantes quirales sintetizados

Entrada	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	$\nu$ (C=N) $\text{cm}^{-1b}$	$[\alpha]$
1	H <sup>c</sup>	<b>154</b>	100	1645-1585-1566	-
2	H <sup>d</sup>	<b>155</b>	100	1646-1580-1566	+
3	<i>p</i> -MeO <sup>c</sup>	<b>156</b>	100	1644-1609-1584	-
4	<i>p</i> -MeO <sup>d</sup>	<b>157</b>	100	1645-1609-1584	+
5	<i>p</i> -Me <sup>c</sup>	<b>158</b>	100	1645-1585-1566	-
6	<i>p</i> -Me <sup>d</sup>	<b>159</b>	100	1646-1585-1566	+

Condiciones de reacción: 1.0 mmol de 2-piridincarboxaldehído, 1.0 mmol del derivado de  $\alpha$ -metilbencilamina, 300mg de tamiz molecular, 5mL de acetonitrilo, 15 h. <sup>a</sup>Rendimiento aislado. <sup>b</sup>Vibración del enlace C=N en el infrarrojo. <sup>c</sup>Configuración del precursor (R). <sup>d</sup>Configuración del precursor (S).

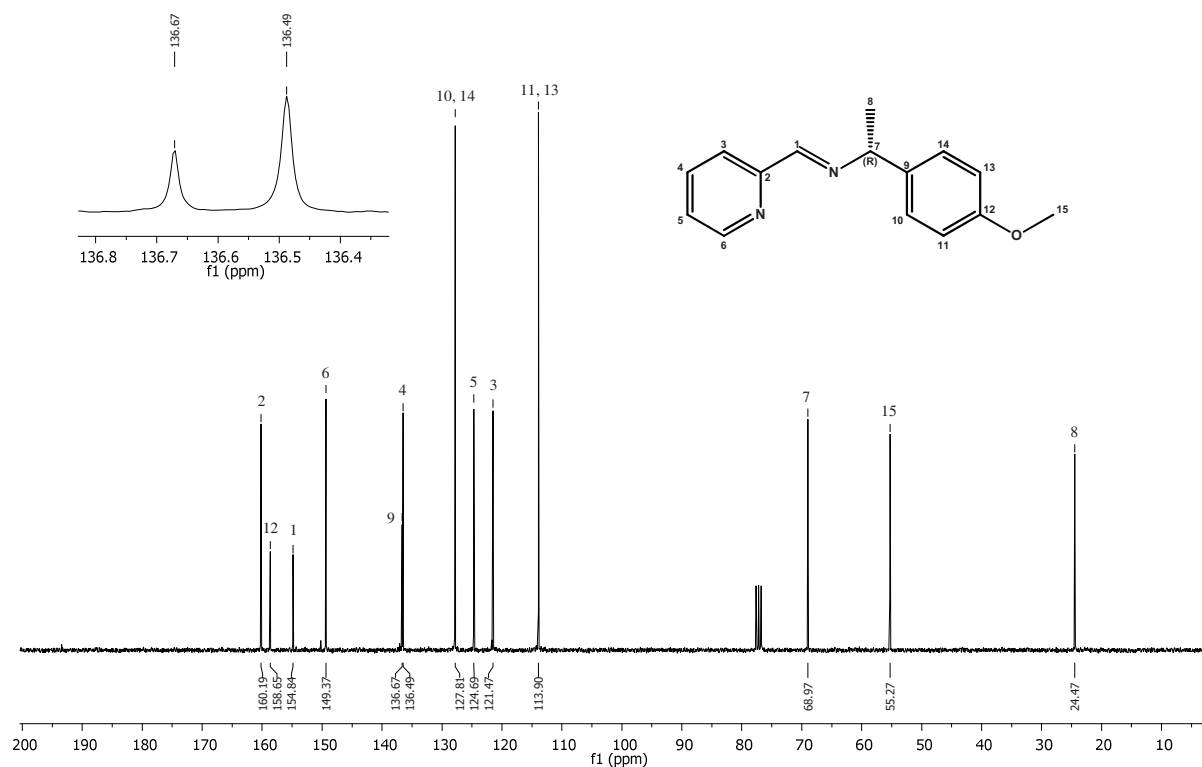
Todas las diiminas obtenidas se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , EMIE, IR, RO, las cuales son líquidos de color amarillo, estables a temperatura ambiente y solubles en la mayoría de disolventes orgánicos como acetona, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, metanol y acetato de etilo. A continuación se describe a manera de ejemplo el compuesto **156** en cuyo espectro de masas se encontró el ion molecular  $m/z$  240 y el fragmento  $m/z$  162 correspondiente a  $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$ . El espectro de IR corroboró la presencia de las dos iminas existentes en el compuesto, una banda a  $1644\text{ cm}^{-1}$  está asociada a la vibración del doble enlace imínico ( $\text{N}=\text{C}$ ),<sup>69</sup> mientras que las bandas a  $1609\text{-}1584\text{ cm}^{-1}$  corresponde al fragmente piridínico.<sup>68</sup> En cuanto al espectro de RMN  $^1\text{H}$ , a 1.62 ppm y a 4.63 ppm se observó una señal doble ( $J = 6.6\text{ Hz}$ ) y una cuádruple ( $J = 6.6\text{ Hz}$ ) correspondientes al metilo y metileno del centro quirral. A 3.80 ppm se encontró el grupo MeO presente en anillo aromático, en campo bajo se observó la señal del hidrógeno vinílico a 8.47 ppm, así como las señales asociadas al anillo piridínico y al anillo bencénico (Figura 4.11).



**Figura 4.11.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **156**

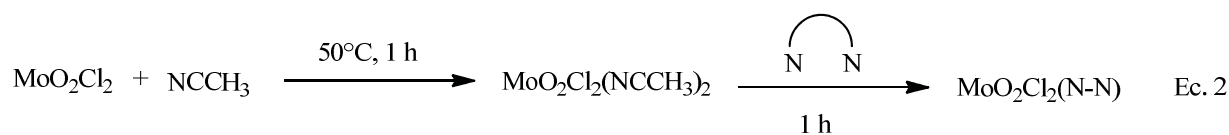
En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , aparecen las 13 señales para los carbonos existentes en la molécula, siendo las señales más importantes a 24.4 ppm, 55.2 ppm y 68.9 ppm asociadas al

metilo y metileno del centro quiral y al metilo del metoxilo presente en el anillo aromático. A campo bajo aparecen las señales de los anillos donde a 160.1 ppm está la señal correspondiente al grupo imínico.



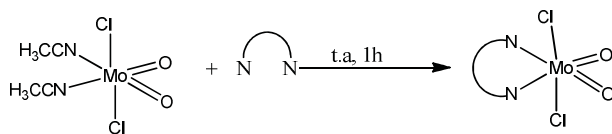
**Figura 4.12.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del compuesto **156**

Con los diferentes ligantes sintetizados se procedió a la síntesis de los complejos de molibdeno, a continuación se trataran los complejos de molibdeno no quirales. Como primera medida se trabajó con THF seco para general el aducto precursor metal-disolvente, el cual generará los sitios vacantes para la posterior coordinación del ligante  $\alpha$ -diimínico (**149-153**). Para lograr esto el precursor metálico se calentó a 50 °C por una hora en THF seco bajo atmosfera de nitrógeno, al finalizar este tiempo, se agregó el ligante correspondiente disuelto en diclorometano dejando en agitación por 1 hora más a temperatura ambiente, obteniéndose el producto deseado en bajos porcentajes de rendimiento (<30%), para mejorar el rendimiento de la reacción se cambió de disolvente, encontrando que el acetonitrilo generó el mejor porcentaje de rendimiento ( $\geq 90$ )



Para la obtención del complejo puro este se hizo pasar por una columna de celita bajo atmósfera de nitrógeno utilizando una fase móvil de hexano/diclorometano 8/2, los complejos sintetizados están resumidos en la Tabla 4.4.

**Tabla 4.4.** Diferentes complejos de molibdeno no quirales sintetizados



Entrada	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	$\nu$ (C=N) $\text{cm}^{-1b}$	$\nu$ (Mo=O) $\text{cm}^{-1c}$
1	H	<b>160</b>	90	1601-1588	912
2	<i>p</i> -MeO	<b>161</b>	93	1604-1578	911
3	<i>p</i> -Me	<b>162</b>	92	1603-1599	909
4	<i>p</i> -Cl	<b>163</b>	90	1601-1594	914
5	<i>p</i> -F	<b>164</b>	90	1601-1598	912

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de  $[\text{MoCl}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ , 0.5 mmol del ligante, 10 mL de acetonitrilo, 1 h. <sup>a</sup>Rendimiento aislado.

<sup>b</sup>Vibración del enlace C=N en el infrarrojo. <sup>c</sup>Vibración del enlace Mo=O en el infrarrojo.

Los nuevos complejos de molibdeno son polvos de color verde, excepto el compuesto **161** el cual es de color naranja. Todos los compuestos son solubles en disolventes clorados como cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano, medianamente solubles en alcoholes como metanol, isopropanol e insolubles en éter, hexano y pentano. Los complejos se caracterizaron por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , análisis elemental, e IR. Por IR se logró corroborar la presencia del ligante coordinado al centro metálico debido al corrimiento de la banda atribuida al doble enlace C=N (Tabla 4.4 vs. Tabla 4.1), así como una nueva banda a  $914\text{ cm}^{-1}$  asociada a la vibración del doble enlace Mo=O (Figura 4.13).<sup>70</sup> Los análisis elementales correspondientes concuerdan con lo calculado para cada compuesto, lo que sugiere una estructura basada en un ligante  $\alpha$ -diimínico coordinado al respectivo precursor de molibdeno ( $\text{MoO}_2\text{Cl}_2$ ).

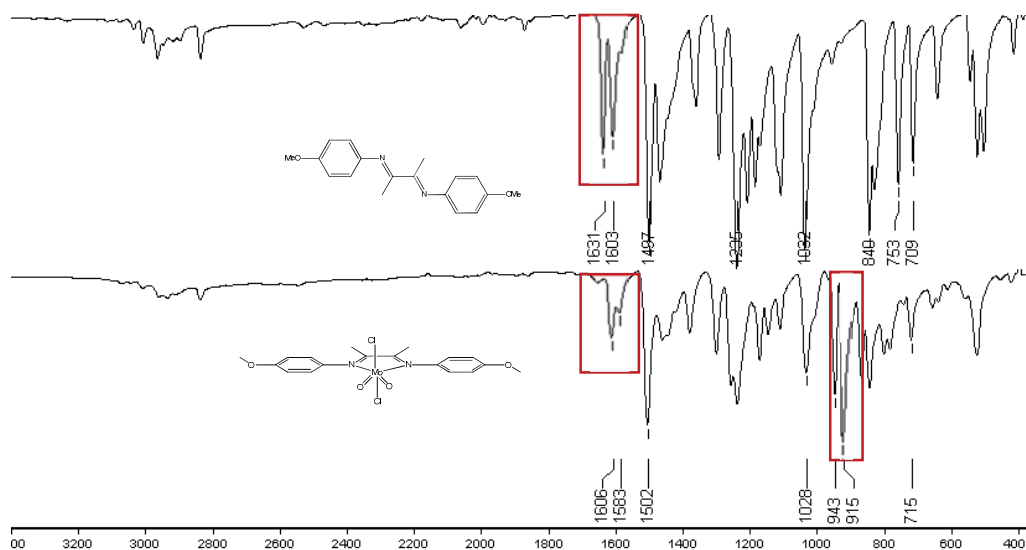


Figura 4.13. Espectro de IR del ligante libre (**150**) y coordinado (**161**)

En el espectros de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **161** presentó dos señales a 2.43 ppm y 3.88 ppm correspondientes a los metilos de la cadena alifática y del metoxilo presente en el anillo aromático respectivamente (Figura 4.14).

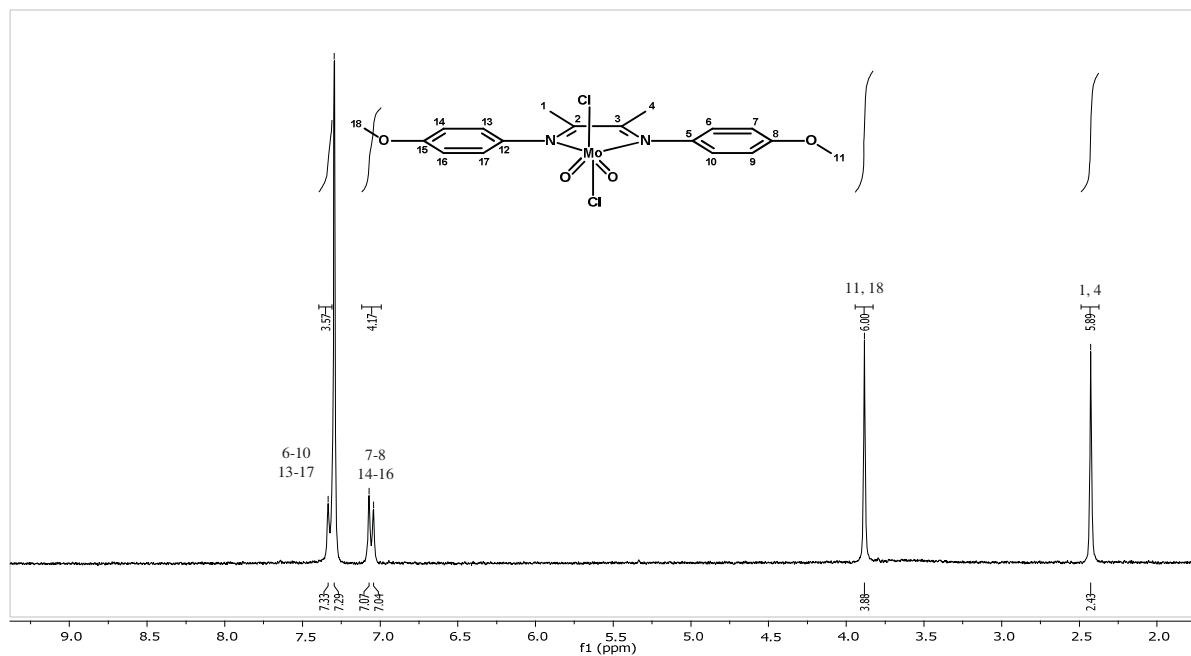
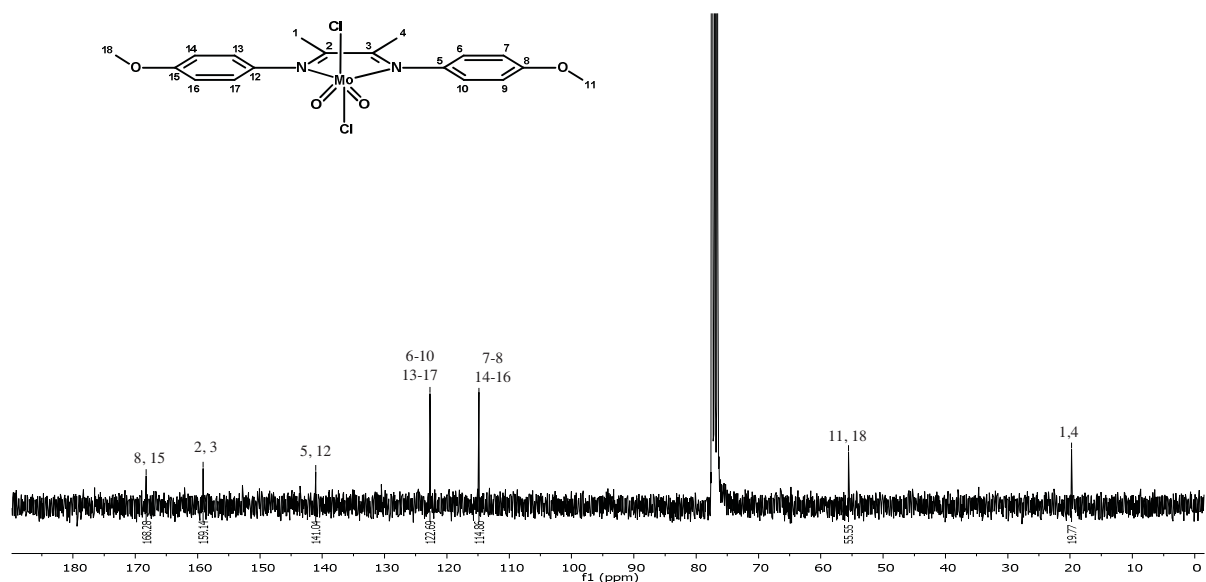


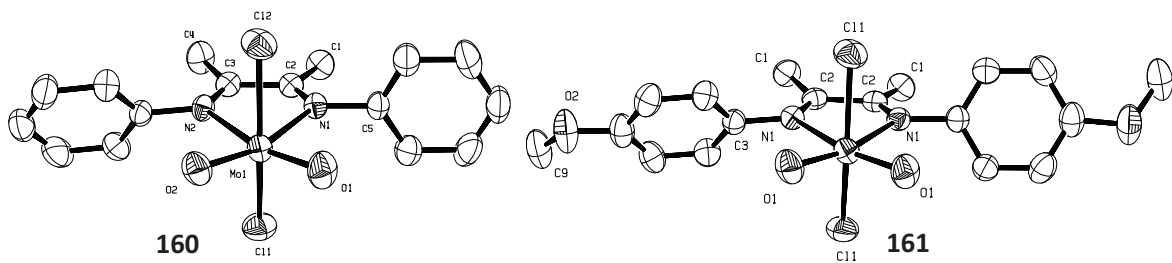
Figura 4. 14. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo **161** en  $\text{CDCl}_3$

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  es posible observar los 7 carbonos asociados al compuesto **161**, para el metilo alifático se presentó una señal a 19.7 ppm, para el metilo del grupo metoxilo la señal se encontró a 55.5 ppm, en campo bajo podemos encontrar las señales asociadas a los anillos aromáticos presentes en el ligante, por otra parte el carbono imínico se encuentra a 168.2 ppm (Figura 4.15).



**Figura 4.15.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo **161**

Se logró obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X para los compuestos **160** y **161**, por difusión de pentano en una solución del compuesto disuelto en diclorometano a temperatura ambiente por 2 días (Figura 4.16).



**Figura 4.16.** Difracción de rayos-X para los compuestos **160** y **161**

El análisis cristalográfico confirmó las estructuras propuestas para los diferentes complejos sintetizados, ángulos y distancias de enlace se encuentran resumidas en la Tabla 4.5. La

estructura del centro metálico Mo(VI) es octaédrica distorsionada, además se observó que los átomos de nitrógeno del ligante imínico están en posición *cis* entre sí, con una distancia de enlace N(1)-C(2) de 1.278(3) Å para **161** y 1.284(4) Å N(1)-C(2), 1.281(4) Å N(2)-C(3) para el compuesto **160**. El ángulo de mordida presente en los compuestos es de 68.14(9) Å N(1)-Mo(1)-N(1) y 67.87(8) Å N(1)-Mo(1)-N(2) para **161** y **160** respectivamente. Los átomos de oxígeno están en posición *cis* con una distancia de enlace de 1.687(16) Å Mo(1)-O(1) para **161** y 1.691(1) Å para **160**, generalmente este tipo de compuestos presentan los oxígenos en esta disposición dando un ángulo de enlace de 106.01(12)° O(1)-Mo(1)-O(1) **161** y 106.40(11)° **160**, el arreglo anterior está asociado a una mejor retrodonación.<sup>71</sup> Por otra parte los átomos de cloro están en posición *trans*, con distancias de enlace de 2.3549(7) Å Mo(1)-Cl(1) **161** y 2.3496(8) Å Mo(1)-Cl(1), 2.384(4) Å Mo(1)-Cl(2) para **160**, así como ángulos de enlace de 157.85° Cl(1)-Mo(1)-Cl(1) y de 158.69(3)° Cl(1)-Mo(1)-Cl(2) respectivamente.

**Tabla 4.5.** Ángulos y distancias de enlace de los compuestos **160** y **161**

<b>160</b>				<b>161</b>			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Mo(1)-O(1)	1.685(2)	O(1)-Mo-(1)-O(2)	106.40(11)	Mo(1)-O(1)	1.6870(16)	O(1)-Mo-(1)-O(1)	106.01(12)
Mo(1)-O(2)	1.691(2)	N(1)-Mo-(1)-N(2)	67.40(11)	Mo(1)-Cl(1)	2.3549(7)	N(1)-Mo-(1)-N(1)	68.14(9)
Mo(1)-N(1)	2.320(2)	Cl(1)-Mo-(1)-Cl(2)	158.69(3)	Mo(1)-N(1)	2.3283(18)	Cl(1)-Mo-(1)-Cl(1)	157.85(2)
Mo(1)-N(2)	2.350(2)	N(1)-C-(2)-C(3)	115.4(2)	N(1)-C(3)	1.440(3)	N(1)-C-(2)-C(2)	115.32(13)
Mo(1)-Cl(1)	2.349(8)	N(2)-C-(3)-C(2)	115.6(2)	N(1)-C(2)	1.278(3)	N(1)-C-(2)-C(1)	125.9(2)
Mo(1)-Cl(2)	2.384(4)	N(1)-C-(2)-C(1)	125.2(3)	C(2)-C(1)	1.488(3)	C(1)-Mo-(1)-O(1)	96.21(7)
C(3)-C(4)	1.489(4)	N(2)-C-(3)-C(4)	125.8(3)				
N(1)-C(2)	1.284(4)	Cl(1)-Mo-(1)-O(1)	97.52(9)				
N(2)-C(3)	1.281(4)	Cl(2)-Mo-(1)-O(2)	93.85(8)				

Con los ligantes quirales sintetizados se prepararon los complejos quirales de molibdeno, obteniendo así los correspondientes pares de enantiómeros (Tabla 4.3). La síntesis de estos complejos se llevó a cabo utilizando la metodología implementada en los complejos de molibdeno no quirales (Ec. 2). Sin embargo, no se utilizó cromatografía en columna para la purificación de los mismos, estos nuevos complejos fueron lavados repetidas veces con éter etílico anhidro (3x5mL) obteniendo el compuesto puro en buenos porcentajes de rendimiento (Tabla 4.6).

**Tabla 4.6.** Complejos de molibdeno quirales sintetizados

Reacción	R	Producto	% Rendimiento <sup>a</sup>	$\nu$ (C=N) $\text{cm}^{-1b}$	$\nu$ (Mo=O) $\text{cm}^{-1c}$	[ $\alpha$ ]
1	H	<b>165</b> <sup>d</sup>	97	1634-1594	904	+
2	H	<b>166</b> <sup>e</sup>	96	1634-1594	907	-
3	MeO	<b>167</b> <sup>d</sup>	95	1637-1596	905	+
4	MeO	<b>168</b> <sup>e</sup>	95	1637-1596	905	-
5	Me	<b>169</b> <sup>d</sup>	97	1638-1596	903	+
6	Me	<b>170</b> <sup>e</sup>	97	1638-1596	903	-

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de  $[\text{MoCl}_2\text{O}_2\text{S}_2]$ , 0.5 mmol del ligante quiral, 10 mL de acetonitrilo, 1 h <sup>a</sup>Rendimiento aislado. <sup>b</sup>Vibración del enlace C=N en el infrarrojo. <sup>c</sup>Vibración del enlace Mo=O en el infrarrojo. <sup>d</sup>Configuración del complejo (R). <sup>e</sup>Configuración del complejo (S).

De esta forma se obtuvieron compuestos de color amarillo claro, medianamente estables a condiciones atmosféricas por lo tanto fue necesario almacenarlos bajo atmósfera de nitrógeno, sin embargo son estables en fase cristalina, presentaron poca descomposición en disolución, fueron solubles en disolventes clorados, en acetona, acetonitrilo y dimetil sulfoxido, medianamente solubles en benceno y tolueno e insolubles en éter etílico, pentano y hexano. Fue posible caracterizarlos por diferentes técnicas las cuales se desglosaran a continuación. El espectro de IR de los diferentes compuestos exhibió bandas asociadas al doble enlace carbononitrógeno entre 1638-1595  $\text{cm}^{-1}$ , presentando un corrimiento a menor longitud de onda asociado a la coordinación del ligante al centro metálico. Asimismo, se presentó una nueva banda perteneciente a la vibración del doble enlace Mo=O a 906  $\text{cm}^{-1}$  (Promedio). Tomando como ejemplo el compuesto **170**, en RMN  $^1\text{H}$  se observó todas las señales asociadas al ligante coordinado, a 2.12 ppm ( $J = 6.9$  Hz) y 6.05 ppm ( $J = 6.7$  Hz) se encontraron las señales del metilo y metileno del centro quiral, a campo bajo se presentaron las señales asociada al anillo aromático como a la piridina *para* sustituida, el hidrógeno base imínico está a 8.04 ppm (Figura 4.17).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  se encontraron 13 señales correspondientes a los carbonos del complejo, siendo las importantes el metilo y metileno del centro quiral a 21.6 ppm y 67.6 ppm, así como el carbono base de nitrógeno imínico con un desplazamiento de 152.4 ppm (Figura 4.18). En análisis elemental encontrado concuerda con lo calculado.



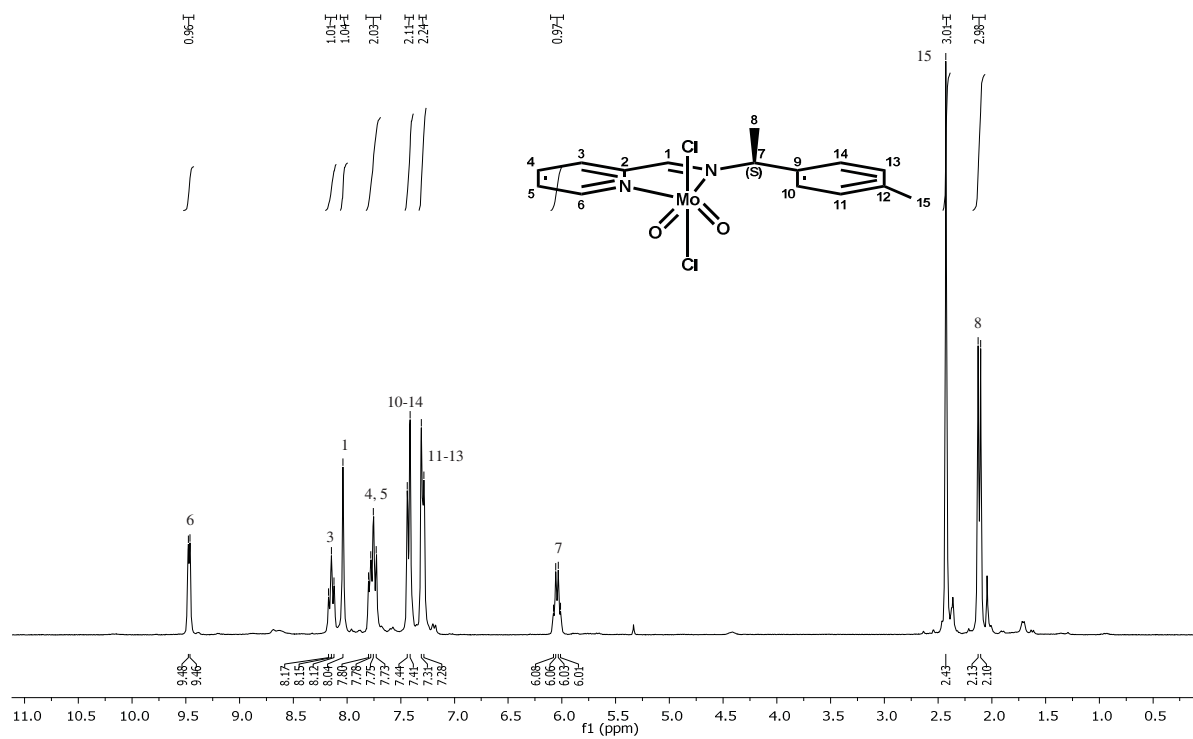


Figura 4.17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo 170

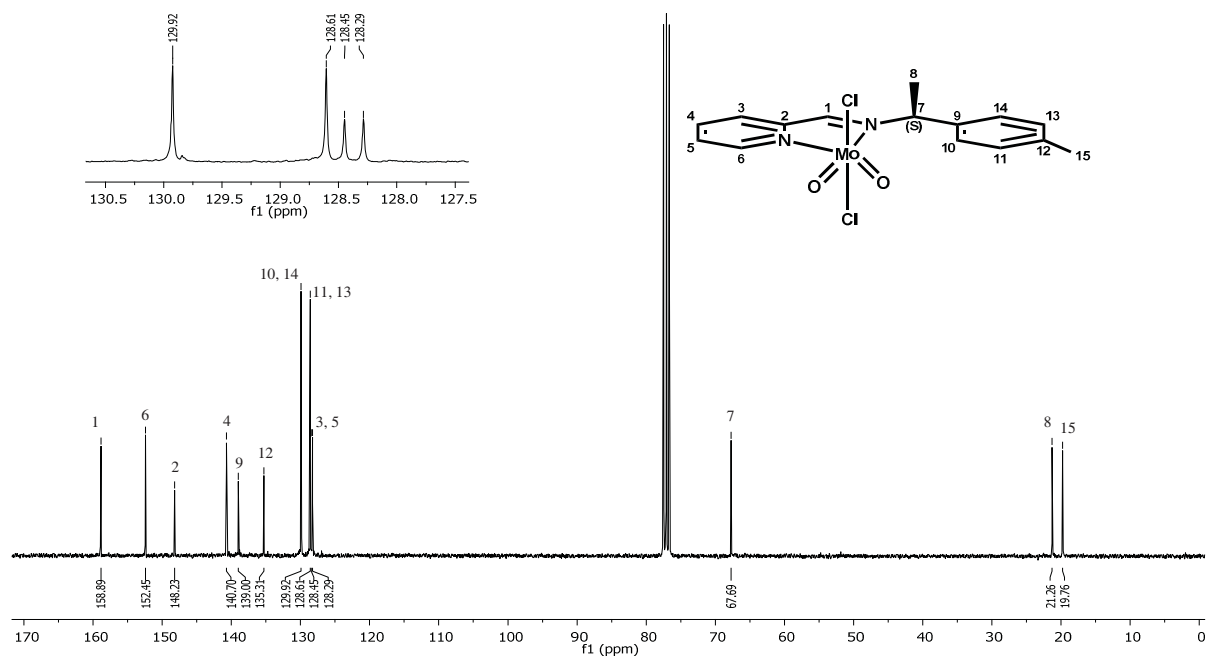


Figura 4.18. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  del complejo 170

Por otra parte, fue posible obtener monocristales adecuados para el análisis por difracción de rayos-X para todos los complejos quirales (**165-170**). Los cristales fueron obtenidos por difusión lenta de pentano en una disolución de los compuestos en diclorometano. Las estructuras de los complejos **165-167**, **169-170** consisten en dos moléculas independientes en la unidad asimétrica, excepto para el compuesto **168** (Figuras 4.19-4.21). Los compuestos cristalinos son isoestructurales y se confirma el par enantiomérico para cada complejo sintetizado, asimismo, se encontró que la estructura del centro metálico Mo(VI) es octaédrica distorsionada.

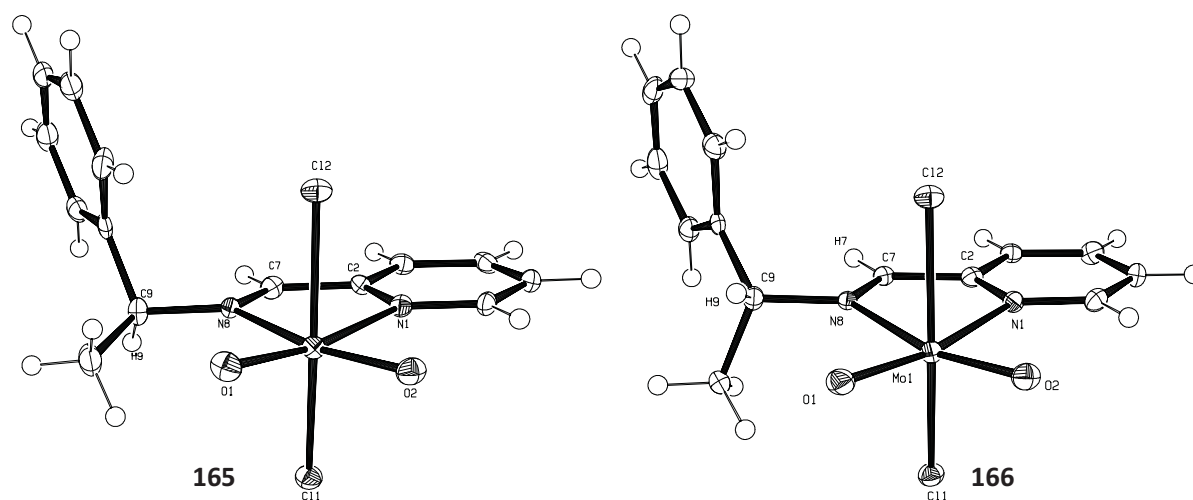


Figura 4.19. Difracción de rayos-X para los compuestos **165** y **166**

De manera general en todos los complejos los ángulos de mordida N(1)-Mo(1)-N(2) son alrededor de  $70^\circ$  y los átomos de nitrógeno del ligante se encuentran en disposición *cis*, lo cual es típico para este ligante.<sup>68,72</sup> Las distancias promedio para estos enlaces N(1)-Mo(1) y N(2)-Mo(2) son de  $2.30 \text{ \AA}$  y  $2.32 \text{ \AA}$  respectivamente. Asimismo, la distancia de enlace para O(1)-Mo(1) y O(2)-Mo(1) son de  $1.70 \text{ \AA}$  y  $1.69 \text{ \AA}$ , con un ángulo de enlace promedio de  $106^\circ$ , encontrándose los átomos de oxígeno en disposición *cis* respecto el uno con el otro.

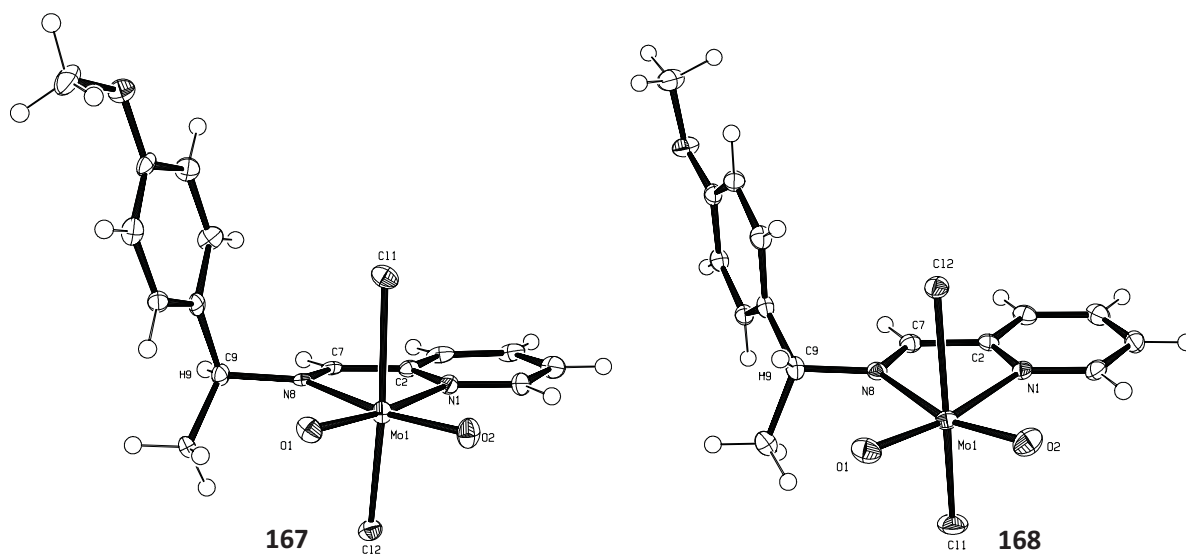


Figura 4.20. Difracción de rayos-X para los compuestos 167 y 168

Respecto a la distancias promedio del enlace Cl(1)-Mo(1) y Cl(2)-Mo(1) son de 2.35 Å y 2.37 Å, presentando un ángulo de enlace promedio de 158° con una disposición *anti* respecto al centro metálico. Distancias, ángulos de enlace y parámetros de Flack están resumidos en la Tabla 4.7.

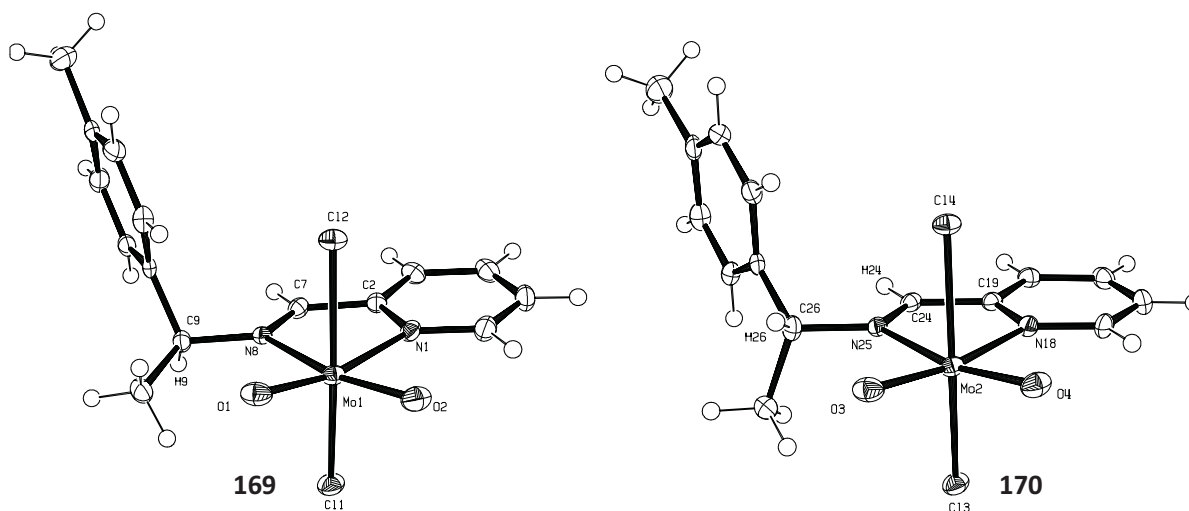


Figura 4.21. Difracción de rayos-X para los compuestos 169 y 170

**Tabla 4.7.** Distancias y ángulos de enlace para los complejos

<b>Enlace/Ángulos</b>	<b>165</b>	<b>166</b>	<b>167</b>	<b>168</b>	<b>169</b>	<b>170</b>
<b>Distancias de enlace Å</b>						
N(8)-C(7)	1.275(3)	1.270(3)	1.269(5)	1.270(2)	1.270(3)	1.275(3)
N(1)-Mo(1)	2.331(19)	2.315(18)	2.333(3)	2.326(14)	2.319(19)	2.314(19)
N(8)-Mo(1)	2.371(19)	2.311(18)	2.344(3)	2.314(14)	2.355(18)	2.355(18)
O(1)-Mo(1)	1.701(16)	1.700(16)	1.701(3)	1.697(12)	1.695(16)	1.695(16)
O(2)-Mo(1)	1.695(16)	1.696(15)	1.702(3)	1.699(12)	1.694(16)	1.693(16)
Cl(1)-Mo(1)	2.352(6)	2.358(5)	2.363(10)	2.365(4)	2.355(6)	2.386(6)
Cl(2)-Mo(1)	2.379(6)	2.381(5)	2.379(10)	2.371(4)	2.389(6)	2.355(5)
<b>Ángulos de enlace (°)</b>						
N(1)-Mo(1)-N(2)	70.20(6)	70.07(6)	69.95(11)	69.72(5)	70.38(6)	70.48(6)
O(1)-Mo(1)-O(2)	105.11(8)	106.63(8)	106.33(13)	107.25(6)	105.26(8)	105.25(8)
Cl(1)-Mo(1)-Cl(2)	159.11(2)	158.10(19)	159.26(3)	158.83(16)	159.11(2)	159.04(2)
O(1)-Mo(1)-N(1)	167.02(7)	163.21(7)	165.50(12)	163.08(5)	165.62(7)	167.70(7)
O(2)-Mo(1)-N(2)	157.31(7)	160.07(7)	158.06(12)	159.16(6)	158.08(7)	158.11(7)
<b>Parámetros de Flack</b>						
	-0.005(18)	-0.001(2)	-0.03(3)	-0.01(2)	-0.017(17)	-0.009(17)

Los parámetros de Flack obtenidos nos permiten inferir que la estereoquímica observada en los cristales corresponde a la configuración absoluta de los diferentes compuestos sintetizados.<sup>73</sup> En este contexto, las rotaciones ópticas obtenidas para cada par de enantiómeros son opuestas como se puede observar en la Tabla 4.6. Para soportar la configuración absoluta se realizaron análisis de dicroísmo circular en acetonitrilo como disolvente para los compuestos **167-168** y **169-170** (Figura 4.22). Para cada par de enantiómeros se observa un dicrograma con efecto Cotton opuesto, a una misma longitud de onda ( $\lambda$ ). Lo anterior nos indica que se obtiene cada complejo de molibdeno en su forma enantioméricamente pura.

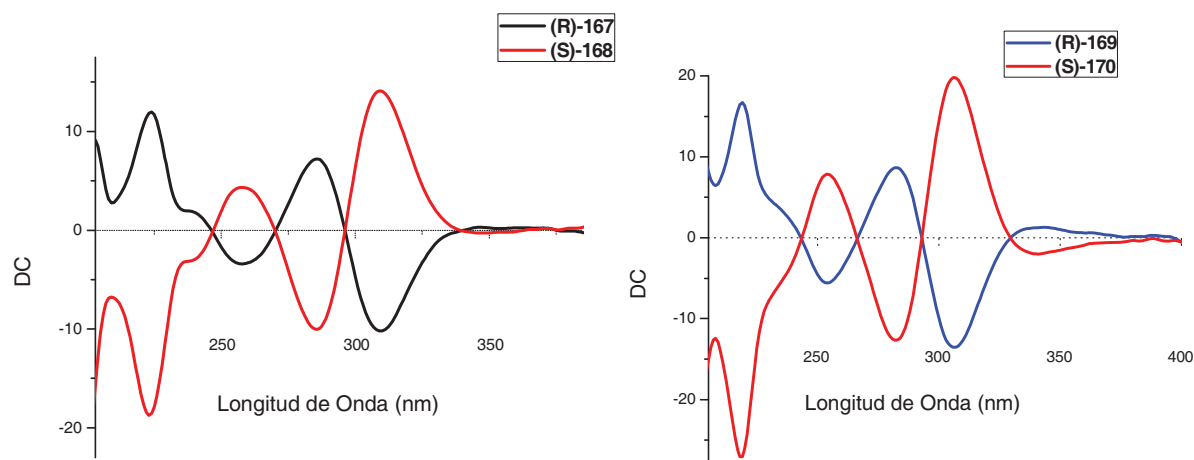
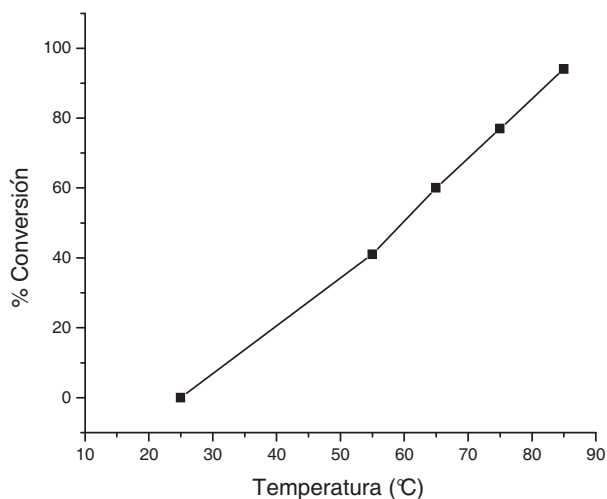


Figura 4.22. Dicroísmo circular para los compuestos **167/168** y **169/170**

Con los diferentes complejos quirales y no quirales se procedió a la optimización de la reacción de epoxidación de dobles ligaduras. Para establecer las condiciones de reacción se trabajó con ciclohexeno como sustrato modelo y el complejos **161** como catalizador no quiral, y el oxidante en relación estequiométrica respecto al sustrato. Las variables que se tuvieron en cuenta fue la temperatura, tiempo de reacción, carga de catalizador y oxidante. Los porcentajes de conversión se obtienen por medio de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, utilizando una columna HP-1.

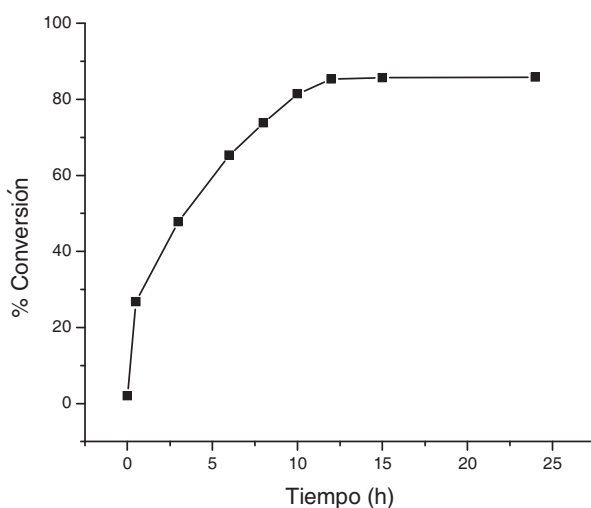
La primera reacción se llevó a cabo utilizando como disolvente diclorometano con una carga de catalizador de 1% molar a temperatura ambiente por 6 horas en presencia de peróxido de hidrógeno al 40% en agua, en este caso no se logró obtener ningún producto de reacción. Para mejorar la conversión se aumentó la temperatura a 45 °C obteniéndose resultados similares. Debido a lo anterior se cambió el disolvente por 1,2-dicloroetano con la finalidad de aumentar la temperatura, en este caso se trabajó a 80 °C obteniéndose un precipitado de color azul, lo anterior está asociado a la descomposición del catalizador utilizado, esto es debido a la presencia de agua en el medio de la reacción, este mismo resultado se obtuvo al trabajar con hidroperóxido de *t*-butilo (HPTB) al 70% en agua. Debido a lo anterior se repitió la reacción utilizando HPTB en decano (5.5M) a 12 horas de reacción, obteniendo un porcentaje de conversión del 90% y una selectividad hacia el epóxido del 100%. Entusiasmados con el resultado encontrado se decidió evaluar diferentes temperaturas: 25 °C, 55 °C, 65 °C, 75 °C y 85 °C, los resultados obtenidos se presentan en la Gráfica 4.1. Se observó que a temperaturas menores de 85 °C (Reflujo)

disminuye la conversión, por lo anterior se decidió trabajar las siguientes reacciones con 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo.



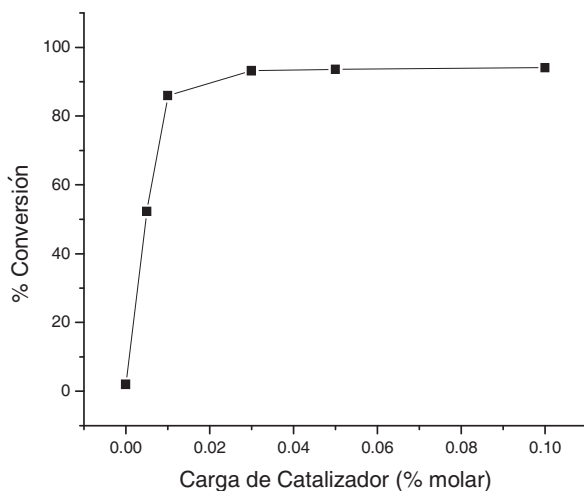
**Gráfica 4.1.** Influencia de la temperatura en la conversión de ciclohexeno

Respecto al tiempo de reacción se evaluó este parámetro teniendo constante la temperatura (85 °C) y probando tiempos diferentes tiempos: 0, 0.5, 3, 6, 8, 10, 12, 15 y 24 horas. Determinando que el tiempo óptimo de reacción fue de 12 horas con una conversión del 90% (Gráfica 4.2), a pesar de trabajar a prolongados tiempo de reacción (24 h) no se observó una mejora en la conversión 91%, es importante mencionar que la selectividad se mantiene hacia la reacción de epoxidación.



**Gráfica 4.2.** Influencia del tiempo de reacción

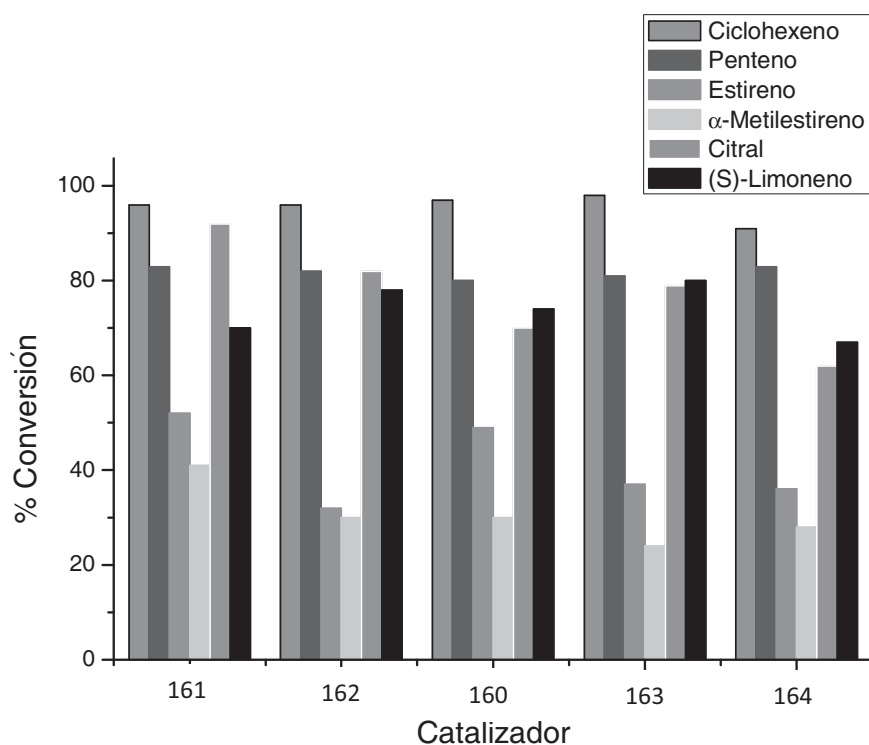
Con el tiempo y la temperatura optimizada se decidió probar la carga de catalizador en la reacción, para ello se trabajó con las siguientes cantidades 0, 0.005, 0.01, 0.03, 0.05, 0.1 y 1.0 % molar, los resultados están resumidos en la Gráfica 4.3. Se encontró que en ausencia de catalizador la reacción de epoxidación no procede, esto se debe a que el HPTB no es lo suficientemente activo para interaccionar con la doble ligadura y producir el epóxido correspondiente.



**Gráfica 4.3.** Influencia de la carga del catalizador en % de conversión

En este contexto, se encontró que a baja carga de catalizador (0.005% molar) la conversión es solo del 52%, al ir aumentando la carga catalítica se observó un incremento en la conversión, sin embargo la diferencia del desempeños entre las cantidades de catalizador 0.01% (Conv. 86.7%) y 0.03% (Conv. 93.2%) es solo de 6.5%, al trabajar con mayores cargas de catalizador (0.05%, 0.1% y 1.0%) se encontró para todos los casos una conversión del 94%, teniendo en cuenta el TON (Turnover number, TON por sus siglas en Inglés) se escogió 0.01% mol de carga de catalizador para generalizar la reacción de epoxidación con los diferentes catalizadores, esta decisión se debió a los altos valores de TON presentados a 0,01% mol de catalizador (8631 TON) en comparación con mayores cantidades de catalizador las cuales tienen TON de 944.4 (0.1% mol de catalizador) y 94.1 TON (1.0% de catalizador), es importante mencionar el buen comportamiento de este sistema catalítico en comparación con catalizadores similares reportados en la literatura, los cuales tienen valores de TON alrededor de 850.<sup>64</sup>

Con las condiciones optimizadas para la reacción de epoxidación se decidió probar los diferentes catalizadores de molibdeno no quirales frente a diferentes sustratos, los resultados están resumidos en la Gráfica 4.4.

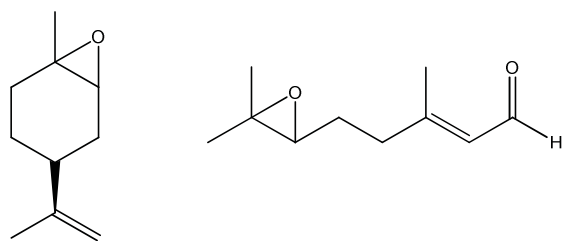


**Gráfica 4.4.** Epoxidación de diferentes sustratos catalizada por los diferentes complejos

Se encontró que todos los catalizadores son activos en la reacción de epoxidación de olefinas, sin embargo hay marcadas diferencias según el sustrato a oxidar. Para el caso de los sustratos alifáticos (Ciclohexeno y penteno) se encontró buenos porcentajes de conversión para todos los catalizadores  $\geq 97\%$  para la olefina cíclica y  $\geq 80\%$  para la olefina lineal, en este caso la selectividad es del 100% hacia el producto oxidado. Para los derivados aromáticos como el estireno y  $\alpha$ -metilestireno se obtuvieron conversiones del  $\geq 50\%$  y  $\geq 40\%$  respectivamente, y una baja selectividad (49-24%) hacia el epóxido esperado, lo anterior está asociado a reacciones parásitas que generan compuestos carbonílicos provenientes del epóxido formado.

Por otra parte al trabajar con citral y (*S*)-limoneno se obtuvieron conversiones del  $\geq 85\%$  y  $\geq 70\%$  respectivamente hacia el epóxido, en este caso la epoxidación es selectiva hacia la doble ligadura más sustituida (Figura 4.23).

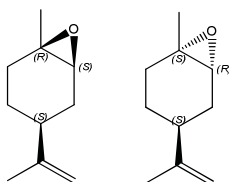




**Figura 4.23.** Selectividad presentada en la reacción de epoxidación

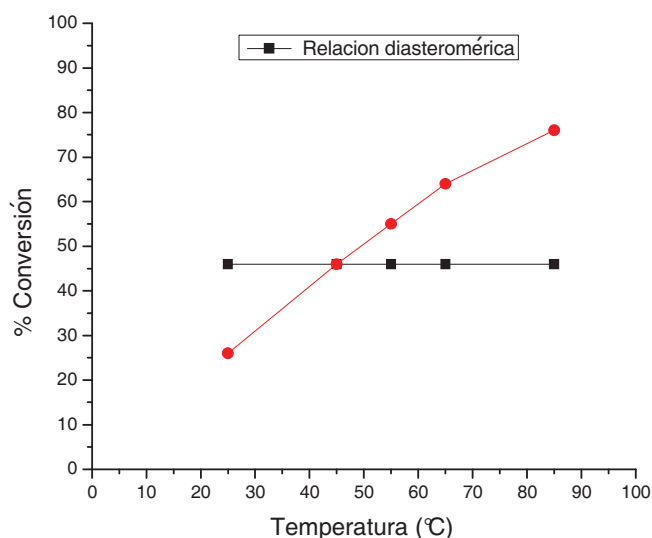
De manera general el sustituyente en posición *para* del anillo aromático del ligante, afecta el desempeño del catalizador, esta tendencia se pudo observar en los datos obtenidos en la Gráfica 4.4, donde los catalizadores con grupos donadores de densidad electrónica como MeO y Me dieron los mejores resultados frente al producto de oxidación, en comparación con los sustituyentes retiradores (F y Cl) de densidad los cuales presentaron los valores más bajos de conversión. Con los resultados anteriores se extrapolaran las condiciones de reacción obtenidas hacia la epoxidación asimétrica de olefinas, utilizando los diferentes complejos de molibdeno quirales sintetizados.

En este caso se escogió como sustrato modelo al (*S*)-limoneno con la finalidad de obtener una mezcla diastereomérica (Figura 4.24) y así hacer más fácil la identificación de la inducción quiral.



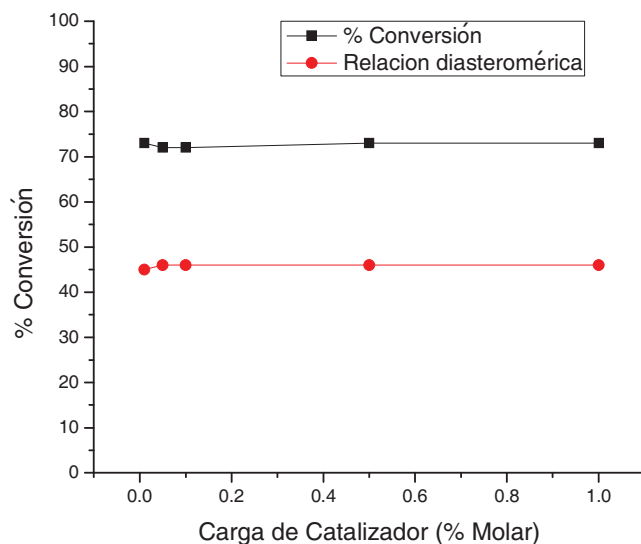
**Figura 4.24.** Diastereómeros posibles

Inicialmente se trabajó con una carga de catalizador del 1.0% molar (**167**) en 1,2-dicloroetano por 12 horas de reacción, utilizando HPTB en decano (5.5M) como fuente de oxígeno. Como primera medida se evaluó la temperatura de reacción (Gráfica 4.5). Para este propósito se trabajó con diferentes temperaturas 25 °C, 45 °C, 55 °C, 65 °C y 85 °C encontrando nuevamente que a una temperatura de 85 °C se obtiene la mejor conversión 76%. Con este experimento también se evaluó la influencia de la temperatura respecto a los excesos diastereoméricos generados en la reacción de epoxidación asimétrica. En este contexto, no se logró inducir quiralidad, debido a que se obtiene un relación diastereomérica (rd) de 46:54 para todos los casos.



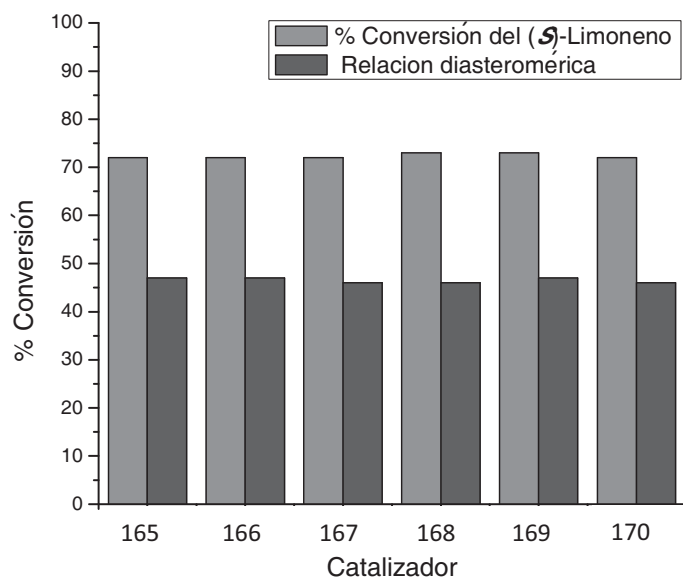
**Gráfica 4.5.** Epoxidación quiral de (S)-Limoneno.

Por otra parte se quiso evaluar la carga de catalizador con el fin de mejorar los excesos enantioméricos, trabajando con % molares de 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.5% y 1.0%. En este caso, se observó que la carga de catalizador no influye en la conversión, obteniéndose en todos los casos % de conversión del 72%, y nuevamente relaciones diastereoméricas de 46:54 (Gráfica 4.6).



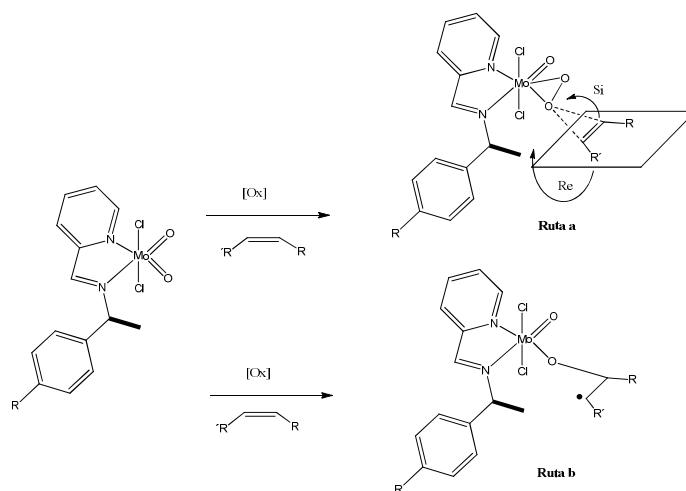
**Gráfica 4.6.** Influencia de la carga de catalizador en la reacción de epoxidación

Basados en los resultados anteriores se probaron los diferentes catalizadores de molibdeno quirales con el fin de evaluar la posibilidad de inducción por parte de algún sistema, los resultados están resumidos en la Gráfica 4.7.



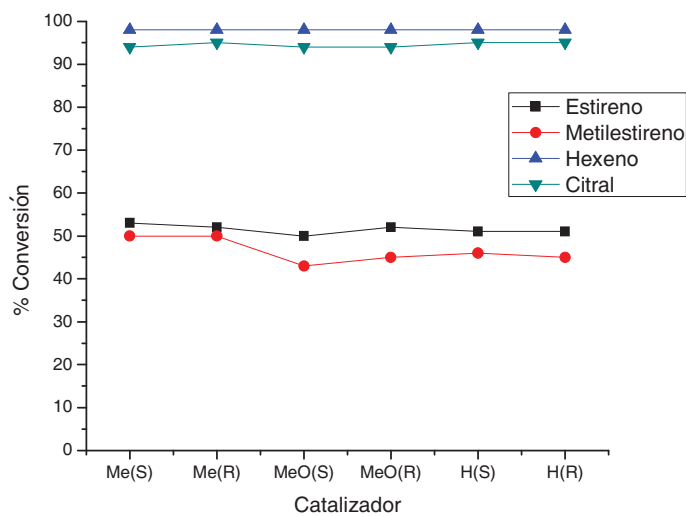
**Gráfica 4.7.** Influencia de catalizador en la reacción de epoxidación

Todos los complejos sintetizados fueron activos en la reacción de epoxidación del (*S*)-limoneno, presentando un porcentaje de conversión del 72% para todos los casos, y un relación diasteromérica de 46:54, lo anterior nos indicó que ni el sustituyente en el anillo aromático ni el centro quiral existente en el complejo juegan un papel importante en lo que respecta a la inducción de quiralidad para este tipo de complejos. Este comportamiento puede ser debido a dos razones, la primera es la no participación del centro metálico en la reacción de epoxidación, dando paso a un mecanismo de tipo Sharpless, en el cual no es posible generar enriquecimiento enantiomérico (Esquema 4.6, ruta a).<sup>63</sup> La segunda posibilidad podría ser la formación de un radical libre dando paso a la generación de una mezcla diasteromérica en el producto de reacción (Esquema 4.6, ruta b).<sup>28</sup> Por otra parte se puede pensar que la lejanía del carbono quiral respecto al centro metálico, así como la poca demanda estérica presentada por el ligante en el complejo quiral, no permitió la inducción de quiralidad en el respectivo epóxido obtenido.



**Esquema 4.6.** Posibles intermediarios en la reacción de epoxidación

A pesar de no poder obtener excesos enantioméricos por medio de los diferentes complejos quirales de molibdeno, se decidió llevar a cabo la epoxidación de diferentes olefinas (Gráfica 4.8).



**Gráfica 4.8.** Epoxidación de olefinas con diferentes complejos de molibdeno quirales

En este caso se encontró un comportamiento similar para todos los complejos sintetizados, nuevamente al trabajar con olefinas alifáticas como hexeno y citral se obtienen excelentes conversiones ( $\geq 93\%$ ) para todos los sistemas. A diferencia, al trabajar con olefinas aromáticas como el estireno y  $\alpha$ -metilestireno las conversiones son bajas ( $\leq 54\%$ ).

## 4.5 Conclusiones

Fue posible la síntesis de diferentes complejos de molibdeno tanto quirales como no quirales  $[\text{MoCl}_2\text{O}_2(\text{N-N})]$ , utilizando ligantes bidentados nitrogenados de fácil preparación. Estos complejos se obtuvieron en buenos porcentajes de rendimiento. Asimismo presentaron buena actividad catalítica frente a la reacción de epoxidación de olefinas utilizando bajas cargas de catalizador.

Los sustituyentes presentes en los complejos no quirales de molibdeno influenciaron en la reacción de epoxidación, obteniendo un mejor la mejor conversión al trabajar con grupos donadores de densidad electrónica como el MeO y Me.

En el caso de los complejos quirales de molibdeno no se logró inducir excesos enantioméricos en el producto de reacción, sin embargo los sistemas sintetizados fueron activos en la reacción de epoxidación de olefinas.

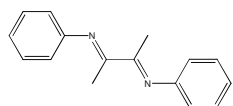
## 4.6 Parte Experimental

Los reactivos utilizados en esta investigación son de disponibilidad comercial y se usaron sin previa purificación, tanto los disolventes como los equipos utilizados para el desarrollo de este capítulo fueron los mismos descritos previamente.

### 4.6.1. Síntesis de $\alpha$ -diiminas

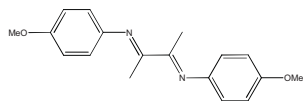
En un matraz de fondo plano, se adicionó 1 mol de  $\alpha$ -butanodiona en 10 mL de Metanol seco, seguido se agregaron 2 mol del derivado de anilina correspondiente, como catalizador se utilizó 1% mol de ácido fórmico. La mezcla de reacción se dejó toda la noche protegida de la luz con agitación constante. Al finalizar el tiempo de reacción se observa un precipitado de color amarillo, el cual fue filtrado y lavado (3x5mL) con metanol frío, obteniéndose el producto deseado.

#### 1,4-Difenil-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno 149



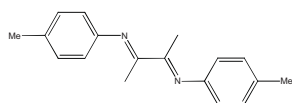
Sólido amarillo (90%), p.f: 145.8-146.9 °C, C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>,  $\delta$  ppm): 2.20 (s, 6H), 6.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>,  $\delta$  ppm): 15.4, 118.7, 123.8, 129.0, 151.0, 168.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1630, 1558 (C=N), MS  $m/z$ : 236 [M]<sup>+</sup> (70), 118 [M-118]<sup>++</sup> (100).

#### 1,4-bis(4-Metoxidifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno 150



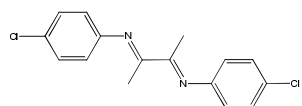
Sólido amarillo (93%), p.f: 188.1-189.5 °C, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>,  $\delta$  ppm): 2.21 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H), 6.95 (d,  $J = 8.8$  Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>,  $\delta$  ppm): 15.4, 55.5, 114.2, 120.6, 144.0, 156.4, 168.5. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1630, 1602 (C=N), MS  $m/z$ : 296 [M]<sup>+</sup> (80), 148 [M-148]<sup>++</sup> (100).

#### 1,4-bis(4-Metildifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno 151



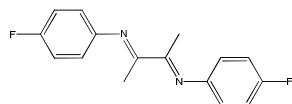
Sólido amarillo (92%), p.f: 114.1-112.4 °C, C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>,  $\delta$  ppm): 2.19 (s, 6H), 2.39 (s, 6H), 6.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>,  $\delta$  ppm): 15.3, 20.9, 118.9, 125.5, 133.3, 148.4, 168.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1625, 1570 (C=N), MS  $m/z$ : 264 [M]<sup>+</sup> (60), 132 [M-132]<sup>++</sup> (100).

### 1,4-bis(4-Clorodifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno 152



Sólido amarillo (89%), p.f: 185.4-187.1 °C, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.05 (s, 6H), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 15.4, 120.2, 129.1, 129.3, 149.2, 168.7. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1625, 1584 (C=N), MS *m/z*: 304 [M]<sup>+</sup> (80), 152 [M-152]<sup>++</sup> (100).

### 1,4-bis(4-Fluordifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno 153

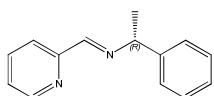


Sólido amarillo (90%), p.f: 163.3-168.1 °C, C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.18 (s, 6H), 6.73-6.85 (m, 4H), 7.11 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 15.4, 115.6, 115.9, 120.3, 120.4, 146.7, 146.8, 158.1, 161.3, 168.9. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1626, 1599 (C=N), MS *m/z*: 272 [M]<sup>+</sup> (80), 136 [M-136]<sup>++</sup> (100).

## 4.6.2 Síntesis de ligantes nitrogenados quirales

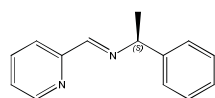
En un matraz se adicionó en cantidades estequiométricas el derivado quiral de α-metilbencilamina y el 2-piridin-carboxaldehído en 10 mL de acetonitrilo con 2.0 g de tamiz molecular. La mezcla de reacción se agito por 12 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la disolución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite de color amarillo. Esta imina se utilizó sin previa purificación.

### (*R*)-*N*-(1-Feniletil)-2-piridinmetanoimina 154



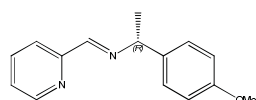
Aceite amarillo (99%), C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.66 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.68 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 24.6, 69.6, 121.6, 124.7, 126.7, 127.0, 128.5, 136.5, 144.6, 149.3, 154.8, 160.5. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1645, 1585, 1566 (C=N), MS *m/z*: 210 [M]<sup>++</sup> (25), 209 [M-1]<sup>+</sup> (28), 195 [M-15]<sup>+</sup> (100). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -75.52 (c 3.0, CH<sub>3</sub>CN).

**(S)-N-(1-Feniletil)-2-piridinmetanoimina 155**



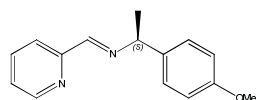
Aceite amarillo (99%), C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 4.68 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 14.4, 11.0, 4.7 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.74 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 24.6, 69.6, 121.5, 124.7, 126.7, 127.0, 128.5, 136.5, 144.6, 149.3, 154.7, 160.4. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1645, 1580, 1566 (C=N), MS *m/z*: 210 [M]<sup>++</sup> (25), 209 [M-1]<sup>+</sup> (28), 195 [M-15]<sup>+</sup> (100). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +75.58 (c 3.0, CH<sub>3</sub>CN).

**(R)-N-(1-(4-Metoxifenil)etil)-2-piridinmetanoimina 156**



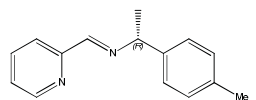
Aceite amarillo (99%), C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.63 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 24.4, 55.2, 68.9, 113.9, 121.4, 124.6, 127.8, 136.4, 136.6, 149.3, 154.8, 158.6, 160.1. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1644, 1609, 1584 (C=N), MS *m/z*: 240 [M]<sup>++</sup> (70), 239 [M-1]<sup>+</sup> (85), 225 [M-15]<sup>+</sup> (100). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -57.22 (c 2.5, CH<sub>3</sub>CN).

**(S)-N-(1-(4-Metoxifenil)etil)-2-piridinmetanoimina 157**



Aceite amarillo (99%), C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.63 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 22.6, 53.4, 67.1, 112.0, 119.6, 122.8, 125.8, 134.6, 134.8, 147.5, 153.0, 156.8, 158.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1645, 1609, 1584 (C=N), MS *m/z*: 240 [M]<sup>++</sup> (70), 239 [M-1]<sup>+</sup> (86), 225 [M-15]<sup>+</sup> (100). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +59.62 (c 2.5, CH<sub>3</sub>CN).

**(R)-N-(1-(4-Metilfenil)etil)-2-piridinmetanoimina 158**

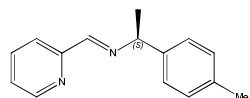


Aceite amarillo (99%), C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.66 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.39 (m, 3H), 7.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.1, 24.5, 69.3, 121.4, 124.6, 126.6, 129.2,



136.5, 136.6, 141.5, 149.3, 154.8, 160.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1645, 1585, 1566 (C=N), MS *m/z*: 224 [M]<sup>+</sup> (80), 223 [M-1]<sup>+</sup> (84), 209 [M-15]<sup>+</sup> (100). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -26.66 (c 1.0, CH<sub>3</sub>CN).

#### (S)-N-(1-(4-Metilfenil)etil)-2-piridinmetanoimina 159

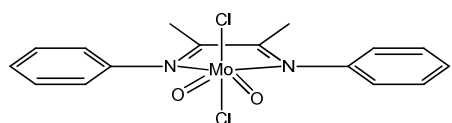


Aceite amarillo (99%), C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.66 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.41 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.1, 24.5, 69.3, 121.4, 124.6, 126.6, 129.2, 136.5, 136.6, 141.5, 149.3, 154.8, 160.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1646, 1585, 1566 (C=N), MS *m/z*: 224 [M]<sup>+</sup> (80), 223 [M-1]<sup>+</sup> (84), 209 [M-15]<sup>+</sup> (100). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +28.07 (c 1.0, CH<sub>3</sub>CN).

#### 4.6.3 Síntesis de Complejos de Molibdeno con ligantes diimínicos

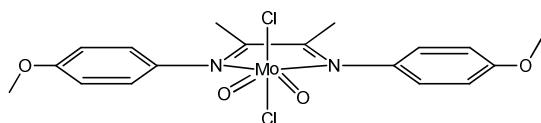
En un Tubo de Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno se adiciono 100mg (0.5 moles) de MoCl<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y 10 mL de acetonitrilo seco, la mezcla de reacción se agito por 1 hora a 50°C. Pasado este tiempo, la disolución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, seguido se adicionó 0.5 moles del ligante disuelto en 3 mL de diclorometano seco y se agito por 30 minutos más, al final del tiempo de reacción, se evaporo el disolvente a presión reducida, obteniéndose un polvo de color homogéneo. El crudo de reacción se filtra por una columna de celita utilizando como fase móvil una mezcla de hexano/diclorometano (9:1) hasta observar ausencia de coloración en el filtrado, seguido se aumenta la relación a (2:8) obteniéndose el producto deseado.

#### [Mo(1,4-Difenil-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 160



Sólido verde (90%), p.f: 142.3 °C (Dec), MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.42 (s, 6H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.54-7.59 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 120.9, 127.9, 129.8, 148.0, 168.1. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1601, 1588 (C=N), 912 (Mo=O). Anal. Calc: C, 44.16, H, 3.71, N, 6.44. Encontrado: C, 44.20, H, 3.69, N, 6.52.

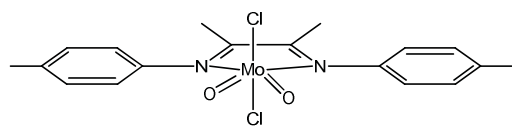
#### [Mo(1,4-bis(4-Metoxidifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 161



Sólido naranja (93%), p.f: 194 °C (Dec), MoO<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.43 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.31 (d, *J* = 8.7 HZ, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 55.5, 114.8, 122.6, 141.0,

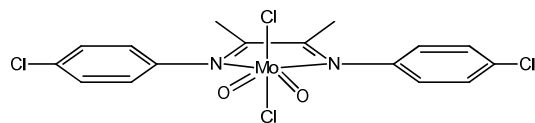
159.1, 168.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1604, 1578 (C=N), 911 (Mo=O). Anal. Calc: C, 43.66, H, 4.07, N, 5.66. Encontrado: C, 43.67, H, 4.01, N, 5.69.

**[Mo(1,4-bis(4-Metildifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 162**



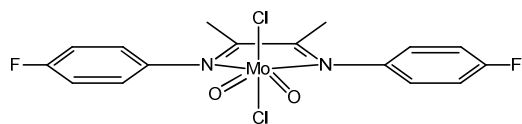
Sólido verde (92%), p.f: 110.8 °C (Dec),  
 MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.36 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.25 (d, *J* = 7.9 HZ, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.4, 25.1, 120.7, 135.7, 133.2, 145.2, 165.3. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1603, 1599 (C=N), 909 (Mo=O). Anal. Calc: C, 46.67, H, 4.35, N, 6.05. Encontrado: C, 48.1, H, 4.42, N, 5.93.

**[Mo(1,4-bis(4-Clorodifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 163**



Sólido verde (90%), p.f: 181.5 °C (Dec),  
 MoO<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.44 (s, 6H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.54 (d, *J* = 8.4 HZ, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 20.1, 120.4, 134.1, 135.2, 155.2, 168.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1601, 1594 (C=N), 914 (Mo=O). Anal. Calc: C, 38.12, H, 2.80, N, 5.56. Encontrado: C, 41.2, H, 3.12, N, 5.65.

**[Mo(1,4-bis(4-Fluordifenil)-2,3-dimetil-1,4-diaza-1,3-butadieno)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 164**

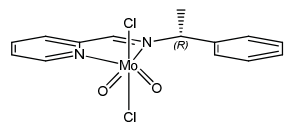


Sólido verde (90%), p.f: 156.3 °C (Dec),  
 MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.33 (s, 6H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.1 HZ, 4H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.3, 122.4, 130.1, 135.2, 155.2, 164.7. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1601, 1598 (C=N), 912 (Mo=O). Anal. Calc: C, 40.79, H, 2.99, N, 5.95. Encontrado: C, 40.53, H, 3.01, N, 6.05.

#### 4.6.4 Síntesis de Complejos quirales de molibdeno con ligantes diimínicos

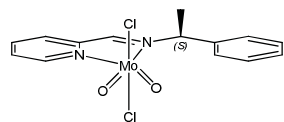
Se sintetizaron siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis de los complejos no quirales.

##### [Mo(*(R)*)-*N*-(1-Feniletil)-2-piridinmetanoimina)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 165



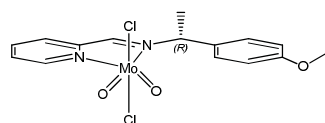
Sólido grisáceo (97%), p.f: 203.1-205.7 °C, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 5.60 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.11-7.93 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 21.7, 66.0, 128.53, 128.58, 128.3, 129.0, 129.6, 139.1, 141.7, 148.8, 152.1, 161.5. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1634, 1594 (C=N), 904 (M=O). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +63.19 (c 3.0, CH<sub>3</sub>CN). Anal. Calc: C, 41.10, H, 3.45, N, 6.85. Encontrado: C, 41.60, H, 3.52, N, 6.81.

##### [Mo(*(S)*)-*N*-(1-Feniletil)-2-piridinmetanoimina)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 166



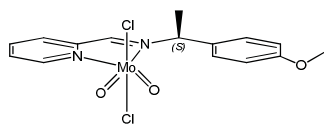
Sólido grisáceo (96%), p.f: 203.5-205.5 °C, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 5.99 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.36-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 8.10-7.97 (m, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 68.0, 128.53, 128.58, 128.7, 129.0, 129.6, 139.1, 141.7, 148.5, 152.1, 161.2. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1634, 1594 (C=N), 907 (M=O). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -63.22 (c 3.0, CH<sub>3</sub>CN). Anal. Calc: C, 41.10, H, 3.45, N, 6.85. Encontrado: C, 41.20, H, 3.46, N, 6.83.

##### [Mo(*(R)*)-*N*-(1-(4-Metoxifenil)etil)-2-piridinmetanoimina)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 167



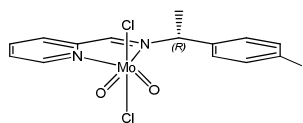
Sólido amarillo (95%), p.f: 204.1-206.3 °C, MoO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.05 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68-7.84 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 55.4, 67.4, 114.5, 128.2, 128.3, 129.9, 130.3, 140.5, 148.2, 154.5, 158.6, 159.9. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1637, 1596 (C=N), 905 (M=O). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +50.13 (c 2.0, CH<sub>3</sub>CN). Anal. Calc: C, 41.02, H, 3.67, N, 6.38. Encontrado: C, 41.03, H, 3.65, N, 6.37.

**[Mo((S)-N-(1-(4-Metoxifenil)etil)-2-piridinmetanoimina)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 168**



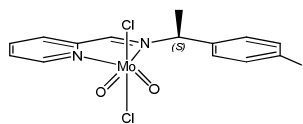
Sólido amarillo (95%), p.f: 203.9-209.7 °C, MoO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.94 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.97-8.09 (m, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 55.4, 67.4, 114.5, 128.3, 128.4, 129.9, 130.3, 140.5, 148.2, 152.5, 158.6, 159.9. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1637, 1596 (C=N), 905 (M=O). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -50.66 (c 2.0, CH<sub>3</sub>CN). Anal. Calc: C, 41.02, H, 3.67, N, 6.38. Encontrado: C, 41.06, H, 3.67, N, 6.38.

**[Mo((R)-N-(1-(4-Metilfenil)etil)-2-piridinmetanoimina)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 169**



Sólido amarillo (97%), p.f: 207.2-109.6 °C, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.03-6.04 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.77 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 9.47 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 21.2, 67.7, 128.2, 128.4, 128.6, 129.9, 135.3, 139.0, 140.6, 148.2, 152.4, 158.8. IR(ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1638, 1596 (C=N), 903 (M=O). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +37.33 (c 2.0, CH<sub>3</sub>CN). Anal. Calc: C, 42.57, H, 3.81, N, 6.62. Encontrado: C, 42.63, H, 3.65, N, 6.54.

**[Mo((S)-N-(1-(4-Metilfenil)etil)-2-piridinmetanoimina)(O)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub>] 170**



Sólido amarillo (97%), p.f: 207.5-209.2 °C, MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>, RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 2.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.05 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.73-7.80 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H). RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, δ ppm): 19.7, 21.2, 67.6, 128.2, 128.4, 128.6, 129.9, 135.3, 139.0, 140.7, 148.2, 152.4, 158.8. IR (ATR)/cm<sup>-1</sup>: 1638, 1596 (C=N), 903 (M=O). R.O: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -37.33 (c 2.0, CH<sub>3</sub>CN). Anal. Calc: C, 42.57, H, 3.81, N, 6.62. Encontrado: C, 42.57, H, 3.84, N, 6.60.

**Referencias**

- (1) Joergensen, K. A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 431.
- (2) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2329.
- (3) Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1996**, 107, 75.

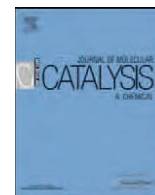
- (4) Wong, Y.-L.; Ng, D. K. P.; Lee, H. K. *Inor. Chem.* **2002**, *41*, 5276.
- (5) Milas, N. A.; Sussman, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1302.
- (6) Mimoun, H.; Mignard, M.; Brechot, P.; Saussine, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3711.
- (7) Mimoun, H. *Catal. Today* **1987**, *1*, 281.
- (8) Gould, E. S.; Hiatt, R. R.; Irwin, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4573.
- (9) Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.
- (10) Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Krishna Kumar, R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1375.
- (11) Muzart, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 113.
- (12) Henbest, H. B.; Wilson, R. A. L. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1957**, *0*, 1958.
- (13) Gusso, A.; Baccin, C.; Pinna, F.; Strukul, G. *Organometallics* **1994**, *13*, 3442.
- (14) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136.
- (15) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- (16) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N.; Gao, Y.; Hong, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1939.
- (17) Sasaki, H.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1994**, *1994*, 356.
- (18) Canali, L.; C. Sherrington, D. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85.
- (19) Lopez, J.; Mintz, E. A.; Hsu, F.-L.; Bu, X. R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 3741.
- (20) Kureshy, R. I.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bhatt, A. K.; Iyer, P. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1997**, *121*, 25.
- (21) Zhou, X.-G.; Huang, J.-S.; Yu, X.-Q.; Zhou, Z.-Y.; Che, C.-M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, *0*, 1075.
- (22) Takeda, T.; Irie, R.; Shinoda, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, *1999*, 1157.
- (23) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Guler, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6703.
- (24) McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563.
- (25) Feichtinger, D.; Plattner, D. A. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **1997**, *36*, 1718.
- (26) Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Möller, C. R.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5068.
- (27) Hamada, T.; Fukuda, T.; Imanishi, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 515.
- (28) Jacobsen, E. N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martínez, L. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323.
- (29) Xia, Q. H.; Ge, H. Q.; Ye, C. P.; Liu, Z. M.; Su, K. X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603.

- (30) de Montellano, P. R. O. *Cytochrome P450: Structure, Mechanism, and Biochemistry*; Springer, 2005.
- (31) Groves, J. T.; Nemo, T. E.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1032.
- (32) Boitrel, B.; Baveux-Chambenoit, V. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 942.
- (33) Liu, W.-S.; Zhang, R.; Huang, J.-S.; Che, C.-M.; Peng, S.-M. *J. Organom. Chem.* **2001**, *634*, 34.
- (34) Lai, T.-S.; Zhang, R.; Cheung, K.-K.; Che, C.-M.; Kwong, H.-L. *Chem. Commun.* **1998**, *0*, 1583.
- (35) Srivastava, T. S.; Fleischer, E. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5518.
- (36) Collman, J. P.; Lee, V. J.; Kellen-Yuen, C. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 692.
- (37) Gross, Z.; Ini, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5514.
- (38) Patai, S. *The Chemistry of peroxides*; Wiley, 1983.
- (39) Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 107.
- (40) Szymańska-Buzar, T.; Ziólkowski, J. J. *J. Mol. Catal.* **1981**, *11*, 371.
- (41) Kimmich, B. F. M.; Fagan, P. J.; Hauptman, E.; Marshall, W. J.; Bullock, R. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 6220.
- (42) Kühn, F. E.; Santos, A. M.; Abrantes, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2455.
- (43) Sensato, F. R.; Cass, Q. B.; Lopes, B. R.; Lourenço, T. C.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. T.; Longo, E.; Andrés, J. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *375*, 41.
- (44) Jimtaisong, A.; Luck, R. L. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10391.
- (45) Lyashenko, G.; Saischek, G.; Judmaier, M. E.; Volpe, M.; Baumgartner, J.; Belaj, F.; Jancik, V.; Herbst-Irmer, R.; Mosch-Zanetti, N. C. *Dalton Trans.* **2009**, *0*, 5655.
- (46) Bagherzadeh, M.; Tahsini, L.; Latifi, R.; Keith Woo, L. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 3698.
- (47) Maiti, S. K.; Malik, K. M. A.; Gupta, S.; Chakraborty, S.; Ganguli, A. K.; Mukherjee, A. K.; Bhattacharyya, R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9843.
- (48) Herrmann, W. A.; Lobmaier, G. M.; Priermeier, T.; Mattner, M. R.; Scharbert, B. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1997**, *117*, 455.
- (49) Lord, S. J.; Epstein, N. A.; Paddock, R. L.; Vogels, C. M.; Hennigar, T. L.; Zaworotko, M. J.; Taylor, N. J.; Driedzic, W. R.; Broderick, T. L.; Westcott, S. A. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1249.

- (50) Dinda, R.; Sengupta, P.; Ghosh, S.; Sheldrick, William S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 2003, 363.
- (51) Burke, A. J. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 170.
- (52) Pedrosa, M. R.; Escribano, J.; Aguado, R.; Sanz, R.; Díez, V.; Arnáiz, F. J. *Polyhedron* **2010**, 29, 841.
- (53) Sah, Ajay K.; Rao, Chebrolu P.; Saarenketo, Pauli K.; Wegelius, Elina K.; Kolehmainen, E.; Rissanen, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2001, 2773.
- (54) Gago, S.; Rodríguez-Borges, J. E.; Teixeira, C.; Santos, A. M.; Zhao, J.; Pillinger, M.; Nunes, C. D.; Petrovski, Ž.; Santos, T. M.; Kühn, F. E.; Romão, C. C.; Gonçalves, I. S. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2005**, 236, 1.
- (55) Gonçalves, I. S.; Santos, A. M.; Romão, C. C.; Lopes, A. D.; Rodríguez-Borges, J. E.; Pillinger, M.; Ferreira, P.; Rocha, J.; Kühn, F. E. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 626, 1.
- (56) Yamada, S.; Mashiko, T.; Terashima, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1988.
- (57) Schurig, V.; Hintzer, K.; Leyrer, U.; Mark, C.; Pitchen, P.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 81.
- (58) Bellemin-Lapponaz, S.; Coleman, K. S.; Osborn, J. A. *Polyhedron* **1999**, 18, 2533.
- (59) Herrmann, W. A.; Haider, J. J.; Fridgen, J.; Lobmaier, G. M.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 69.
- (60) Gómez, M.; Jansat, S.; Muller, G.; Noguera, G.; Teruel, H.; Moliner, V.; Cerrada, E.; Hursthouse, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2001, 1071.
- (61) Brito, José A.; Gómez, M.; Muller, G.; Teruel, H.; Clinet, J.-C.; Duñach, E.; Maestro, Miguel A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2004, 4278.
- (62) Mimoun, H.; Sere de Roch, I.; Sajus, L. *Tetrahedron* **1970**, 26, 37.
- (63) Sharpless, K. B.; Townsend, J. M.; Williams, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 295.
- (64) Kühn, F. E.; Lopes, A. D.; Santos, A. M.; Herdtweck, E.; Haider, J. J.; Romão, C. C.; Santos, A. G. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2000**, 151, 147.
- (65) Zhong, H. A.; Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1378.
- (66) Padwa, A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 37.
- (67) Kovach, J.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 367, 108.
- (68) Cifuentes, O.; Contreras, R.; Laguna, A.; Crespo, O. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, 379, 81.
- (69) Nieto, S.; Dragna, J. M.; Anslyn, E. V. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 227.

- (70) Rayati, S.; Rafiee, N.; Wojtczak, A. *Inorg. Chim. Acta* **2012**, *386*, 27.
- (71) Barea, G.; Lledos, A.; Maseras, F.; Jean, Y. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 3321.
- (72) Kang, B.; Kim, M.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *T J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6721.
- (73) Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, *A20*, 876.





# The first example of asymmetric hydrogenation of imines with $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$ as catalytic precursor

Manuel Amézquita-Valencia\*, Armando Cabrera\*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510, México D.F., Mexico

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 28 May 2012

Received in revised form 20 August 2012

Accepted 21 August 2012

Available online 30 August 2012

### Keywords:

Phosphine ligand

Dicobalt octacarbonyl

Asymmetric hydrogenation

Imines

Cobalt catalysis

## ABSTRACT

The first example of asymmetric hydrogenation of imines using  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}/\text{H}_2/\text{CO}$  system was developed. The reaction conditions were screened with a wide range of N-aryl benzophenone ketimines, obtaining products with excellent yields and good enantiomeric excess. Moreover, a pathway is suggested based on the isolation and characterization of several catalyst intermediates.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Asymmetric catalysis is one of the most important tools for the synthesis of enantiopure chemicals [1], due to its high atom economy when compared to methods based on the resolution of racemates. In this context, the enantioselective reduction of prochiral ketimines is among the most reliable and efficient approaches to obtain the corresponding optically active amines [2–4], which are themselves found in various natural or medicinal compounds [5–8]. Likewise, several methodologies have been developed for the enantioselective reduction of imines [9–28], the asymmetric hydrogenation of functionalized imines such as acyclic aromatic N-aryl imines [29],  $\alpha$ -fluorinated iminoesters [30,31] and acyclic imines [32], with a variety of complexes of Ir [32,33], Ru [34], Rh [19] and organocatalysts [35,36] have been employed in asymmetric hydrogenations and/or transfer hydrogenations of imines. Noteworthy,  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{modified phosphine complexes}$  have never been used as catalysts in asymmetric hydrogenation of imines, even though, phosphine dicobalt octacarbonyl derivatives play an important role as catalytic promoters in other organic transformations, for example: hydroformylation of alkenes (also known as oxo process discovered in 1938 by Otto Roelen) [37,38], amidocarbonylation reaction [39,40], synthesis of quinolines [41], synthesis of  $\beta$ -lactams [42] and the Pauson–Khand reaction (PKR) [43–45].

Overall, the last reaction was applied in the synthesis of asymmetric 2-cyclopentanones using  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  modified with chiral bidentate phosphines as catalytic precursor. Furthermore, in 2003, Gibson's group studied the PKR mechanism of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{BINAP}$  system using the synthesis of bicyclic cyclopentenones; based on their results (they reported yields above 80% and ee up to 70%), postulated the existence of  $(\text{BINAP})(\text{CO})\text{Co}-\mu-(\text{CO})_2-\text{Co}(\text{CO})_3$  as catalyst precursor [46] and the isolation of a cobalt hydride  $(\text{BINAP})(\text{CO})_2\text{CoH}$  [47]. Therefore, we became interested in using of this hydride as a precursor in the reduction of prochiral imines, leading us to the first example of the catalytic asymmetric hydrogenation of imines with  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/(\text{R})\text{-BINAP}$ .

## 2. Experimental

### 2.1. General

All reactions and manipulations were carried out under nitrogen atmosphere by using Schlenk-type techniques.  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were obtained on a JEOL GX300 Bruker-Avance 300, Varian Unity 300 (300, 75 and 121 MHz respectively) spectrometers in  $\text{CDCl}_3$  as solvent at 25 °C. IR spectra were recorded on a Nicolet FTIR Magna 750 spectrophotometer. Optical rotations were measured on a Perkin–Elmer 343 spectropolarimeter. Mass spectra were obtained using a JEOL JMS-SX102A instrument with m-nitrobenzyl alcohol as the matrix (FAB<sup>+</sup> mode). Elemental analyses for some compounds were obtained on an Elemental Analyzer CE-440. HPLC analyses were performed on a Hewlett Packard 1100 system with UV-DAD. Separations were achieved on a

\* Corresponding authors. Fax: +52 5 6162217/6162207.

E-mail addresses: [majo00@yahoo.com](mailto:majo00@yahoo.com) (M. Amézquita-Valencia), [arcaor1@unam.mx](mailto:arcaor1@unam.mx) (A. Cabrera).

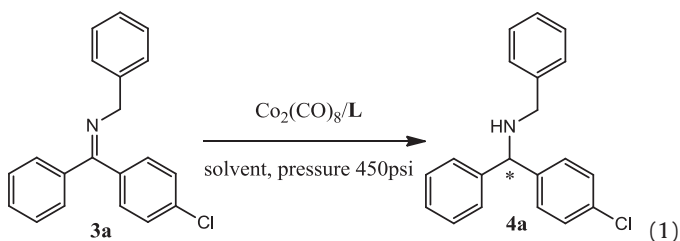
Daicel Chiracel OD-H (25 mm × 4.6 mm) column. X-ray determination was collected on a Bruker SMART APEX CCD area diffractometer by the  $\omega$ -scan method.

## 2.2. Hydrogenation of imines

Imines were synthesized according to a literature procedure [48]. Typical procedure: in a Schlenk tube under nitrogen atmosphere, a solution of imine (100 mg),  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  (1 mol%) and (R)-BINAP (2 mol%) in THF (10 mL) was transferred to a 45 mL stainless Steel Parr vessel which was pressurized at 450 psi with a  $\text{H}_2/\text{CO}$  mixture in a 1/3 ratio. The reactor was placed in a preheated oil bath at 120 °C with magnetic stirring for 15 h. The reaction mixture was purified by column chromatography using hexane and ethyl acetate as eluents.

## 3. Results and discussion

In our preliminary studies, we determined the influence of solvent, temperature, and carbon monoxide pressure, in the hydrogenation of imine **3a** (Eq. (1)) with  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{rac-BINAP}$  (Table 1). The reduction of **3a** was not observed when working only with hydrogen ( $\text{H}_2$ ) (entry 1), however, in the presence of  $\text{CO}/\text{H}_2$  mixtures (3:1) (entries 2–4 and 7) good yields were obtained, behavior that suggests the stabilization of the catalytic species by CO partial pressure [40].



At room temperature, the hydrogenation product was not observed (entry 5) but, a temperature increase (120 °C) favored conversion and reaction yields (entries 4 and 6). The use of a coordinating solvent (THF) led to the best enantiomeric excess (95%ee) (entry 11), that contrasts with lower values obtained when carrying out the reaction in other solvents such as: toluene (67%ee), benzene (75%ee) and methylene chloride (52%ee) (entries 8–10).

**Table 1**  
Effect of the  $\text{H}_2/\text{CO}$  ratio, solvent and temperature in hydrogenation of imine **3a**.<sup>a</sup>

Entry	Temperature (°C)	$\text{H}_2/\text{CO}$ ratio	Yields (%) <sup>b</sup>	ee% <sup>c</sup>
1	120	1/0	0	0
2	120	1/1	0	0
3	120	1/2	0	0
4	120	1/3	87	0
5	25	1/3	0	0
6	100	1/3	20	0
7	120	1/4	73	0
8 <sup>c</sup>	120	1/3	91	67
9 <sup>d</sup>	120	1/3	75	75
10 <sup>e</sup>	120	1/3	80	52
11 <sup>f</sup>	120	1/3	86	95

<sup>a</sup> Reaction time 24 h and 450 psi pressure, 100 mg of imine **3a**, 5 mol%  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{rac-BINAP}$  (1/2) and dry tetrahydrofuran (THF, 10 mL) as solvent.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> The reaction was carried out in dry toluene (10 mL) as solvent and (R)-BINAP.

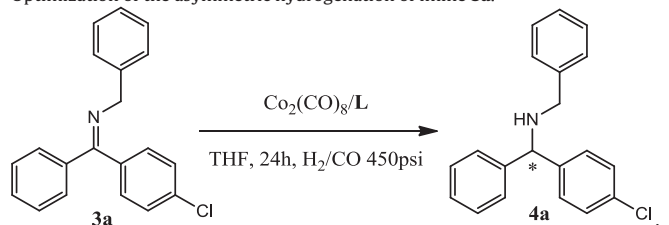
<sup>d</sup> The reaction was carried out in dry benzene (10 mL) as solvent and (R)-BINAP.

<sup>e</sup> The reaction was carried out in dry methylene chloride (10 mL) as solvent and (R)-BINAP.

<sup>f</sup> The reaction was carried out in dry THF as solvent and (R)-BINAP.

<sup>g</sup> Determined by HPLC.

**Table 2**  
Optimization of the asymmetric hydrogenation of imine **3a**.<sup>a</sup>



Entry	$\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (mol%)	Ligand	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	5	<b>L1</b>	31	–
2	2	<b>L1</b>	30	–
3	5	<b>L2</b>	79	–
4	3	<b>L2</b>	80	–
5	2	<b>L2</b>	79	–
6	1	<b>L2</b>	81	–
7	1	<b>L3</b>	86	93
8	1	<b>L4</b>	83	53
9	1	<b>L5</b>	40	5
10	1	<b>L6</b>	34	1
11 <sup>d</sup>	1	<b>L3</b>	89	92
12 <sup>e</sup>	1	<b>L3</b>	95	93
13 <sup>f</sup>	1	<b>L3</b>	82	90
14 <sup>g</sup>	1	<b>L3</b>	95	63

<sup>a</sup> Reaction conditions: imine **3a** (100 mg), 1 mol%  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{ligand}$  (1/2) in dry THF (10 mL), 24 h, 450 psi with a 1/3 ratio ( $\text{H}_2/\text{CO}$ ), ligand:  $\text{PPh}_3$  **L1**, *rac*-BINAP **L2**, (R)-BINAP **L3**, (R)-Tol-BINAP **L4**, (S,S)-Me-DUPHOS **L5**, (S,S)-DIOP **L6**.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by HPLC.

<sup>d</sup> 20 h.

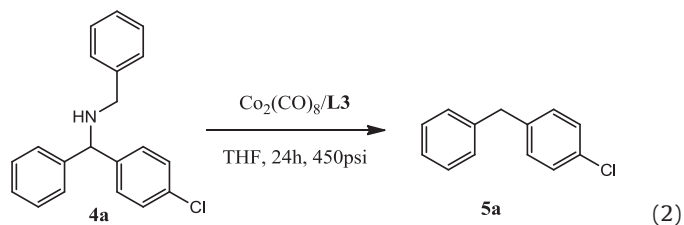
<sup>e</sup> 15 h.

<sup>f</sup> 12 h.

<sup>g</sup>  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{ligand}$  (ratio: 1/1), 15 h.

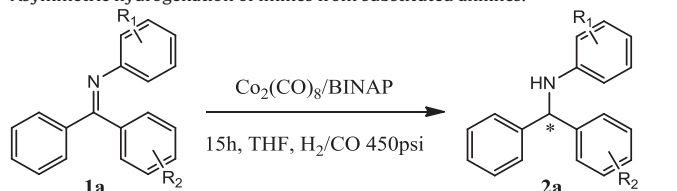
Our initial evaluation began with hydrogenation of imine **3a** as the model substrate, finding an optimal  $\text{H}_2/\text{CO}$  ratio (1:3) in THF. Afterwards, we tested the influence of different monodentate and bidentate phosphine ligands in the conversion yields; the results are summarized in Table 2.

The use of monophosphine ligand **L1** resulted in poor yields (entries 1 and 2), unlike the biphosphine ligands **L2–L6**, we found that low catalyst loading (1%) did not affect the conversion of **3a** (entries 3–6). However, low yields were obtained when using Me-DUPHOS **L5** or DIOP **L6** ligands (entries 9 and 10), compared to those observed for **L4** (entry 8) and (R)-BINAP **L3**, which achieved the best result (entry 7). After 24 h we found in this reaction a lower concentration of the by-product **5a** (less than 6%), which was isolated and fully characterized (Eq. (2)), same results were obtained using the fluorinated imine **2b** as substrate in catalytic amounts of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{L3}$  (1 mol%). Moreover, when we used previously prepared amine **4a** in the same reaction conditions, we found again the product **5a** (25%). Finally when this last reaction was carried out in the absence of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{L3}$  we did not find by-product **5a**. This by-product was not formed when the reaction time was reduced to 15 h (entries 11–13).



Noteworthy, the use of an equimolar mixture of  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{ligand}$  resulted in good reaction yield but low enantioselectivity (entry 14), this lack of selectivity could be related to the existence of two hydride species,  $\text{HCo}(\text{CO})_4$  and  $\text{HCo}(\text{CO})_2\text{-BINAP}$

**Table 3**  
Asymmetric hydrogenation of imines from substituted anilines.<sup>a</sup>



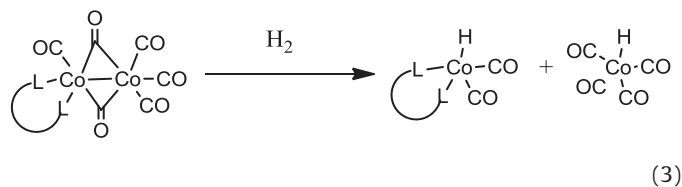
Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Product	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	4-Me	4-Cl	<b>2a</b>	98	81
2	4-Me	4-F	<b>2b</b>	96	78
3	4-MeO	4-Cl	<b>2c</b>	99	83
4	4-MeO	4-F	<b>2d</b>	97	70
5	2-MeO	4-Cl	<b>2e</b>	98	7
6	3-Cl	4-Cl	<b>2f</b>	98	4
7	3-Cl	4-F	<b>2g</b>	94	4
8	3-Cl	4-Me	<b>2h</b>	95	91

<sup>a</sup> Reaction conditions: 100 mg of imine, 1 mol% Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(R)-BINAP (1/2), dry THF (10 mL), 15 h, 450 psi with a 1/3 ratio (H<sub>2</sub>/CO).

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by HPLC.

(Eq. (3)), which are competing in the hydrogenation step.

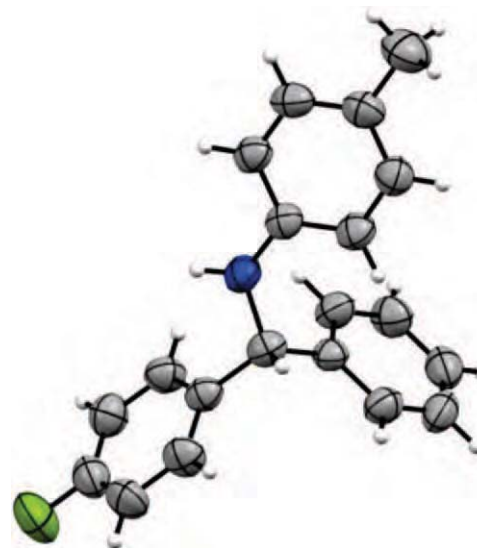


Under the optimized reaction conditions [Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(R)-BINAP, THF, 15 h, H<sub>2</sub>/CO (1:3) 450 psi], a wide variety of imines were tested to examine the reaction scope, starting with the synthesis of imines derived from anilines with different substituents. Thus, the presence of different aryl groups attached to the nitrogen atom in the imine can be tolerated with excellent yields (entries 1–8, 94–98%), as shown in Table 3.

These substrates indicate a substituent effect on enantioselectivity, thus, the presence of *p*-Cl or *p*-F substituents on the benzophenone moiety and *p*-Me or *p*-MeO groups on the amine moiety, resulted in good enantioselectivities (entries 1–4, 70–83%ee), but a lower value was obtained when *o*-MeO was substituted on the aromatic ring in R<sub>1</sub> (entry 5, 7%ee). The reduction of enantioselectivity may be attributed to the steric hindrance of the *ortho* substituent in the substrate. Furthermore, the inclusion of a *m*-Cl substituent in the R<sub>1</sub> resulted in low enantioselectivity (entries 6 and 7, 4%ee), however, the introduction of a *p*-methyl group on the aromatic ring in R<sub>2</sub> led to an increase in enantioselectivity (entry 8, 91%ee). In this context, we were able to determine the structure of amine **2b** by X-ray diffraction studies (Fig. 1).

This methodology was also applied to the asymmetric hydrogenation of imines from benzylamines derivatives. The first attempts resulted in excellent yields and good enantiomeric excesses; the results are shown in Table 4.

As mentioned before, the conversion of all substrates resulted in excellent yields (93–98%), although, the influence of the substituents affected the enantiomeric excess. Thus, the presence of *p*-Cl, *p*-F or *p*-Me groups on the benzophenone moiety gave excellent enantioselectivities (entries 1–3, 73–95%ee), meanwhile, when R<sub>1</sub> is a *methyl* group, slightly higher enantioselectivities were obtained (entries 4–6, 96–99%ee). The variation of the substituent attached to the benzylamine moiety for *p*-Cl, *p*-CF<sub>3</sub> or *m*-CF<sub>3</sub> groups resulted in a negative effect on the enantioselectivities, which



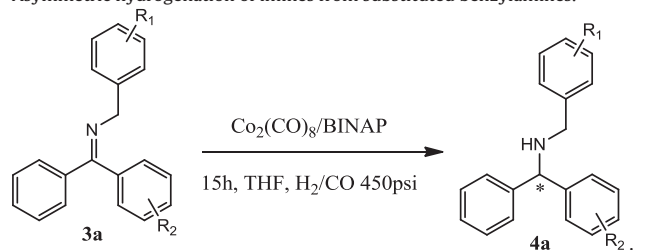
**Fig. 1.** Crystallographic structure of compound **2b** [49].

may be ascribed to both steric and electronic effects (entries 7–9, 41–72%ee). Moderated 36–58%ee were achieved with R<sub>1</sub> = *m*-F or *para* and *meta* CF<sub>3</sub> groups in conjunction with *p*-F and *p*-Cl on the benzophenone moiety (entries 10–13, 36–58%ee). Noteworthy, the *methyl* group on the aromatic ring in R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> leads again to an increase in enantioselectivity (entries 4–6 and 9).

Regarding the pathway of this reaction, we have developed several stoichiometric experiments and we found the species configuring the equilibrium shown in Scheme 1.

The reaction of Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub> **A** with BINAP at room temperature in a stoichiometric 1:2 ratio results in the formation of **B** (Scheme 1) as a brown powder compound in good yield (91% respect to Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>). Red crystals of **B** (this compound crystallizes with a THF molecule), suitable for X-ray studies, were grown from slowly diffusion of

**Table 4**  
Asymmetric hydrogenation of imines from substituted benzylamines.<sup>a</sup>

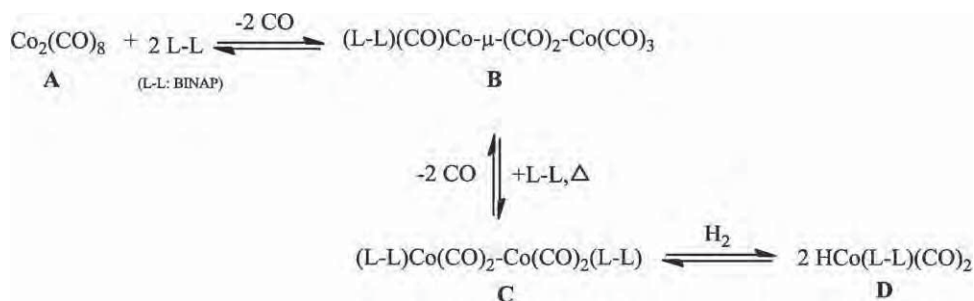


Entry	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Product	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	H	4-Cl	<b>4a</b>	95	95
2	H	4-F	<b>4b</b>	96	94
3	H	4-Me	<b>4c</b>	98	73
4	4-Me	4-Cl	<b>4d</b>	94	99
5	4-Me	4-F	<b>4e</b>	96	99
6	4-Me	4-Me	<b>4f</b>	96	96
7	4-Cl	4-Me	<b>4g</b>	97	41
8	4-CF <sub>3</sub>	4-Me	<b>4h</b>	94	44
9	3-CF <sub>3</sub>	4-Me	<b>4i</b>	93	72
10	3-F	4-Cl	<b>4j</b>	97	37
11	4-CF <sub>3</sub>	4-F	<b>4k</b>	93	36
12	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	<b>4l</b>	93	45
13	3-CF <sub>3</sub>	4-F	<b>4m</b>	95	58

<sup>a</sup> Reaction conditions: 100 mg of imine, 1 mol% Co<sub>2</sub>(CO)<sub>8</sub>/(R)-BINAP (1/2), dry THF (10 mL), 15 h, 450 psi in a 1/3 ratio (H<sub>2</sub>/CO).

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Determined by HPLC.

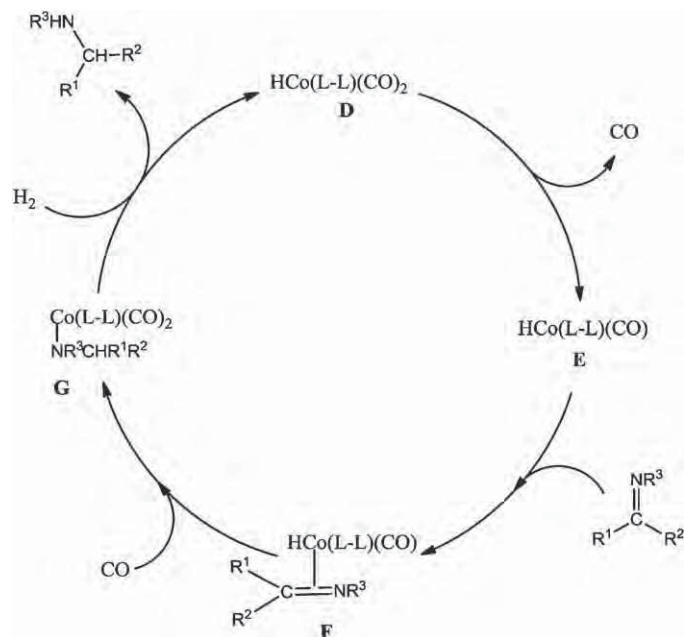


**Scheme 1.** Equilibria found with the system  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{L-L}/\text{H}_2/\text{CO}$ .

pentane into a solution of **B** in THF (Fig. 2). IR spectrum of **B** shows five absorptions for the CO stretching frequencies at 2042, 1967, 1916, 1868, 1787  $\text{cm}^{-1}$ , this data is in accord with that reported by Gibson's group [46]. In the FAB<sup>+</sup> spectra of **B** the appropriate ions peaks are found, additionally, the ESI mass spectrum shows a characteristic fragmentation pattern of successive CO elimination. The <sup>31</sup>P NMR spectrum reveals a broad signal at 41.4 ppm, which is assigned to specie **B** [46].

In order to obtain compound **C**, a temperature was increased until reflux conditions favored **C** formation. The IR spectrum shows two absorption bands at 2011 and 2030  $\text{cm}^{-1}$  for terminal CO ligands. In the FAB<sup>+</sup> and ESI mass spectra, the appropriate molecular ions peaks are found, while, the recorded <sup>31</sup>P NMR spectrum reveals a single resonance at  $\delta$  61.08 ppm. Compound **C** is thermally sensitive at atmosphere pressure and slowly decomposes in solution at 25 °C. The hydride complex **D** was prepared from **C** in hydrogenation conditions without substrate and it was possible to detect the hydride moiety of **D** by the appearance of a band at 2063  $\text{cm}^{-1}$  in the IR spectra [50,51]. In addition, the ESI mass spectra showed a 710  $m/z$  [M–CO] peak corresponding to [HCo(L-L)CO] moiety **E** (Scheme 2), even though, the molecular ion was not observed.

The proposed mechanism sequence of this reaction is outlined in Scheme 2, the pathway is presumed in the absence of a more thorough study. As the reaction is conducted under CO atmosphere, carbon monoxide dissociation–association is likely to be reversible in many of these species (Scheme 1). The formation of a cobalt hydride **D** is the first reaction step, followed by the loss of a CO ligand from **D** giving species **E** (16e electrons), this species forms



**Scheme 2.** Proposed mechanism sequence.

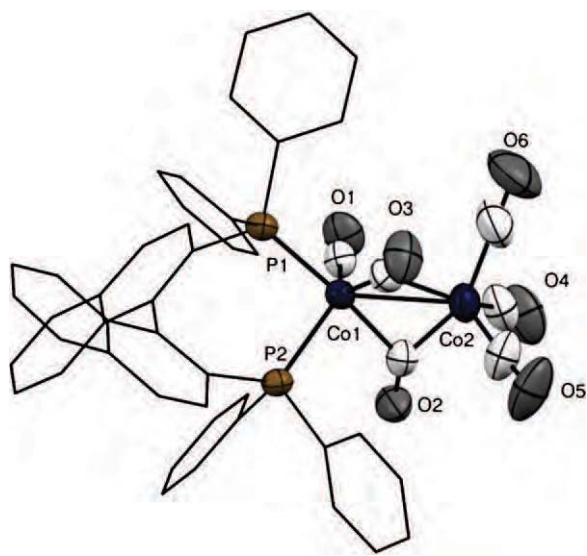
the cobalt intermediate **F** by coordination of the imine moiety. Afterwards, an imine insertion into the Co–H bond would give an amino-cobalt species **G** [52] with concomitant binding of the CO ligand. The regeneration of the active species **D** could occur by different processes (hydrogenolysis, sigma-bond-metathesis reaction or even oxidative addition–reductive elimination) in the presence of  $\text{H}_2$ .

#### 4. Conclusion

In summary, we reported for the first time the enantioselective reduction of imines using dicobalt octacarbonyl system modified with (R)-BINAP as ligand, where the *methyl* group substituent is a key feature for good enantioselectivity. In addition, a mechanism is suggested based on the isolation and characterization of several cobalt species. Therefore, this methodology provides an attractive alternative to imines reduction under mild conditions.

#### Acknowledgments

We thank DGAPA-UNAM for financial support (PAPIIT IN203209) and CONACyT (Fellowship 229448). Also, we gratefully acknowledge A. Toscano, S. Hernández-Ortega, J. Pérez, L. Velasco, Rocio Patiño Maya, Ma. Angeles-Peña, L.C. Marquez and E. Garcia for technical support.



**Fig. 2.** Molecular structure of compound **B**. Hydrogen atoms are omitted for clarity [49].



## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2012.08.019>.

## References

- [1] E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, 1999.
- [2] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3029–3070.
- [3] H.U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* 345 (2003) 103–151.
- [4] S. Gladiali, E. Alberico, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 226–236.
- [5] M.J. Bishop, R.W. McNutt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5 (1995) 1311–1314.
- [6] C.M. Spencer, D. Foulds, D.H. Peters, *Drugs* 46 (1993) 1055–1080.
- [7] S. Sakurai, N. Ogawa, T. Suzuki, K. Kato, T. Ohashi, S. Yasuda, H. Kato, Y. Ito, *Chem. Pharm. Bull.* 44 (1996) 765–777.
- [8] G. Jung, *Angew. Chem. Int. Ed.* 30 (1991) 1051–1058.
- [9] L.N. Pridgen, M.K. Mokhallalati, M.J. Wu, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 1237–1241.
- [10] N. Plobeck, D. Powell, *Tetrahedron: Asymmetry* 13 (2002) 303–310.
- [11] D.A. Pflum, D. Krishnamurthy, Z. Han, S.A. Wald, C.H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 923–926.
- [12] N. Cabello, J.-C. Kizirian, A. Alexakis, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 4639–4642.
- [13] D.J. Weix, Y. Shi, J.A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 1092–1093.
- [14] Y. Bolshan, R.A. Batey, *Org. Lett.* 7 (2005) 1481–1484.
- [15] T. Hayashi, M. Ishigedani, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 976–977.
- [16] T. Hayashi, M. Kawai, N. Tokunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 6125–6128.
- [17] M. Kuriyama, T. Soeta, X. Hao, Q. Chen, K. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 8128–8129.
- [18] H.-F. Duan, Y.-X. Jia, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.* 8 (2006) 2567–2569.
- [19] R.B.C. Jagt, P.Y. Toullec, D. Geerdink, J.G. de Vries, B.L. Feringa, A.J. Minnaard, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 2789–2791.
- [20] Z.-Q. Wang, C.-G. Feng, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 5336–5337.
- [21] J. Clayden, J. Dufour, D.M. Grainger, M. Helliwell, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 7488–7489.
- [22] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3029–3069.
- [23] T.C. Nugent, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal.* 352 (2010) 753–819.
- [24] J.-H. Xie, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Chem. Rev.* 111 (2011) 1713–1760.
- [25] C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 14450–14451.
- [26] C. Li, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 6967–6969.
- [27] N. Mrsic, A.J. Minnaard, B.L. Feringa, J.G. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 8358–8359.
- [28] G. Hou, F. Gosselin, W. Li, J.C. McWilliams, Y. Sun, M. Weisel, P.D. O'Shea, C. Chen, I.W. Davies, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 9882–9883.
- [29] T. Imamoto, N. Iwadate, K. Yoshida, *Org. Lett.* 8 (2006) 2289–2292.
- [30] H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett.* 3 (2001) 313–315.
- [31] A. Suzuki, M. Mae, H. Amii, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 5132–5134.
- [32] S.-y. Shirai, H. Nara, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* 28 (2009) 802–809.
- [33] D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 3425–3428.
- [34] C. Fei, D. Ziyuan, Q. Jie, W. Tianli, H. Yanmei, F. Qing-Hua, *Org. Lett.* 13 (2011) 4348–4351.
- [35] Z. Wang, X. Ye, S. Wei, P. Wu, A. Zhang, J. Sun, *Org. Lett.* 8 (2006) 999–1001.
- [36] C. Zhu, T. Akiyama, *Org. Lett.* 11 (2009) 4180–4183.
- [37] F. Hebrard, P. Kalck, *Chem. Rev.* 109 (2009) 4272–4282.
- [38] O. Roelen, *Angew. Chem.* A 60 (1948) 213–227.
- [39] R.M. Gómez, A. Cabrera, C.G. Velázquez, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 274 (2007) 65–67.
- [40] A. Cabrera, P. Sharma, J.L. Arias, J.L. Velasco, J. Pérez-Flores, R.M. Gómez, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 212 (2004) 19–23.
- [41] J. Jacob, W.D. Jones, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 3563–3568.
- [42] D. Díaz, V.S. Martín, *Org. Lett.* 2 (2000) 335–337.
- [43] J.L. Arias, A. Cabrera, P. Sharma, N. Rosas, R. Sampere, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 246 (2006) 237–241.
- [44] J.L. Arias, A. Cabrera, P. Sharma, N. Rosas, A. Toscano, E.E. Martínez, *Catal. Commun.* 10 (2009) 848–852.
- [45] K. Hiroi, T. Watanabe, R. Kawagishi, I. Abe, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 891–895.
- [46] S.E. Gibson, S.E. Lewis, J.A. Loch, J.W. Steed, M.J. Tozer, *Organometallics* 22 (2003) 5382–5384.
- [47] S.E. Gibson, K.A.C. Kaufmann, P.R. Haycock, A.J.P. White, D.J. Hardick, M.J. Tozer, *Organometallics* 26 (2007) 1578–1580.
- [48] M. Amézquita-Valencia, G.A. Suarez-Ortiz, A. Cabrera, *Synth. Commun.*, in press.
- [49] Supplementary Material Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre CCDC No. 880817 and 880818.
- [50] M. Haumann, R. Meijboom, J.R. Moss, A. Roodt, *Dalton Trans.* (2004) 1679–1686.
- [51] M. Van Boven, N.H. Alemdaroglu, J.M.L. Penninge, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 14 (1975) 259–264.
- [52] X.-F. Wu, J. Schranck, H. Neumann, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 3702–3704.



## Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.tandfonline.com/loi/lcyc20>

### Synthesis of Prochiral Imines from Aromatic Ketones Using Magnesium Perchlorate as Catalytic Promotor

Manuel Amézquita-Valencia<sup>a</sup>, Gloria Alejandra Suárez-Ortiz<sup>a</sup> & Armando Cabrera<sup>a</sup>

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

Accepted author version posted online: 10 Jan 2013. Version of record first published: 05 Apr 2013.

**To cite this article:** Manuel Amézquita-Valencia, Gloria Alejandra Suárez-Ortiz & Armando Cabrera (2013): Synthesis of Prochiral Imines from Aromatic Ketones Using Magnesium Perchlorate as Catalytic Promotor, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, 43:14, 1947-1954

**To link to this article:** <http://dx.doi.org/10.1080/00397911.2012.681828>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

This article may be used for research, teaching, and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, redistribution, reselling, loan, sub-licensing, systematic supply, or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

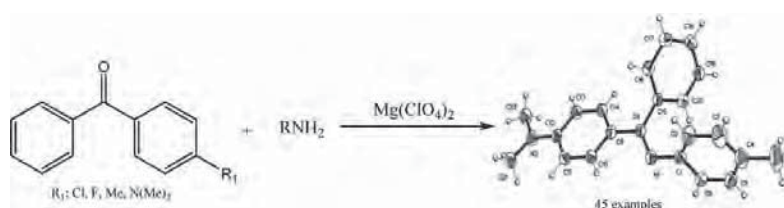
The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae, and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand, or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

## SYNTHESIS OF PROCHIRAL IMINES FROM AROMATIC KETONES USING MAGNESIUM PERCHLORATE AS CATALYTIC PROMOTOR

Manuel Amézquita-Valencia, Gloria Alejandra Suárez-Ortiz,  
and Armando Cabrera

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,  
Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, México*

### GRAPHICAL ABSTRACT



**Abstract** We report the synthesis of new prochiral imines by the reaction of nonsymmetric benzophenone derivatives, benzylamines, and anilines in good yields. All the products were characterized by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR as an isomeric E/Z mixture. Also, the molecular structures for five derivatives determined by single-crystal x-ray experiments are presented.

Supplemental materials are available for this article. Go to the publisher's online edition of Synthetic Communications<sup>®</sup> to view the free supplemental file.

**Keywords** Benzophenone; catalysis; magnesium perchlorate; prochiral imines; synthesis of imines

## INTRODUCTION

Nitrogen atoms are found in most natural products, in molecules with biological activity<sup>[1,2]</sup> pharmaceutical<sup>[1–6]</sup> and agrochemical compounds. In this context, imines and their derivatives are significant intermediaries in the synthesis of lipoygenase inhibitors,<sup>[2]</sup> anti-inflammatory and anticancerigen agents, as well as synthetic  $\alpha,\beta$ -amino acids not present in nature.<sup>[7–9]</sup> Likewise, prochiral imines are mediators to obtain compounds with biological activity, and therefore the development of highly efficient methodologies for the synthesis of molecules containing these functional groups is considered of major relevance. In the literature it is possible to find several methods for obtaining imines, based on the use of different precursors.

Received March 7, 2012.

Address correspondence to Armando Cabrera, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán 04510, México. E-mail: arcaor1@unam.mx

Thus, nonprochiral imines can be obtained from aldehydes,<sup>[10]</sup> symmetric ketones,<sup>[11]</sup> and alcohols,<sup>[14]</sup> and meanwhile prochiral imines can be synthesized from nonsymmetric ketones.<sup>[12,13]</sup> On the other hand, the conventional methods to obtain imines are based on refluxing reactions with Dean–Stark apparatus or in the presence of molecular sieves as water-removing agents. These systems require time-consuming reactions as well as large quantities of aromatic solvents. Hence, alternative methodologies have been employed such as the use of microwave<sup>[11]</sup> and ultrasound,<sup>[15]</sup> systems that involve specific equipment and give poor yields when working with ketones<sup>[16]</sup> because of their low reactivity compared with aldehydes.<sup>[16]</sup> Noteworthy is the use of Lewis acids in this reactions, such as ZnCl<sub>2</sub>,<sup>[17]</sup> TiCl<sub>4</sub>,<sup>[18]</sup> alumina,<sup>[19]</sup> silica, K-10,<sup>[20]</sup> Ti(OR)<sub>4</sub>, and Mg(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, which have allowed the use of smaller quantities of solvents and increased reaction yields.

In this communication, we report a highly efficient methodology for the preparation of prochiral imines from nonsymmetric aromatic ketones using magnesium perchlorate as catalytic promoter, by the modification of a previously reported system for the formation of aldoimines,<sup>[21]</sup> which do not have the synthetic potential of nonsymmetric ketoimines.<sup>[22,23]</sup>

## RESULTS AND DISCUSSION

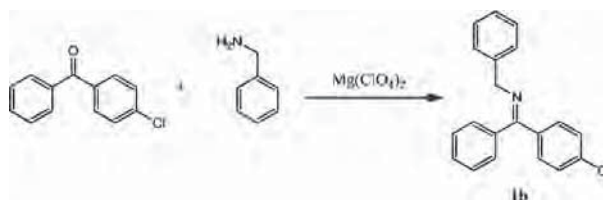
The first approach to using the Lewis acid magnesium perchlorate in the general catalytic transformation of nonsymmetric aromatic ketones to imines was the synthesis of *N*-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methylene]benzylamine **1b**. With this system, we were able to find the best reaction conditions through the variation of the catalyst load, temperature, and reaction time (Table 1).

Hence, poor reaction yields were observed upon carrying out the reactions at room temperature with different catalyst amounts (entries 1, 3, 6, 9). However, temperature increases until reflux favored substrate conversion (entries 5, 8, 13). A similar phenomenon was observed when increasing the catalyst load 1–10% (entries 5, 8, 11, 12, 14). We found an optimum catalyst amount of 3%, observing that conversion was not altered after a 5% of Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (entries 8, 11, 14). The addition of a desiccant agent, such as MgSO<sub>4</sub> or Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, led to the best results (entries 5, 8, 11, 12, 14). In Table 2 the effect of the solvent on the behavior of the reaction in obtaining imine **1b** was observed, and the best yields were found when using dichloroethane (DCE). When dichloromethane (DCM), tetrahydrofuran (THF), EtOH, and MeCN were used, conversion decreased because of the coordinating nature of the solvent.<sup>[21]</sup>

After finding the best conditions for the new catalytic system, the following protocol was applied for the synthesis of a series of unreported prochiral imines, using prochiral aromatic ketones as precursors (Scheme 1). Results are shown in Table 3.

A wide range of aniline and benzylamine derivatives were employed, obtaining good conversions >85% in most cases (Table 3). It was observed that the method is tolerant of electron-donating and electron-withdrawing substituents. Also, the presence of *para* and *meta* substituted anilines (entries 9–20) did not affect the observed reactivity; however, when methoxy group is *para* substituted we observed lower yields (entries 14 and 15), and the use of *ortho* substituted anilines (entries 21 and 22) decreased the conversion. This behavior can be attributed to the greater steric



**Table 1.** Synthesis of imine **1b** under various conditions

Entry <sup>a</sup>	Time (h)	Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (% mol)	Temp. (°C)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	12	1	rt	28
2	12	1	50	50 <sup>c</sup>
3	12	2	rt	33
4	12	2	50	38
5	12	2	Reflux	75 <sup>c</sup>
6	12	3	rt	38
7	12	3	50	55
8	12	3	Reflux	86 <sup>c</sup>
9	15	5	rt	40
10	15	5	50	52
11	15	5	Reflux	85 <sup>c</sup>
12	24	6	Reflux	86 <sup>c</sup>
13	24	6	Reflux	65
14	24	10	Reflux	85 <sup>c</sup>
15	24	0	Reflux	0

<sup>a</sup>5 mL of dry DCE.<sup>b</sup>Yields determined by GC.<sup>c</sup>Reaction with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or MgSO<sub>4</sub>.

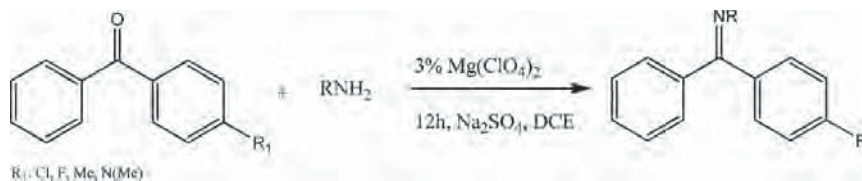
effect of the substituent at the *ortho* position of the aromatic ring. A drastic decrease in the conversion rate was observed in the systems containing aniline as a precursor (entries 1–4).

On the other hand, the formation of imines from benzylamine derivatives resulted in good conversions despite the presence of substituents in *para* and *meta* positions in the aromatic ring (entries 23–45), as is evident for compounds **1g**, **2i**, **3k**, **3l**, **3m**, and **1n**, whereas the substrate **1j** substituted with methoxy group again gave a lower yield. Interestingly, the use of benzylamine as precursor generated good conversion yields (entries 5–8), unlike aniline, which could be attributable to the

**Table 2.** Effect of different solvents in the synthesis of **1b**

Entry <sup>a,b</sup>	Solvent	Yield <sup>c</sup> (%)
1	THF	15
2	EtOH	5
3	MeCN	60
4	DCE	86

<sup>a</sup>Reaction with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> or MgSO<sub>4</sub>.<sup>b</sup>5 mL of solvent.<sup>c</sup>Yields determined by GC.



Scheme 1. General reaction for imine synthesis.

enhanced nucleophilic character of the nitrogen atom as a result of the higher basicity in the amine group.

All compounds were characterized by mass spectrometry and  $^1\text{H}$ , and  $^{13}\text{C}$  NMR (see the experimental section). The ratio between structural isomers of the synthesized imines could be established through  $^1\text{H}$  NMR experiments (Table 3), where the *E* isomer was the dominant configuration for most of the cases, except compounds **4d**, **1i**, **1l**, and **2l**, where the *Z* isomer was the most abundant configuration. These results were confirmed by nuclear overhauser spectroscopy (NOESY) bidimensional experiments. Crystals of compounds **2c**, **4c**, **4d**, **1k**, and **2n** suitable for x-ray analysis were recrystallized from hexane solutions, and the respective molecular structures confirmed obtained imines. Supplementary material crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC Nos. 837357, 837358, 837359, 837360, 837364). In the case of compounds **4c** and **4d**, only isomer *E* was found in the molecular structure, whereas **2c**, **1k**, and **2n** were found in a mixture of *E/Z* isomers with 3%, 12% and 5% of residual disorder, respectively (Fig. 1). For these compounds, all bond lengths, angles, and dihedral angles are in agreement with similar systems reported previously.<sup>[24,25]</sup> However, **1k** has a dihedral angle between *p*-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> and *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (15.01 °) because of the presence of the methylene group. In this context, a weak hydrogen bond was found in the crystalline packing of compound **2c** between a hydrogen atom of an aromatic ring and the fluorine atom attached to the adjacent aromatic system (CH...F = 2.61 Å).

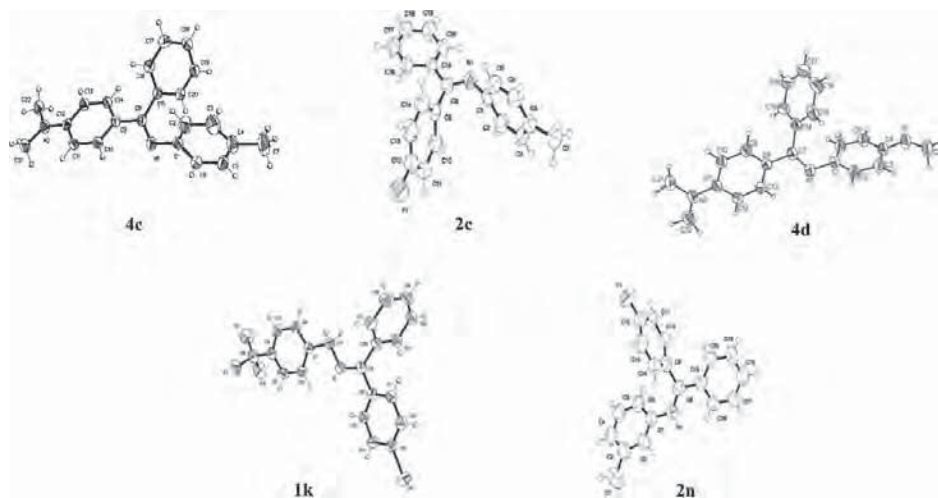
The scope of the reaction was further widened using aryl, alkyl, cyclo, heterocyclic, and ferrocenyl ketones with different benzylamine or aniline derivatives. It was found that cyclo**1o–3o** and alkyl–aryl **1p–2p** ketones gave the corresponding imines in good yields, although the presence of an alkyl chain in the aromatic ring reduces the stability of **1q**. On the other hand, a heterocyclic substrate such as compound **1s** afforded the corresponding products in moderate yields. These results indicate that the reaction can be carried out effectively with a diverse group of ketones with good yields (Table 4.)

In conclusion, prochiral imines were synthesized from nonsymmetric aromatic ketones and amine derivatives by the use of aniline and benzylamine as nucleophiles, in the presence of Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> as catalytic promotor. Perchlorates salts are potentially explosive when used in presence of combustible substances at high temperatures.<sup>[26]</sup> However, some perchlorate salts have high thermal stability,<sup>[27]</sup> and exposure to nominal levels of perchlorate does not adversely affect health and safety.<sup>[28]</sup> It was possible to determine a high reaction tolerance to a wide variety of electron-donating and electron-withdrawing substituents in the *meta* and *para* positions of the aromatic rings in the amine precursors. Also, the use of benzylamine derivatives resulted in an

**Table 3.** Synthesis of imines via the condensation of prochiral benzophenone derivatives with amines catalyzed by  $Mg(ClO_4)_2$ <sup>[27]</sup>

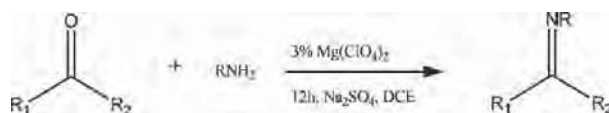
Entry	R <sub>1</sub>	Amines	Product	Yields <sup>a</sup> (%)	E/Z <sup>b</sup> ratio
1	Cl	PhNH <sub>2</sub>	<b>1a</b>	4	—
2	F	PhNH <sub>2</sub>	<b>2a</b>	5	—
3	Me	PhNH <sub>2</sub>	<b>3a</b>	5	—
4	N(Me) <sub>2</sub>	PhNH <sub>2</sub>	<b>4a</b>	10	—
5	Cl	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1b</b>	87	62/38
6	F	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2b</b>	86	63/37
7	Me	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3b</b>	84	62/38
8	N(Me) <sub>2</sub>	PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>4b</b>	95	70/30
9	Cl	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1c</b>	86	54/46
10	F	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2c</b>	86	56/44
11	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3c</b>	84	62/38
12	N(Me) <sub>2</sub>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>4c</b>	93	71/29
13	Cl	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1d</b>	83	55/45
14	F	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2d</b>	60	55/45
15	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3d</b>	20	55/45
16	N(Me) <sub>2</sub>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>4d</b>	94	28/72
17	Cl	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1e</b>	91	62/38
18	F	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2e</b>	82	54/46
19	Me	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3e</b>	81	63/37
20	N(Me) <sub>2</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>4e</b>	91	75/25
21	Cl	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1f</b>	72	73/27
22	F	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2f</b>	70	61/39
23	Cl	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1g</b>	80	63/37
24	F	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2g</b>	78	63/37
25	Me	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3g</b>	63	52/48
26	Cl	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1h</b>	69	62/38
27	F	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2h</b>	70	53/47
28	Me	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3h</b>	73	53/47
29	Cl	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1i</b>	75	49/51
30	F	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2i</b>	81	63/37
31	Me	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3i</b>	76	52/48
32	F	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1j</b>	41	59/41
33	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2j</b>	73	52/48
34	Cl	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1k</b>	94	64/36
35	F	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2k</b>	93	52/48
36	Me	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3k</b>	89	51/49
37	Cl	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1l</b>	88	41/59
38	F	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2l</b>	87	49/51
39	Me	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3l</b>	95	53/47
40	Cl	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1m</b>	86	58/42
41	F	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2m</b>	75	54/46
42	Me	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3m</b>	89	55/45
43	Cl	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>1n</b>	79	53/47
44	F	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>2n</b>	94	56/44
45	Me	3-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	<b>3n</b>	86	55/45

<sup>a</sup>Yields determined by GC.<sup>b</sup>Determined by <sup>1</sup>HNMR and NOESY.



**Figure 1.** X-ray structures of **2c**, **4c**, **4d**, **1k**, and **2n** compounds, with thermal ellipsoids drawn at 40%.

**Table 4.** Synthesis of various imines catalyzed by  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$



Entry <sup>a,b</sup>	Ketone	Amine	Product	Yield <sup>c</sup> (%)
1		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	<b>1o</b> <sup>[28]</sup>	89
2		<i>p</i> - $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	<b>2o</b> <sup>[29]</sup>	90
3		<i>m</i> - $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	<b>3o</b>	86
4		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	<b>1p</b>	89
5		<i>p</i> - $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$	<b>2p</b>	87
6		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	<b>1q</b>	82
7		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	<b>1r</b> <sup>[30]</sup>	81
8		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	<b>1s</b> <sup>[31]</sup>	60

<sup>a</sup>Reaction with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

<sup>b</sup>5 mL of dry DCE.

<sup>c</sup>Yields determined by GC.

enhanced conversion rate compared to aniline precursors because of the different basic nature of the nitrogen atom present in their respective functional groups. The high functional group tolerance of the catalytic system demonstrated by the successful use of aryl, alkyl, cyclo, heterocyclic, and ferrocenyl ketones in the synthesis of prochiral imines is shown in Table 4. By this general reaction, we developed an efficient methodology for the preparation of ketoimines in good yields, which gives a good account of the scope of the process. Finally, the synthesized compounds are attractive for the synthesis of chiral secondary amines.

## EXPERIMENTAL

Melting points were determined in a Fisher Scientific electrochemical Mel-Temp manual melting-point apparatus (model 1001D) equipped with a 300 °C thermometer. Fourier transform-infrared (FT-IR) spectra were registered on an IR spectra recorded on a Bruker-Alpha ATR apparatus. All NMR spectra were recorded on a Jeol GX300 (1H at 300.53 MHz) spectrometer in CDCl<sub>3</sub>. Suitable crystals were grown from hexane, and in all cases, the x-ray intensity data were measured at 298 K on a Bruker Smart Apex CCD-based x-ray diffractometer system equipped with a Mo-target x-ray tube (0.71073 Å). Mass spectra were obtained using a Jeol JMSAX505HA spectrometer. All reactions were monitored on a Hewlett Packard 5890 series gas chromatograph equipped with a flame ionization detector using a HP-ultra 2 column 25 m long.

### Typical Procedure for Synthesis of Imines

A mixture of 1.0 mmol of ketone and 1.1 mmol of amine in 5 ml of dried DCE was stirred and refluxed for 12 h in the presence of 3% mol of Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.<sup>[27]</sup> At the end of reaction time, the mixture was diluted with 5 mL of DCE to facilitate the workup and filtered to remove the precipitated Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> in the presence of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> as drying agent. The solvent was evaporated, and the product was purified by column chromatography over neutral alumina with hexane/dichloromethane as eluent.

Complete experimental and spectral details are available online in the Supplemental Material.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank DGAPA-UNAM (PAPIIT IN203209) and CONACyT (Fellowship 229448) for financial support. Also, we gratefully acknowledge A. Toscano, S. Hernández-Ortega, J. Pérez, and L. Velasco for technical support.

## REFERENCES

1. Negwer, M. *Organic Chemical Drugs and Their Synonyms*, 7th ed.; AkademieVerlag: Berlin, 1994.
2. Patai, S. *The Chemistry of the Carbon–Nitrogen Double Bond*; Wiley Interscience: New York, 1970.

3. Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489–510.
4. Macho, V.; Kralik, M.; Hudec, J.; Cingelova, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *209*, 69–73.
5. Abbaspour, A.; Esmailbeig, A. R.; Jarrahpour, A. A.; Khajeh, B.; Kia, R. *Talanta* **2002**, *58*, 397–403.
6. Thomas, G. In *Medicinal Chemistry*; Wiley: New York, 2000.
7. Doyle, M. P.; Hu, W. H.; Timmons, D. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 3741–3744.
8. Ferwanah, A. R. S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 243–246.
9. Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Braga, A. L.; Russowsky, D. *Tetrahedron* **2006**, *61*, 9312–9318.
10. Simion, A.; Simion, C.; Kanda, T.; Nagashima, S.; Mitoma, Y.; Yamada, T.; Mimura, K.; Tashiro, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2071–2078.
11. Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2039–2042.
12. Boyd, D. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3335–3339.
13. Samec, J. S. M.; Bäckvall, J-E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2955–2961.
14. Gnanaprakasam, B.; Zhang, J.; Miltein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1468–1471.
15. Abid, M.; Savolainen, M.; Landge, S.; Hu, J.; Prakash, G. K. S.; Olah, A. G.; Török, B. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 587–594.
16. Guzen, K. P.; Guarezemini, A. S.; Orfao, A. T. G.; Cella, R.; Pereiraa, C. M. P.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1845–1848.
17. Billman, J. H.; Tai, K. M. J. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 535–539.
18. Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246–3249.
19. Texier-Boullet, F. *Synthesis* **1985**, 679–681.
20. Dewan, S. K.; Varma, U.; Malik, S. D. *J. Chem. Res., Synop.* **1995**, 21–25.
21. Chakraborti, A.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641–7644.
22. Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713–1760.
23. Hou, G.; Gosselin, F.; Li, W.; McWilliams, J. C.; Sun, Y.; Weisel, M.; O’Shea, P. D.; Chen, C-Y.; Davies, I. W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882–9883.
24. Preut, H.; Bleckmann, P.; Kolev, T.; Juchnovski, I. *Acta Cryst.* **1992**, 754–756.
25. Tucker, P. A.; Hoekstra, A.; ten Cate, J. M.; Vos, A. *Acta Cryst.* **1975**, 733–737.
26. Schumacher, J. C. In *Perchlorates: Their Properties, Manufacture, and Uses*; Reinhold: New York, 1960.
27. Long, J. R. *Chem. Health Safety* **2002**, *9*, 12–18.
28. Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
29. Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925–2928.
30. Bosque, R.; López, C.; Sales, J.; Solans, X.; Font-Bardía, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, 735–745.
31. Brumner, H.; Fisch, H. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *335*, 1–14.



## (Z)-Ethyl 3-(2,6-diisopropylanilino)but-2-enoate

Manuel Amézquita-Valencia,\* Simón Hernández-Ortega,  
G. Alejandra Suárez-Ortiz and Armando Cabrera

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior,  
Ciudad Universitaria, México 04510, Mexico

Correspondence e-mail: simonho@unam.mx, majo00@yahoo.com

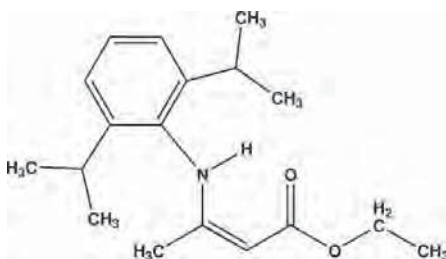
Received 1 December 2009; accepted 26 January 2010

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 298$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$  Å;  
 $R$  factor = 0.041;  $wR$  factor = 0.085; data-to-parameter ratio = 16.2.

The title compound,  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ , crystallizes as the enamine form with  $Z$  geometry. The  $\beta$ -enaminoester fragment forms a dihedral angle of  $87.5(1)^\circ$  with the isopropylphenyl frame. The structure exhibits an intramolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bond. In addition, in the crystal, molecules are linked by a centrosymmetric intermolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bond.

### Related literature

For methods used in the preparation of  $\beta$ -enaminoketones and  $\beta$ -enaminoesters, see: Zhang & Yang (2009); Bartoli *et al.* (2004); Braibante *et al.* (2006). These compounds are used the preparation of key intermediates of pharmaceutical products (Michael *et al.*, 1999), aminoacids (Palmieri & Cimmerelli, 1996), peptides and alkaloids (David *et al.*, 1999). For our work on the synthesis of enaminoesters, see: Amézquita-Valencia *et al.* (2009).



### Experimental

#### Crystal data

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

$M_r = 289.41$

Triclinic,  $P\bar{1}$   
 $a = 8.4750(17)$  Å  
 $b = 8.8995(18)$  Å  
 $c = 11.956(2)$  Å  
 $\alpha = 94.901(3)^\circ$   
 $\beta = 91.801(3)^\circ$   
 $\gamma = 101.255(4)^\circ$

$V = 880.1(3)$  Å<sup>3</sup>  
 $Z = 2$   
Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.07$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 298$  K  
 $0.29 \times 0.21 \times 0.05$  mm

#### Data collection

Bruker SMART APEX CCD area-  
detector diffractometer  
7319 measured reflections

3233 independent reflections  
1574 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.052$

#### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$   
 $wR(F^2) = 0.085$   
 $S = 0.84$   
3233 reflections  
199 parameters  
1 restraint

H atoms treated by a mixture of  
independent and constrained  
refinement  
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.11$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.10$  e Å<sup>-3</sup>

**Table 1**

Selected Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{O1}$	0.89 (1)	2.02 (1)	2.7402 (18)	137 (1)
$\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{O1}^i$	0.89 (1)	2.68 (1)	3.3371 (18)	132 (1)

Symmetry code: (i)  $-x + 1, -y, -z + 1$ .

Data collection: SMART (Bruker, 1999); cell refinement: SAINT (Bruker, 1999); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SHELXTL (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: SHELXTL; molecular graphics: SHELXTL; software used to prepare material for publication: SHELXTL.

MAV and AC thank DGAPA-UNAM for financial support (PAPIIT IN203209) and CONACyT (Fellowship 229448).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: GW2075).

### References

- Amézquita-Valencia, M., Hernández-Ortega, S., Suárez-Ortiz, G. A., Toscano, R. A. & Cabrera, A. (2009). *Acta Cryst.* **E65**, o2728.
- Bartoli, G., Bosco, M., Locatelli, M., Marcantoni, E., Melchiorre, P. & Sambri, L. (2004). *Synlett*, pp. 239–242.
- Braibante, M. E. F., Braibante, H. T. S., Morel, A. F., Costa, C. C. & Lima, M. G. (2006). *J. Braz. Chem. Soc.* **17**, 184–188.
- Bruker (1999). SMART and SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- David, O., Blot, J., Bellec, C., Fargeau-Bellassoued, M. C., Haviari, G., Celerier, J. P., Lhomme, G., Gramain, J. C. & Garadette, D. (1999). *J. Org. Chem.* **64**, 3122–3131.
- Michael, J. P., de Koning, C. B., Gravestock, D., Hosken, G. D., Howard, A. S., Jungmann, C. M., Krause, R. W. M., Parson, A. S., Felly, S. C. & Stanbury, T. V. (1999). *Pure Appl. Chem.* **71**, 979–988.
- Palmieri, G. & Cimmerelli, C. (1996). *J. Org. Chem.* **61**, 5557–5563.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Zhang, L.-F. & Yang, S.-T. (2009). *Russ. J. Org. Chem.* **45**, 18–21.

*Acta Cryst.* (2010). E66, o500 [ doi:10.1107/S1600536810003260 ]

### (Z)-Ethyl 3-(2,6-diisopropylanilino)but-2-enoate

M. Amézquita-Valencia, S. Hernández-Ortega, G. A. Suárez-Ortiz and A. Cabrera

#### Comment

Several methods have been carried out in the  $\beta$ -enaminoketones and  $\beta$ -enaminoesters preparations, for instances; catalysis by silica-supported antimony (III) chloride (Zhang & Yang, 2009), the use of Lewis acids (Bartoli, *et al.* 2004) solid acids such as montmorillonite K10 (Braibante, *et al.* 2006). Is necessary to improve this reaction, due to the named compounds are important precursors in organic synthesis, these are particularly useful as they can be further transformed to key intermediates of several pharmaceutical products (Michael *et al.*, 1999). They have been utilized for the preparation of different important aminoacids (Palmieri *et al.*, 1996), peptides and alkaloids (David *et al.*, 1999). In continuation of our work in enaminoesters synthesis (Amézquita-Valencia, *et al.* 2009), we describe the structure of title compound (I) obtained using a Mexican bentonitic clay as catalyst.

The structure with numbering scheme of the title compound is shown in fig. 1. The 2,6-diisopropylphenyl substituent is almost perpendicular to the  $\beta$ -enaminoester function (dihedral angle  $87.5^\circ$ ), similar to described in ethyl 3-(2,6-dimethylphenylamino)but-2-enoate (Amézquita-Valencia, *et al.* 2009). A strong intramolecular N—H $\cdots$ O hydrogen bond is present in the structure, in addition, the molecules are linked by centrosymmetric intermolecular N—H $\cdots$ O hydrogen bond, the symmetry code is 1-x, -y 1-z, fig. 2.

#### Experimental

Compound (I) was obtained following the procedure described in Amézquita-Valencia, *et al.* 2009. The product recrystallized from methanol. Yield: 92%, M.p.  $326.3^\circ$

#### Refinement

H atom on amine group was found in Fourier map and refined with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \text{ UeqC}(\text{sp}^2)$ . H on C atoms were placed in geometrically idealized positions [ $0.93 \text{ \AA}(\text{CH})$   $0.96 \text{ \AA}(\text{CH arom})$  and  $0.97 \text{ \AA}(\text{CH}_3)$ ] tied to the parent atom with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 \text{ UeqC}(\text{sp}^2)$  and  $1.5 \text{ UeqC}(\text{sp}^3)$  and refined using the riding model.

#### Figures



Fig. 1. The Molecular structure of (I) with the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 40% probability level. H atoms bonded to C omitted. The intramolecular hydrogen bond is shown as a dashed line.





Fig. 2. The centrosymmetric intermolecular N—H...O hydrogen bonding network in dashes lines. symmetry code 1-x, -y, 1-z.

## (Z)-Ethyl 3-(2,6-diisopropylanilino)but-2-enoate

### Crystal data

$C_{18}H_{27}NO_2$	$Z = 2$
$M_r = 289.41$	$F(000) = 316$
Triclinic, $P\bar{1}$	$D_x = 1.092 \text{ Mg m}^{-3}$
Hall symbol: -P 1	Melting point: 326.3(2) K
$a = 8.4750 (17) \text{ \AA}$	Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$
$b = 8.8995 (18) \text{ \AA}$	Cell parameters from 1942 reflections
$c = 11.956 (2) \text{ \AA}$	$\theta = 2.5\text{--}24.1^\circ$
$\alpha = 94.901 (3)^\circ$	$\mu = 0.07 \text{ mm}^{-1}$
$\beta = 91.801 (3)^\circ$	$T = 298 \text{ K}$
$\gamma = 101.255 (4)^\circ$	Prism, colorless
$V = 880.1 (3) \text{ \AA}^3$	$0.29 \times 0.21 \times 0.05 \text{ mm}$

### Data collection

Bruker SMART APEX CCD area-detector diffractometer	1574 reflections with $I > 2\sigma(I)$
Radiation source: fine-focus sealed tube graphite	$R_{\text{int}} = 0.052$
Detector resolution: 0.83 pixels $\text{mm}^{-1}$	$\theta_{\text{max}} = 25.4^\circ$ , $\theta_{\text{min}} = 1.7^\circ$
$\omega$ scans	$h = -10 \rightarrow 10$
7319 measured reflections	$k = -10 \rightarrow 10$
3233 independent reflections	$l = -14 \rightarrow 14$

### Refinement

Refinement on $F^2$	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.041$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.085$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$S = 0.84$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.020P)^2]$
3233 reflections	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
199 parameters	$(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$
1 restraint	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.11 \text{ e \AA}^{-3}$
	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.10 \text{ e \AA}^{-3}$

Fig. 1

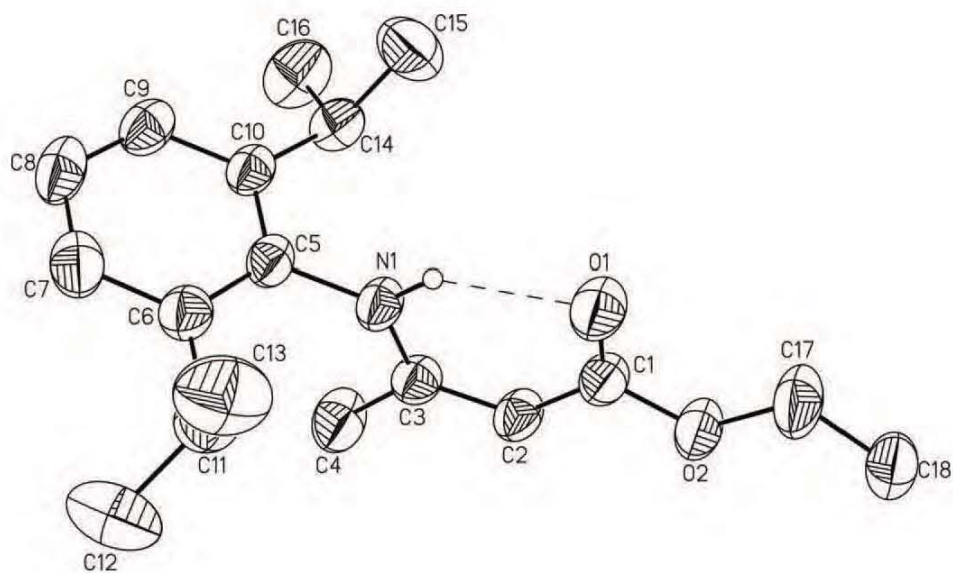
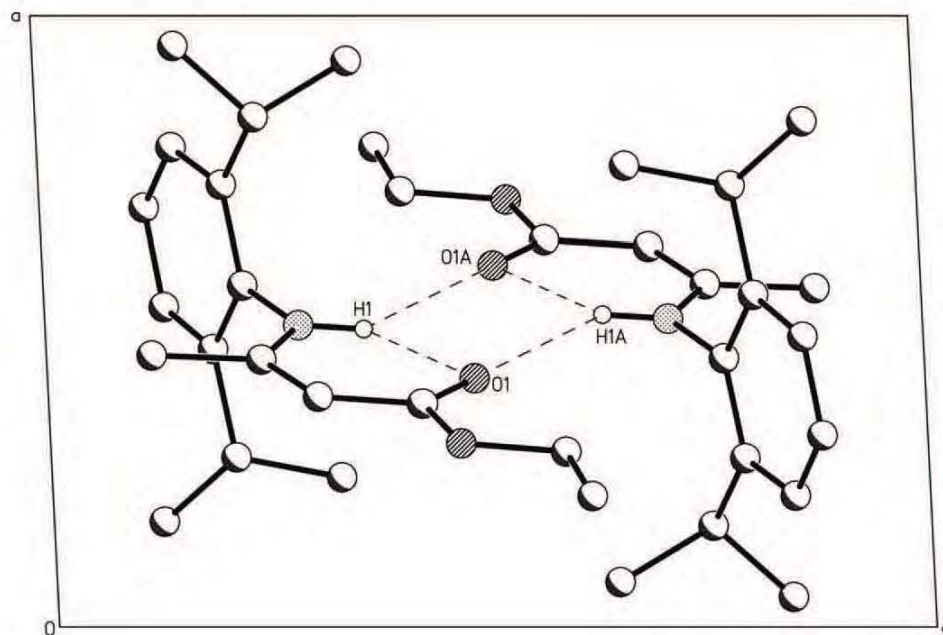


Fig. 2



## (Z)-Ethyl 3-(2,4,6-trimethylanilino)but-2-enoate

Manuel Amézquita-Valencia,\* Simón Hernández-Ortega,\*  
G. Alejandra Suárez-Ortiz, Rubén Alfredo Toscano and  
Armando Cabrera

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior,  
Ciudad Universitaria, México 04510, Mexico

Correspondence e-mail: majo00@yahoo.com, simonho@unam.mx

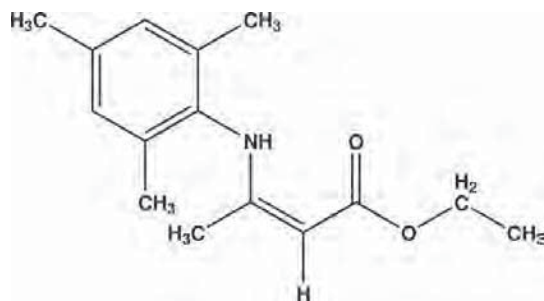
Received 24 September 2009; accepted 28 September 2009

Key indicators: single-crystal X-ray study;  $T = 298$  K; mean  $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.002$  Å;  
R factor = 0.049; wR factor = 0.145; data-to-parameter ratio = 15.9.

The title compound,  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ , was obtained by the reaction of acetoacetate with 2,4,6-trimethylaniline using Mexican bentonitic clay as a catalyst. It crystallizes in the enamine form. The  $\beta$ -enamino ester residue is almost perpendicular to the aromatic ring [dihedral angle =  $88.10(6)^\circ$ ]. The molecular conformation is stabilized by a strong intramolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bond. In addition, the  $\text{N}-\text{H}$  group forms a weak intermolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$  hydrogen bond linking the molecules into centrosymmetric dimers.

### Related literature

For enamino esters as intermediates in the synthesis of natural products, see: Marchand *et al.* (1994).  $\beta$ -Enamino esters are useful in synthesis of pharmaceuticals and bioactive heterocycles (Spivey *et al.*, 2003) and as precursors for the preparation of antibacterial, anticonvulsant (Michael *et al.*, 2001), anti-inflammatory and antitumour agents. For the functionalization of these compounds by the introduction of different substituents on the nitrogen,  $\alpha$ -carbon and  $\beta$ -carbonylic carbon atoms, see: Braibante *et al.* (2002).



### Experimental

#### Crystal data

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   
 $M_r = 247.33$   
Monoclinic,  $P2_1/c$   
 $a = 8.5647(8)$  Å  
 $b = 20.6131(19)$  Å  
 $c = 8.2404(8)$  Å  
 $\beta = 93.976(2)^\circ$

$V = 1451.3(2)$  Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$   
Mo  $K\alpha$  radiation  
 $\mu = 0.07$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 298$  K  
 $0.48 \times 0.37 \times 0.15$  mm

#### Data collection

Bruker SMART APEX CCD  
diffractometer  
Absorption correction: multi-scan  
(SADABS; Bruker, 1999)  
 $T_{\min} = 0.970$ ,  $T_{\max} = 0.989$

11717 measured reflections  
2634 independent reflections  
2160 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.028$

#### Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$   
 $wR(F^2) = 0.145$   
 $S = 1.05$   
2634 reflections  
166 parameters

H atoms treated by a mixture of  
independent and constrained  
refinement  
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21$  e Å<sup>-3</sup>

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{O1}$	0.82 (2)	2.08 (2)	2.7516 (18)	138.7 (17)
$\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{O1}^i$	0.82 (2)	2.60 (2)	3.2201 (18)	133.1 (16)

Symmetry code: (i)  $-x + 1, -y, -z + 1$ .

Data collection: SMART (Bruker, 1999); cell refinement: SAINT (Bruker, 1999); data reduction: SAINT; program(s) used to solve structure: SHELXTL (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: SHELXTL; molecular graphics: SHELXTL; software used to prepare material for publication: SHELXTL.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: BT5072).

### References

- Braibante, H., Costa, C., Martins, D. & Braibante, M. (2002). *Tetrahedron Lett.* **43**, 8079–8081.  
Bruker (1999). SMART, SAINT and SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.  
Marchand, P., Fargeau-Bellassoued, M., Bellec, C. & Lhommet, G. (1994). *Synthesis*, pp. 1118–1120.  
Michael, J., Koning, C., Hosken, G. & Stanbury, T. (2001). *Tetrahedron*, **57**, 9635–9648.  
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.  
Spivey, A., Srikanan, C., Diaper, C. & Turner, D. (2003). *Org. Biomol. Chem.* **1**, 1638–1640.

*Acta Cryst.* (2009). E65, o2728 [ doi:10.1107/S160053680903949X ]

### (Z)-Ethyl 3-(2,4,6-trimethylanilino)but-2-enoate

M. Amézquita-Valencia, S. Hernández-Ortega, G. A. Suárez-Ortiz, R. A. Toscano and A. Cabrera

#### Comment

The enamino esters are gaining increased interest, which are known as important intermediates for the synthesis of natural products (Marchand *et al.*, 1994). The  $\beta$ -enamino esters are useful in synthesis of pharmaceuticals and bioactive heterocycles (Spivey *et al.*, 2003) and as precursors for the preparation of antibacterial, anticonvulsant (Michael *et al.*, 2001), anti-inflammatory and antitumour agents. The functionalization of these compounds by the introduction of different substituents on the nitrogen atom, the  $\alpha$ -carbon and  $\beta$ -carbonylic carbon atoms has been studied (Braibante *et al.*, 2002).

The molecular structure and the atomic numbering scheme is shown in Fig. 1. The trimethylphenyl substituent is almost perpendicular to the  $\beta$ -enaminoester function forming a dihedral angle of 88.10 (6)°.

#### Experimental

A mixture of ethyl acetoacetate (5 mmol), 2,4,6-trimethylaniline (5 mmol) were dispersed on Actisil-FF (1 g, Mexican Bentonitic Clay) and the mixture was stirred at r.t overnight. The product was extracted by washing the clay with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10mL), dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography and recrystallized from hexane. Yield: 92%, *M.p.* 65.4°C

#### Refinement

H atom on amine group was found in Fourier map and its coordinates were refined with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{N})$ . H atoms bonded to C atoms were placed in geometrically idealized positions [C-H = 0.97 Å (for CH<sub>2</sub>) and 0.96 Å (for CH<sub>3</sub>)] and refined using a riding model with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$  or 1.5  $U_{\text{eq}}(\text{C}(\text{methyl}))$ .

#### Figures

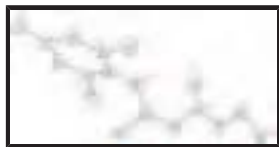


Fig. 1. The Molecular structure with the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 40% probability level. H atoms bonded to C omitted. The intramolecular hydrogen bond is shown as a dashed line.

### (Z)-Ethyl 3-(2,4,6-trimethylanilino)but-2-enoate

#### Crystal data

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

*M<sub>r</sub>* = 247.33

Monoclinic, *P*2<sub>1</sub>/*c*

*F*<sub>000</sub> = 536

*D<sub>x</sub>* = 1.132 Mg m<sup>-3</sup>

Melting point: 338.2 K

# supplementary materials

---

Hall symbol: -P 2ybc  
 $a = 8.5647$  (8) Å  
 $b = 20.6131$  (19) Å  
 $c = 8.2404$  (8) Å  
 $\beta = 93.976$  (2)°  
 $V = 1451.3$  (2) Å<sup>3</sup>  
 $Z = 4$

Mo  $K\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073$  Å  
Cell parameters from 5426 reflections  
 $\theta = 2.6$ – $25.3$ °  
 $\mu = 0.07$  mm<sup>-1</sup>  
 $T = 298$  K  
Plates, colorless  
 $0.48 \times 0.37 \times 0.15$  mm

## Data collection

Bruker SMART APEX CCD  
diffractometer  
Radiation source: fine-focus sealed tube  
Monochromator: graphite  
Detector resolution: 0.661 pixels mm<sup>-1</sup>  
 $T = 298$  K  
 $\omega$  scans  
Absorption correction: multi-scan  
(SADABS; Bruker, 1999)  
 $T_{\min} = 0.970$ ,  $T_{\max} = 0.989$   
11717 measured reflections

2634 independent reflections  
2160 reflections with  $I > 2\sigma(I)$   
 $R_{\text{int}} = 0.028$   
 $\theta_{\text{max}} = 25.4$ °  
 $\theta_{\text{min}} = 2.0$ °  
 $h = -10 \rightarrow 10$   
 $k = -24 \rightarrow 24$   
 $l = -9 \rightarrow 9$

## Refinement

Refinement on  $F^2$   
Least-squares matrix: full  
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$   
 $wR(F^2) = 0.145$   
 $S = 1.05$   
2634 reflections  
166 parameters  
Primary atom site location: structure-invariant direct  
methods

Secondary atom site location: difference Fourier map  
Hydrogen site location: inferred from neighbouring  
sites  
H atoms treated by a mixture of  
independent and constrained refinement  
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0824P)^2 + 0.188P]$   
where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$   
 $(\Delta/\sigma)_{\text{max}} < 0.001$   
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.19$  e Å<sup>-3</sup>  
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.21$  e Å<sup>-3</sup>  
Extinction correction: none

## Special details

**Geometry.** All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

**Refinement.** Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted  $R$ -factor  $wR$  and goodness of fit  $S$  are based on  $F^2$ , conventional  $R$ -factors  $R$  are based on  $F$ , with  $F$  set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > \sigma(F^2)$  is used only for calculating  $R$ -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement.  $R$ -factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on  $F$ , and  $R$ -factors based on ALL data will be even larger.

Fig. 1

