

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA
DE COMPLEJOS DE RUTENIO(II) CON LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF
EN LA FORMACIÓN DE ALCOHOLES QUIRALES**

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

ABRAHAM ALEJANDRO LEYVA VERDUZCO

Hermosillo, Sonora

Agosto de 2013

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

Este trabajo se realizó en laboratorios del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales y del Departamentos de Ciencias Químico Biológicas, bajo la dirección del Dr. Fernando Rocha Alonzo y con el apoyo económico del Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP) a través del proyecto: “Desarrollo de Catalizadores para Síntesis Enantioselectiva”.

Dedico este trabajo a las familias Leyva Verduzco y Leyva Baz porque siempre buscan ser solidarios.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de manera muy especial al Dr. Fernando Rocha Alonzo por su apoyo, su paciencia, por compartir sus conocimientos conmigo, por todas sus aportaciones y por su tiempo ya que siempre ha estado ahí con una gran disponibilidad para ayudarme.

A mis sinodales Dr. Juan Carlos Gálvez Ruiz, Dr. Enrique Fernando Velazquez Contreras y a la Dra. Rocío Sugich Miranda por el apoyo y el tiempo dedicado a realizar sus valiosas correcciones para concluir satisfactoriamente éste trabajo.

A mi madre y mi padre porque incondicionalmente siempre ofrecen lo mejor para mí y mis hermanos.

A las familias Leyva Baz y Rascón Castelo por la atención que siempre han brindado.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
OBJETIVOS	9
General	9
Particulares	9
RESUMEN.....	10
INTRODUCCIÓN.....	12
ANTECEDENTES.....	16
Fármacos Quirales	16
Alcoholes Quirales	17
Síntesis de Alcoholes Quirales a través de Transferencia Asimétrica de Hidrógeno	18
El Centro Metálico	19
Los Ligantes	20
La Fuente de Hidrógeno	22
MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
Síntesis de Ligantes tipo Base de Schiff.....	23
Formación de Complejos de Rutenio(II)	23
Evaluación de los complejos de Rutenio(II) en la Formación de Alcoholes Quirales	24
Condiciones de Análisis y Caracterización	24
Espectroscopia de Infrarrojo.	24
Resonancia Magnética Nuclear.	24
Cromatografía de Gases.....	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
Síntesis de Ligantes tipo Base de Schiff.....	25
Formación de Complejos de Rutenio(II)	27
Evaluación de los Complejos de Rutenio(II) en la Formación de Alcoholes Quirales.....	30
CONCLUSIONES	33
RECOMENDACIONES	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	39

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Reducción asimétrica por complejos de iridio, rodio y rutenio.....	19
2	Señales de IR y RMN 1H para los ligantes sintetizados.....	27
3	Hidrogenación de la 2-cloroacetofenona a diferentes temperaturas catalizada por el complejo de rutenio(II) con L-H.....	31

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Modelo de tres puntos para el reconocimiento de sustratos quirales....	12
2	Estructuras de la epinefrina y compuestos relacionados.....	15
3	Estructuras de fármacos quirales.....	16
4	Ejemplos de alcoholes quirales con aplicaciones importantes.....	17
5	Síntesis de alcoholes quirales vía reducción de cetonas por catálisis asimétrica.....	18
6	Estructura general de complejos de rutenio(II) utilizados en TAH.....	21
7	Estructura de un complejo de rutenio(II) reportado por Rath y colaboradores.....	21
8	Reacción general para la síntesis de ligantes.....	25
9	Espectros de infrarrojo de: (A) la 2-hidroxiacetofenona y (B) del ligante L-H.....	26
10	Espectros de RMN ¹ H de: (A) la bencilamina, (B) la 2-hidroxiacetofenona y (C) el ligante L-H.....	26
11	Reacción general para la síntesis de complejos.....	27
12	Disolución al inicio y final de la reacción de formación del complejo de rutenio(II).....	28
13	Espectros de infrarrojo de: (A) el ligante L-H, (B) el ligante L-H desprotonado y (C) el complejo formado.....	29
14	Estructura propuesta para los complejos de rodio(II) formados.....	29
15	Reacción general para formación de alcoholes quirales.....	30
16	Cromatograma de la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona.....	31

OBJETIVOS

General

Evaluar la actividad en catálisis asimétrica de complejos de rutenio(II) con ligantes tipo base de Schiff en la formación de alcoholes quirales.

Particulares

- Sintetizar tres ligantes tipo base de Schiff a partir de hidroxiacetofenona y bencilaminas; de manera específica se utilizarán la bencilamina, (*R*)- α -metilbencilamina y (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina.
- Evaluar la actividad en catálisis asimétrica de complejos de rutenio(II) con ligantes tipo base de Schiff sintetizados en la formación de los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol.

RESUMEN

La quiralidad es uno de los factores más importantes en la naturaleza ya que los sistemas biológicos reconocen de manera selectiva a moléculas con base en esta característica. Son muchos los ejemplos que muestran que los enantiómeros de fármacos quirales pueden actuar de manera distinta y el hecho de que algunos de estos fármacos puedan tener efectos tan contrastantes como los de la talidomida (un enantiómero elimina mareo sin efectos secundarios mientras que el otro es teratogénico), ha obligado a las autoridades a demandar que los fármacos quirales sean obtenidos de manera enantioméricamente pura. De manera particular, los alcoholes quirales son de gran importancia, ya que existen ejemplos de esta clase de compuesto con actividad de sumo valor como la epinefrina (un potente neurotransmisor) y compuestos relacionados. Además, los alcoholes quirales tienen gran aplicación como materiales de partida para la síntesis de fármacos.

Uno de los métodos que mejores resultados han arrojado en la obtención de alcoholes quirales es la Transferencia Asimétrica de Hidrógeno (TAH). Esta técnica sobresale de entre las demás, porque ha logrado conducir a la obtención de rendimientos y excesos enantioméricos muy altos, reduciendo los riesgos de los métodos tradicionales. Con el fin de contribuir al avance en el conocimiento en la formación de alcoholes quirales en este proyecto se ha planteado la evaluación como catalizadores asimétricos de complejos de rutenio(II) con ligantes tipo base de Schiff bidentadas *orto*-sustituidas.

Se sintetizaron tres ligantes tipo base de Schiff: (E)-2-(1-(bencilimino)etil)fenol (**L-H**), (E)-2-(1-((1-feniletíl)imino)etil)fenol (**L-Me**) y (E)-2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)imino)etil)fenol (**L-Nf**). Realizando modificaciones al método de síntesis, previamente reportado, se incrementó el rendimiento de reacción logrando que este fuera prácticamente cuantitativo. Se sintetizaron tres complejos de rodio(II) con estos ligantes. Las características físicas y espectroscópicas revelaron pruebas acerca de su formación y, en base a reportes de otros autores con ligantes similares, se sugirió una geometría octaédrica de fórmula molecular $[\text{RuCl}(\text{p-Cym})(\text{L})]$.

Se evaluó la actividad de los complejos de rutenio(II) sintetizados en la formación de alcoholes quirales a través de TAH. Los complejos fueron activos en la reducción de acetofenona y 2-cloroacetofenona, mostrando enantioselectividad hacia el enantiómero (*R*). El complejo de rutenio(II) con el ligante L-Me condujo a un rendimiento del 60 %, con un exceso enantiomérico de 6.5 %, en la TAH de 2-cloroacetofenona; con el complejo del ligante L-Nf se

obtuvo un rendimiento del 35 % con un exceso enantiomérico del 38 % en la TAH de acetofenona.

INTRODUCCIÓN

La palabra quiral se deriva del griego *cheir*, que significa mano, y hace referencia a objetos cuya imagen de espejo no es superponible sobre la otra (Morrison,1990). Hay moléculas que se comportan de esta manera, son imágenes de espejo no superponibles, y a cada una se le denomina enantiómero.

Todas las propiedades físicas y químicas de los enantiómeros son iguales, excepto dos: La desviación de la luz polarizada y la interacción con compuestos con quiralidad definida, por esta última es que usualmente los sistemas biológicos metabolizan sólo una de las dos moléculas del par enantiomérico. Esta estereoselectividad ha evolucionado a tal grado que en la naturaleza normalmente se encuentra solo uno de los dos posibles enantiómeros, por ejemplo L-aminoácidos, D-carbohidratos, I-colesterol.

Para que cualquier sustrato desempeñe alguna función biológica, éste debe ser reconocido por su “blanco”, por ejemplo, por el sitio activo de una enzima. En el caso de sustratos quirales, este reconocimiento molecular se visualiza fácilmente a través de un sistema de tres puntos (Figura 1), en el cual se forma el complejo enzima-sustrato cuando ambos acoplan en sólo una de las formas espaciales existentes (Lehninger, 2009; Juaristi, 1997).

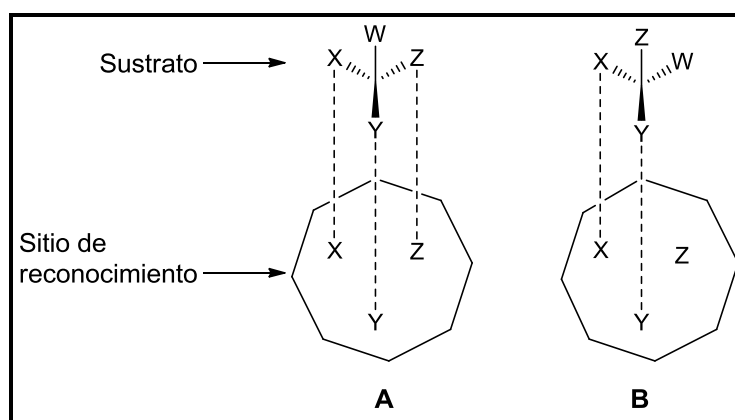


Figura 1. Modelo de tres puntos para el reconocimiento de sustratos quirales.
A, enantiómero reconocido; **B**, enantiómero no reconocido (Juaristi, 1997).

La consecuencia de este acoplamiento estereoselectivo la podemos ver con el ejemplo de la epinefrina natural [(*R*)-(-)-adrenalina] y la sintética [(*S*)-(+)-adrenalina]; la primera embona perfectamente con el sitio activo de su receptor, provocando una serie de efectos estimulantes del sistema nervioso central como el incremento de la frecuencia cardíaca, la contracción de los vasos sanguíneos y la dilatación de los conductos de aire, mientras que la segunda no es reconocida por el sitio activo del mismo receptor y por consiguiente no genera efectos sobre el organismo (Morrison, 1990).

Basándose en lo anterior, es fácil deducir la importancia de los fármacos quirales y su interacción con los sistemas biológicos. Este tipo de compuestos también se ve sujeto a reconocimiento estereoselectivo y los efectos sobre el organismo varían de un enantiómero a otro. Así, la administración de un medicamento en forma de mezcla racémica puede conducir a diferentes situaciones, por ejemplo:

- Que un enantiómero cumpla la función esperada y el otro no interfiera en la asimilación ni perjudique de alguna manera al organismo.
- Que los dos enantiómeros tengan efectos benéficos.
- Que un enantiómero tenga un efecto benéfico en el organismo y el otro sea dañino.

La tercera de las situaciones ha orillado a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) a exigir a los fabricantes de medicamentos que realicen investigaciones sobre las propiedades y efectos de cada enantiómero, cuando se trata de fármacos quirales (registro de la FDA: 1992, 57, FR 22249). De esta forma, sólo se pueden comercializar medicamentos que contengan solo un enantiómero (Rouhi, 2003). Es por lo anterior que el buscar métodos que permitan la obtención de compuestos quiralmente puros sigue siendo de gran importancia.

Los métodos que permiten la obtención de compuestos homoquirales se pueden agrupar en dos grandes categorías: (i) resolución, en la que el par de enantiómeros presentes en una mezcla racémica son separados a través de métodos químicos o físicos y (ii) síntesis asimétrica, que es un tipo de síntesis orgánica encaminada a preservar, introducir o favorecer una quiralidad deseada. La efectividad de muchos de los métodos de resolución hace que en la actualidad se siga trabajando intensamente en el desarrollo de esta clase de alternativa (Noyori, 2002). Sin embargo, típicamente estos métodos ofrecen un rendimiento máximo del 50 %, respecto a un enantiómero en particular, lo que normalmente resulta inconveniente, sobre todo si se desea atender los principios de prevención y economía atómica de la química verde (Gladiali y Alberrico, 2006); este problema es superado en la síntesis asimétrica donde en principio se tiene como objetivo la formación de solo uno de los enantiómeros. Para lograr este

cometido, en la síntesis asimétrica se utilizan compuestos homoquirales, los cuales pueden estar en relación estequiométrica con respecto a un sustrato pro-quiral, normalmente identificados como auxiliares quirales, o en relación subestequiométrica, conocidos comúnmente como catalizadores asimétricos.

La última alternativa, llamada catálisis asimétrica, presenta como gran ventaja el brindar una “multiplicación de la quiralidad”, es decir, que utilizando unas cuantas unidades de compuesto homoquiral, se obtiene un gran número del producto homoquiral deseado (Noyori, 2002; Oro, 2000). La catálisis asimétrica normalmente muestra selectividades similares con una familia de compuestos e incluso en reacciones muy diversas, se puede usar en un intervalo relativamente amplio de temperaturas, pH o disolventes y es estable frente a muchos reactivos químicos. Por estos motivos y por las ventajas intrínsecas de cualquier procedimiento catalítico, es en muchos casos el procedimiento de elección en la industria para obtener grandes cantidades de un producto homoquiral con un costo relativamente bajo (Oro, 2000).

Es fácil suponer que la selección o el diseño de un catalizador, depende principalmente de la reacción que se espera catalizar, y ésta última del producto que se desea obtener. A este respecto, en este trabajo hemos enfocado nuestra atención hacia la formación de alcoholes quirales con la estructura general mostrada en la Figura 2A, los cuales están estructuralmente relacionados con un aminoalcohol de marcada relevancia a nivel biológico, la ya mencionada epinefrina (Figura 2B); la epinefrina es una molécula que tiene actividad en el organismo como hormona y como neurotransmisor, por lo que no es de extrañar que compuestos similares sean fármacos prescritos para el tratamiento de problemas como trastornos del ritmo cardiaco e hipertensión (por ejemplo el sotalol mostrado en la Figura 2C, o fármacos como la fluoxetina (Figura 2D), utilizada en el tratamiento de la depresión, déficit de atención, alcoholismo, bulimia, entre otros.

La obtención de alcoholes quirales se puede lograr a través de la reducción de cetonas proquirales, siendo ésta, por lo tanto, la reacción de interés para el desarrollo del presente trabajo. La transferencia asimétrica de hidrógeno, es una reacción que presenta ciertas ventajas, como la simplicidad y el evitar el uso de reactivos peligrosos, que la han puesto como uno de los más estudiados durante los últimos años (Ikariya y col., 2006; Wu y Xiao, 2007). De entre los catalizadores más revisados para esta reacción, los complejos de rutenio(II) han mostrado una actividad excepcional (Noyori y Ohkuma, 2001). Con el fin de contribuir al avance en el conocimiento en la formación de alcoholes quirales en este proyecto se ha planteado la evaluación como catalizadores asimétricos de complejos de rutenio(II) con ligantes tipo base de Schiff bidentadas *orto*-sustituidas. Esta clase de ligantes han mostrado aplicación en catálisis

asimétrica y ofrecen la ventaja de que al ser ligandos de síntesis fácil, se pueden modificar y preparar una variedad de estructuras de manera sencilla (Gupta y Sutar, 2008), pero ha sido poco explorada en la transferencia asimétrica de hidrógeno (Kwong y col., 1999).

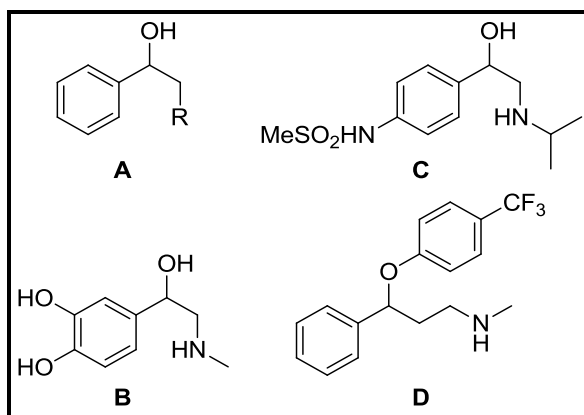


Figura 2. Estructuras de la epinefrina y compuestos relacionados.

ANTECEDENTES

Fármacos Quirales

Los fármacos son sustancias que en cantidades pequeñas generan respuesta en un organismo vivo. Este efecto es el resultado de la interacción con un sitio específico en las superficies celulares, al que se le denomina bioreceptor. Los bioreceptores presentan características estructurales que hacen que sean complementarias con el fármaco; cuando existe la interacción entre el fármaco y su receptor ocurren una serie de eventos que resultan en la respuesta biológica. Estudios de la relación estructural de sistemas bioreceptores ante fármacos quirales sugieren una analogía con la situación observada entre la mano derecha y la mano izquierda con el guante que corresponde a cada una de estas (Juaristi, 1997).

La actividad de un par de enantiómeros puede ser similar o diferente y esto puede estar relacionado con la estereoselectividad en la farmacocinética o en la farmacodinamia; de hecho, los efectos farmacológicos pueden ser tan variados que no es posible generalizar acerca de ellos (Davies y Teng, 2003). Por ejemplo, ambos enantiómeros pueden tener el mismo efecto, como la flecainida (Figura 3A), administrada como antiarrítmico (Lie-A-Huen y col., 1989); uno de los fármacos puede ser activo mientras el otro no, como el ibuprofeno, cuyo enantiómero *S* (Figura 3B) se utiliza como antiinflamatorio, mientras que el *R*, es inactivo (Evans, 2001); o incluso, que uno de los enantiómeros sea terapéutico y el otro tóxico, como el etambutol, cuyo isómero *dextro* (Figura 3C) se utiliza como agente tuberculostático, mientras que el isómero *levo* causa ceguera (Leibold, 1966).

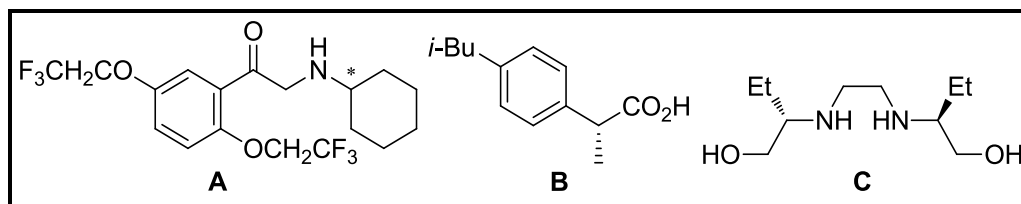


Figura 3. Estructuras de fármacos quirales.

Alcoholes Quirales

Los alcoholes quirales son moléculas de gran importancia ya que como se ha mencionado, desempeñan funciones de gran valor. Las moléculas con este grupo funcional, tienen aplicaciones muy diversas, por ejemplo:

- Como fármacos. Además de los ya mencionados sotalol y etambutol, existe una gran variedad de fármacos que contienen al menos un grupo alcohol quiral en su estructura, como otro ejemplo de esto se tiene al carvedilol (Figura 4A), medicamento que actúa como antagonista de los receptores beta-adrenérgicos que induce vasodilatación periférica y se prescribe para el tratamiento de hipertensión, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca (Bristow, 1997).
- En la industria de los aromas. El borneol es un aceite que se extrae de diferentes árboles y cada enantiómero tiene un olor diferente: el isómero dextrógiro mostrado en la Figura 4B brinda un olor a pino mientras que su enantiómero tiene un olor desagradable olor picante (Bentley, 2006).
- En síntesis orgánica. El uso de alcoholes quirales para la obtención de compuestos de alto valor agregado es muy variado, desde su empleo como materia prima (como en la síntesis de fluoxetina), hasta su empleo como auxiliares quirales que permiten la obtención de otros compuestos enantioméricamente puros, por ejemplo como ligantes quirales en catálisis asimétrica como el binol mostrado en la Figura 4C (Chen y col., 2003) o en la fabricación de columnas quirales para resolución de racematos.

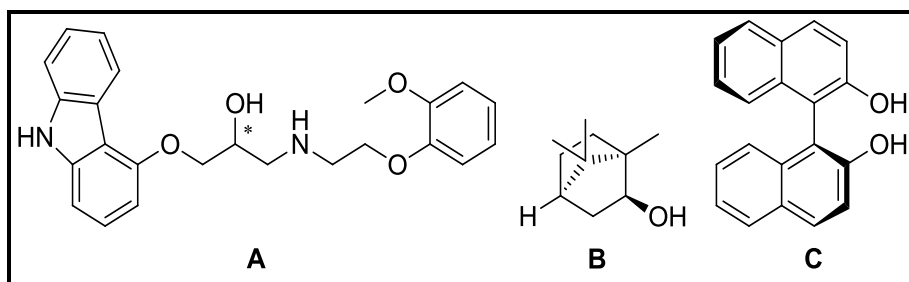


Figura 4. Ejemplos de alcoholes quirales con aplicaciones importantes.

Analizando los ejemplos anteriores se puede inferir que el obtener alcoholes enantioméricamente puros es de gran importancia para distintas áreas. Uno de los métodos de obtención de alcoholes quirales que en los últimos años han sobresalido es la transferencia asimétrica de hidrógeno, por lo que a continuación se revisarán en forma breve los aspectos básicos de esta reacción.

Síntesis de Alcoholes Quirales a través de Transferencia Asimétrica de Hidrógeno

Los alcoholes quirales se pueden obtener por reducción enantioselectiva de cetonas (ver Figura 5) utilizando diferentes métodos tales como la reducción vía la formación de hidruros (M-H), mediante el empleo de hidrógeno molecular (H_2), a través de métodos enzimáticos (NADH) o por transferencia asimétrica de hidrógenos (D-H) (Wu y Xiao, 2007).

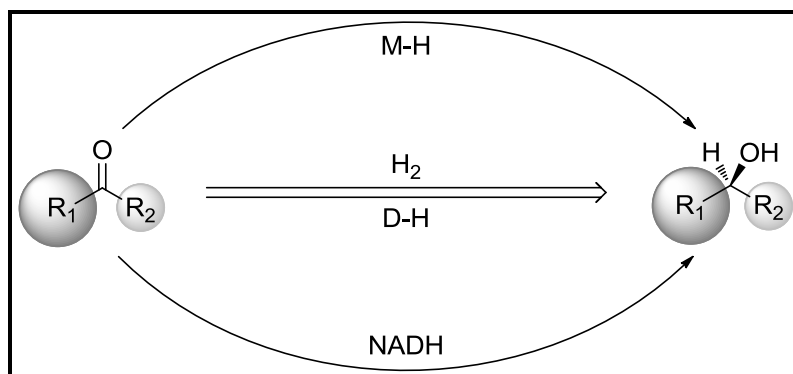


Figura 5. Síntesis de alcoholes quirales vía reducción de cetonas por catálisis asimétrica.

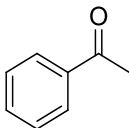
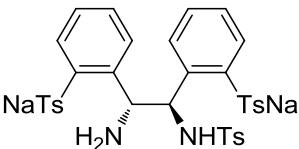
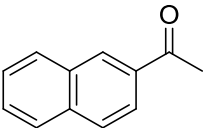

De entre los métodos señalados en la figura anterior, la reducción por transferencia asimétrica hidrógeno (TAH) ha emergido como una alternativa práctica y poderosa en la producción de alcoholes quirales a partir de compuestos con grupos carbonilo (Ikariya y col., 2006). Este método es atractivo porque además de ser fácil de llevar a cabo, no requiere de hidrógeno gas, ni de sistemas de alta presión, haciéndolo menos peligroso. Además, los compuestos que pueden utilizarse como donadores de hidrógeno (D-H) son variados y de fácil acceso (Wu y Xiao, 2007).

Los componentes participantes en la TAH son, además del sustrato proquiral, el centro metálico, responsable de la transferencia, los ligantes, encargados de inducir la asimetría, y la fuente de hidrógeno. A continuación se describirán de forma breve las características que condujeron a la elección de cada uno de estos elementos.

El Centro Metálico

La transferencia de hidrógeno por complejos de metales de transición se conoce desde 1960; sin embargo, el empleo de ligantes quirales para la transferencia asimétrica se llevó a cabo hasta los 1970's y a partir de entonces, la reducción asimétrica de cetonas por este tipo de método ha avanzado grandemente. De entre los catalizadores desarrollados, los más importantes han sido complejos de rutenio(II), rodio(III) e iridio(III), aunque hay reportes con cromo(II), pero con excesos enantioméricos bajos (Wu y Xiao, 2007). En la siguiente tabla se muestran las actividades de complejos de iridio, rodio y rutenio para la formación de alcoholes quirales.

Tabla 1. Reducción asimétrica por complejos de iridio, rodio y rutenio.

Cetona	Ligante	Metal	Rendimiento (%)	ee (%) [*]
		Ru(II)	99	95
		Rh(III)	92	84
		Ir(III)	10	58
		Ru(II)	94	95
		Rh(III)	81	82
		Ir(III)	77	73

*ee: exceso enantiomérico.

Wu y Xiao, 2007.

En la tabla anterior se presentan resultados donde los complejos de rutenio muestran mejor actividad en TAH respecto a iridio y rodio, no obstante, como es de suponer, existen ejemplos donde la situación es diferente (Cortez y col. 2010); así, las ventajas de un centro metálico sobre el otro siguen siendo el tema de desarrollo para numerosas investigaciones.

Varios autores han marcado a los complejos de rutenio(II) como privilegiados respecto en la TAH hacia cetonas, particularmente por el hecho de que los catalizadores que mejores resultados han ofrecido siguen siendo los reportados por Noyori, basados en rutenio(II) (Noyori y Hashiguchi, 1997), y con base en lo anterior es que se eligió trabajar con rutenio(II) para el desarrollo de este trabajo.

Los Ligantes

El rutenio(II) puede poseer números de coordinación cinco y seis, siendo este último el más común, donde adopta una geometría octaédrica (Cotton y col. 1999). Esta estructura podría conducir a un número relativamente grande de posibles isómeros geométricos, lo que es poco benéfico en catálisis asimétrica. Una estrategia que ayuda a evitar esta situación es el empleo de ligantes arilo (Noyori y Hashiguchi, 1997); esta clase de ligante actúa como espectador y automáticamente ocupa tres sitios de coordinación adyacentes en el ambiente octaédrico, dejando a los otros tres en relación *fac*. Dos de los sitios restantes normalmente se coordinan a ligantes quirales; típicamente se utilizan ligantes bidentados, lo que disminuye aún más las variaciones geométricas. Los ligantes quirales permiten que la interacción del centro metálico con el sustrato proquiral sea más favorable con una de las caras enantiotópicas del sustrato que con la otra y de esta manera producir, idealmente, un único enantiómero. El sexto sitio de coordinación es ocupado por un ligante que normalmente será reemplazado durante el ciclo catalítico (Oro, 2000). La Figura 6 muestra una representación de esta clase de complejo.

Una clase de ligante que ha sido poco explorada en TAH pero que ha mostrado gran eficacia en catálisis asimétrica son las bases de Schiff. Los complejos de metales de transición con este tipo de ligantes han tenido gran éxito catalizando reacciones como epoxidación, condensación aldólica e hidroxilación (Aneetha y col., 1996; Kim y col., 1998), por mencionar algunas. Además, las bases de Schiff ofrecen la ventaja de que al ser relativamente fáciles de

synthetizar, es posible realizar cambios sutiles y preparar una variedad de estructuras de forma sencilla, modificando factores estéricos y electrónicos a conveniencia (Gupta y Sutar, 2008).

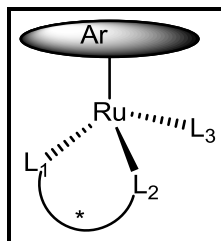


Figura 6. Estructura general de complejos de rutenio(II) utilizados en TAH.

Existen en la literatura varios reportes acerca de la formación de complejos de rutenio(II) con ligantes bidentados tipo base de Schiff. En la Figura 7 se presenta la estructura de uno, reportado por Rath y colaboradores (Rath y col., 2001), donde se puede apreciar que la estructura es similar a la planteada anteriormente como adecuada para TAH.

A pesar de que los reportes son escasos, complejos como el mostrado en la Figura 7 han arrojado resultados favorables en su aplicación en TAH (Kwong y col., 1999; Rath y col. 2001). De esta manera, en este trabajo se ha propuesto utilizar ligantes aromáticos tipo base de Schiff *orto*-sustituidos para formar complejos con rutenio(II) y posteriormente evaluarlos como catalizadores en la formación de alcoholes quirales.

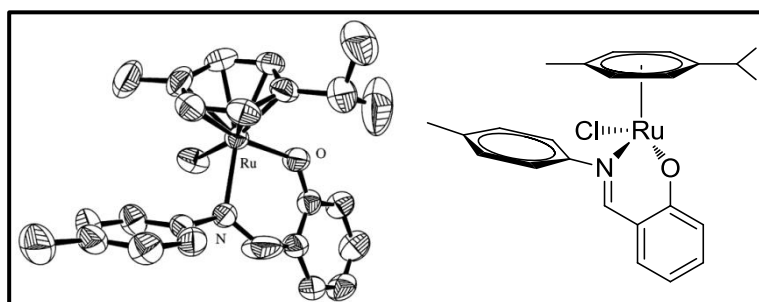


Figura 7. Estructura de un complejo de rutenio(II) reportado por Rath y colaboradores.

La Fuente de Hidrógeno

El tercero de los componentes marcados como principales en el diseño de un sistema para TAH se refiere a la fuente de hidrógeno. Esta pieza, al igual que las anteriores, ha sido y sigue siendo estudiada intensamente, teniendo siempre como objetivo el incrementar la eficiencia catalítica sin que los aspectos económicos y medio-ambientales se vean comprometidos, en concordancia con la filosofía de la Química Verde (Gladiali y Alberico, 2006). En este sentido, durante los últimos años, el empleo de agua como medio ha emergido como una alternativa muy utilizada en la TAH.

El agua como medio de reacción, no tiene un impacto negativo sobre la salud y el medio ambiente, es barato y, en muchas ocasiones, el medio acuoso en combinación con formiato de sodio ha conducido a procesos con números de ciclos catalíticos altos, frecuencias catalíticas elevadas y excesos enantioméricos excelentes (Ryhoo y col., 2001; Li y col., 2004; Gladiali y Alberico, 2005; Cortez y col., 2010), por lo que en este trabajo, se utilizará este sistema para la generación de alcoholes quirales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis de Ligantes tipo Base de Schiff

En un matraz Erlenmeyer colocado en un baño de hielo-sal (ca. 0°C), se vertió 2-hidroxiacetofenona (2 g, 15 mmoles) disuelta en etanol (10 mL) y sulfato de magnesio anhidro (2 g) y se añadió lentamente la amina correspondiente [bencilamina (1.35 mL, 15 mmoles), (*R*)- α -metilbencilamina (1.78 mL, 15 mmoles) o (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina (2.27 mL, 15 mmoles)] disuelta en etanol frío (5 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación por dos horas y transcurrido ese tiempo ésta se filtró a vacío. El producto retenido en el filtro se disolvió con etanol caliente y se filtró. La mayor parte del disolvente se eliminó destilando a presión reducida y el resto se eliminó secando a vacío por 24 horas. Las bases de Schiff obtenidas, identificadas de aquí en adelante como L-H, L-Me y L-Nf según la amina utilizada, se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Formación de Complejos de Rutenio(II)

En un matraz bola se mezcló al ligante [L-H: 180 mg (0.8 mmoles); L-Me: 96 mg (0.4 mmoles); L-Nf: 106 mg (0.4 mmol)] con metóxido de sodio [65 mg (1.2 mmoles) para L-H; 32 mg (0.6 mmoles) para L-Me y L-Nf] disuelto en metanol (10 mL) y se agitó por 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadió el material de partida $[\text{Ru}(\textit{p}\text{-Cym})_2\text{Cl}_2]_2$ [245 mg (0.4 mmoles) para L-H; 122 mg (0.2 mmoles) para L-Me L-Nf] disuelto en 10 mL de metanol y se agitó a 60°C por 24 h. Las mezclas de reacción se reservaron para su posterior uso en TAH; sólo una porción del complejo con L-H se separó para su caracterización por IR.

Evaluación de los complejos de Rutenio(II) en la Formación de Alcoholes Quirales

En un vial se colocó la disolución del complejo previamente preparada, asegurándose que la cantidad vertida correspondiera a 0.05 mmol de rutenio(II), para mantener una relación 5 % mol respecto al sustrato. Se añadió 1 mmol del sustrato (0.116 mL de acetofenona o 0.154 g de 2-cloroacetofenona) y 5 mmol de formiato de sodio (1 mL de solución acuosa 5M). Se agitó por dos horas a temperatura constante (30, 40, 50, 60, 65 o 75°C) y se extrajo con diclorometano (3 x 2 mL). La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y se caracterizó por cromatografía de gases.

Los ensayos catalíticos se llevaron a cabo por duplicado. Se utilizó el complejo de rutenio(II) con el ligante L-H para determinar una temperatura adecuada y a esta realizar las catálisis con los complejos de los ligantes L-Me y L-Nf.

Condiciones de Análisis y Caracterización

Espectroscopia de Infrarrojo. Los espectros de IR se obtuvieron en un sistema FTIR marca PerkinElmer modelo Spectrum GX. Las muestras sólidas fueron medidas preparando pastillas de KBr y las muestras líquidas mediante películas delgadas sobre placas de NaCl.

Resonancia Magnética Nuclear. Los espectros de RMN ¹H a 400 MHz se obtuvieron en un equipo marca Bruker modelo 400 UltraShield. Las muestras se prepararon disolviendo en CDCl₃ utilizando TMS como estándar interno.

Cromatografía de Gases. Los cromatogramas se obtuvieron utilizando un cromatógrafo de gases marca Varian modelo 341-GC, acoplado a un detector de masas modelo 210-MS. Se utilizó una columna capilar β-DEX 120 (30m×0.25mm×0.25µm) marca SUPELCO y helio de ultra alta pureza como gas acarreador. El análisis del producto de la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona se llevó a cabo con el horno a temperatura constante (135 °C). El análisis del producto de la hidrogenación de la acetofenona se llevó a cabo usando una rampa de temperatura: se inició 100 °C y se mantuvo así por 2 min, después se aumentó a 120 °C (3 °C/min) y se conservó así por 3 minutos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de Ligantes tipo Base de Schiff

La síntesis de los ligantes tipo base de Schiff se llevó a cabo utilizando como base la metodología de Mondal y colaboradores (Mondal y col. 2000) quienes reportaron rendimientos de entre el 80 y el 85%; sin embargo, agregando MgSO_4 anhidro como desecante a la mezcla de reacción se logró incrementar el rendimiento a más del 99%; los ligantes sintetizados fueron (*E*)-2-(1-(bencilimino)etil)fenol (**L-H**), (*E*)-2-(1-((1-feniletíl)imino)etil)fenol (**L-Me**) y (*E*)-2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)imino)etil)fenol (**L-Nf**). En la Figura 8 se muestra la reacción de síntesis.

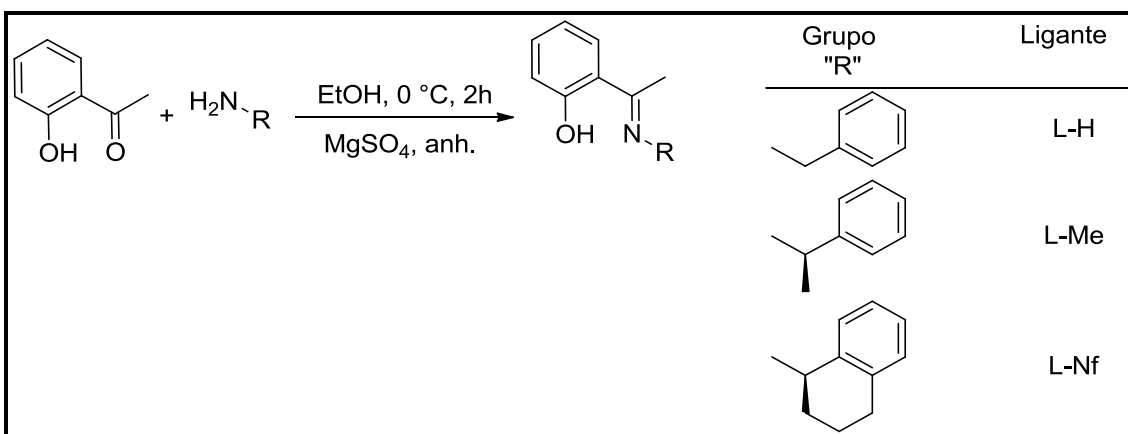


Figura 8. Reacción general para la síntesis de ligantes.

Los ligantes obtenidos mostraron una coloración amarilla, característica de las bases de Schiff (Nosheen F. Choudhary y col, 1999), y para confirmar su formación se obtuvieron los espectros de IR y RMN¹H. En la Figura 9 se muestra el espectro de IR en pastilla de KBr de L-H y se compara con el de la 2-hidroxiacetofenona; se puede observar que la señal a 1642 cm^{-1} , asignada al estiramiento del enlace C=O, desaparece y surge una nueva a 1618 cm^{-1} , asignada al estiramiento del enlace C=N (Keerthi y col., 1997).

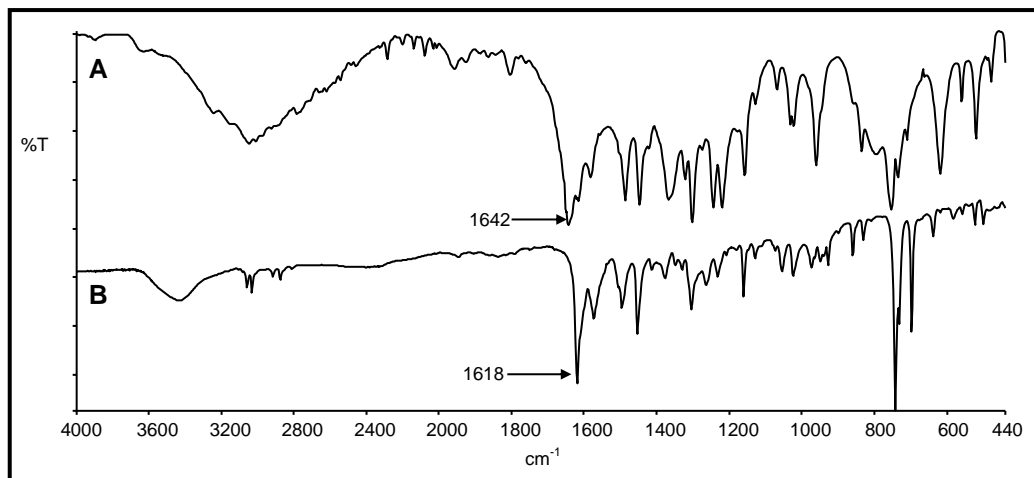


Figura 9. Espectros de infrarrojo de: (A) la 2-hidroxiacetofenona y (B) del ligante L-H.

En la Figura 10 se muestra el espectro de RMN¹H de L-H y se compara con el de la 2-hidroxiacetofenona y el de la bencilamina; se observa que la señal de los hidrógenos del grupo –NH₂ de la bencilamina (δ , 1.52 ppm) desaparece y la señal del protón del grupo –OH de la 2-hidroxiacetofenona se desplaza a campos bajos (de 12.25 a 16.35 ppm). Estos cambios han sido reportados como característicos en la formación de bases de Schiff aromáticas de este tipo (Dudek y Holm, 1961).

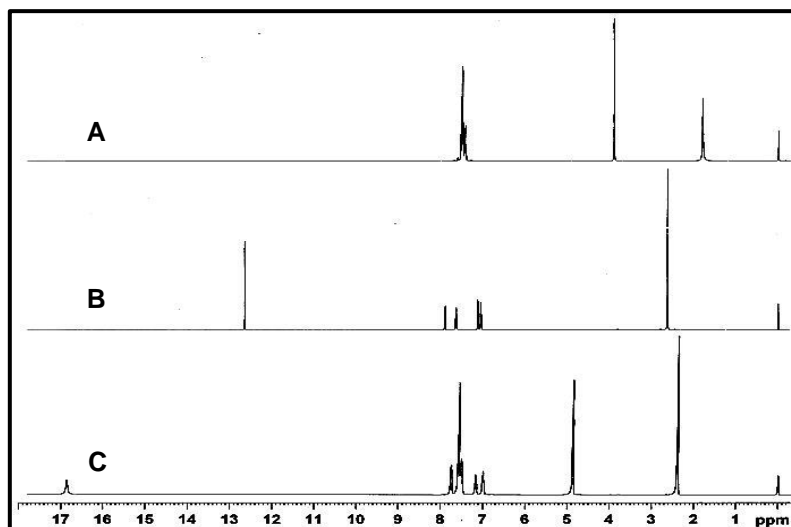


Figura 10. Espectros de RMN¹H de: (A) la bencilamina, (B) la 2-hidroxiacetofenona y (C) el ligante L-H

En la Tabla 2 se resumen las señales de IR y RMN ¹H para los ligantes sintetizados. Las cuales fueron consistentes con las estructuras esperadas.

Tabla 2. Señales de IR y RMN ¹H para los ligantes sintetizados.

Ligante	IR ($\bar{\nu}$ en cm^{-1}) ^A	RMN ¹ H (δ en ppm) ^B
L-H	3439 (O-H), 1618 (C=N), 1232 (C-O)	16.35 (1 H), 7.32 – 6.76 (9 H), 4.71 (2 H), 2.320 (3 H)
L-Me	3428 (O-H), 1614 (C=N), 1239 (C-O)	16.72 (1 H), 7.50 – 6.75 (9 H), 4.94 (1 H), 2.32 (3 H), 1.64 (3 H)
L-Nf	3416 (O-H), 1614 (C=N), 1238 (C-O)	16.42 (1 H), 7.57 – 6.76 (8 H), 4.97 (1 H), 2.85 (2 H), 2.49 (3 H), 2.06 (2 H), 1.88 (2 H)

A. Entre paréntesis se encuentra el grupo funcional asignado a la señal.

B. Entre paréntesis se muestra el número de hidrógenos.

Formación de Complejos de Rutenio(II)

Una vez sintetizados los ligantes tipo base de Schiff se procedió a la formación de los complejos de rutenio(II). De acuerdo al esquema mostrado en la Figura 11, el primer paso en la formación del complejo fue la desprotonación del ligante, seguida de la adición del material de partida de rutenio ($[\text{Ru}(p\text{-Cym})_2\text{Cl}_2]_2$). Una de las indicaciones de la formación de los complejos fue el cambio de color debido a la sustitución del ligante; en la Figura 12 se muestra el aspecto de la disolución al inicio y final de la reacción, en este caso, cuando se utilizó el ligante L-H; este mismo cambio fue observado en la formación de los complejos con L-Me y L-Nf.

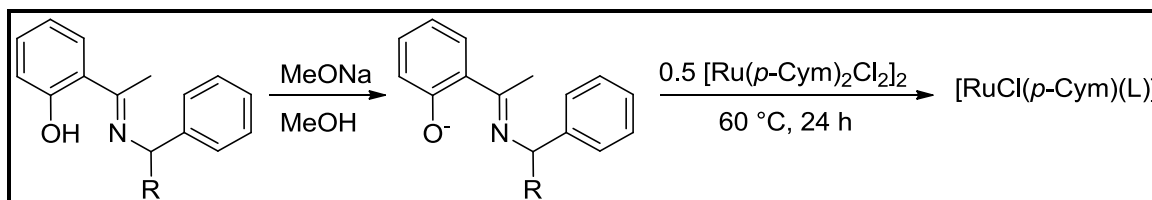


Figura 11. Reacción general para la síntesis de complejos.

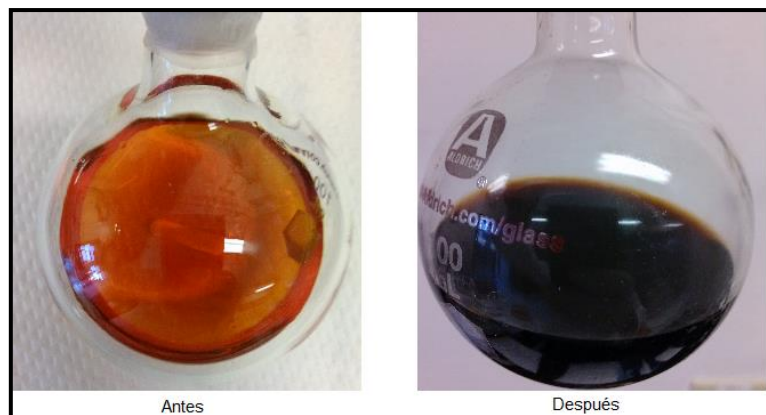


Figura 12. Disolución al inicio y final de la reacción de formación del complejo de rutenio(II) con el ligante L-H.

Además de la observación en el cambio de color, la formación de los complejos se comprobó mediante espectroscopia de IR. En la Figura 13 se muestran los espectros de IR del ligante L-H antes y después de la desprotonación y del complejo de rutenio(II) formado. Se puede apreciar la desaparición de la banda a 3439cm^{-1} debido a la desprotonación del grupo hidroxilo; este cambio no causó efecto en la vibración de estiramiento del enlace C=N ($\bar{\nu} = 1618\text{cm}^{-1}$), sin embargo, la adición del rutenio(II) al sistema causó un desplazamiento hacia números de onda menores ($\bar{\nu} = 1595\text{cm}^{-1}$). Este mismo desplazamiento fue reportado por otros autores y se atribuye a la interacción del rutenio(II) con el nitrógeno del grupo imina (Keerthi y col., 1998; Hothi y Col., 2006).

Con el fin de conocer la estructura de los complejos sintetizados se realizaron algunos intentos por obtener cristales de calidad adecuada para difracción de rayos X pero éstos fueron infructuosos. Los reportes en la literatura sobre complejos de rutenio(II) con ligantes bidentados tipo base de Schiff *orto*-sustituídos y ligantes arilo (Henri Brunner y col, 1996; Dominic P y col, 2006) son consistentes con una estructura monomérica, octaédrica y de fórmula molecular $[\text{RuCl}(\rho\text{-Cym})(\text{L})]$, como la mostrada en la Figura 14, por lo que se espera que los complejos sintetizados en este trabajo presenten una estructura similar.

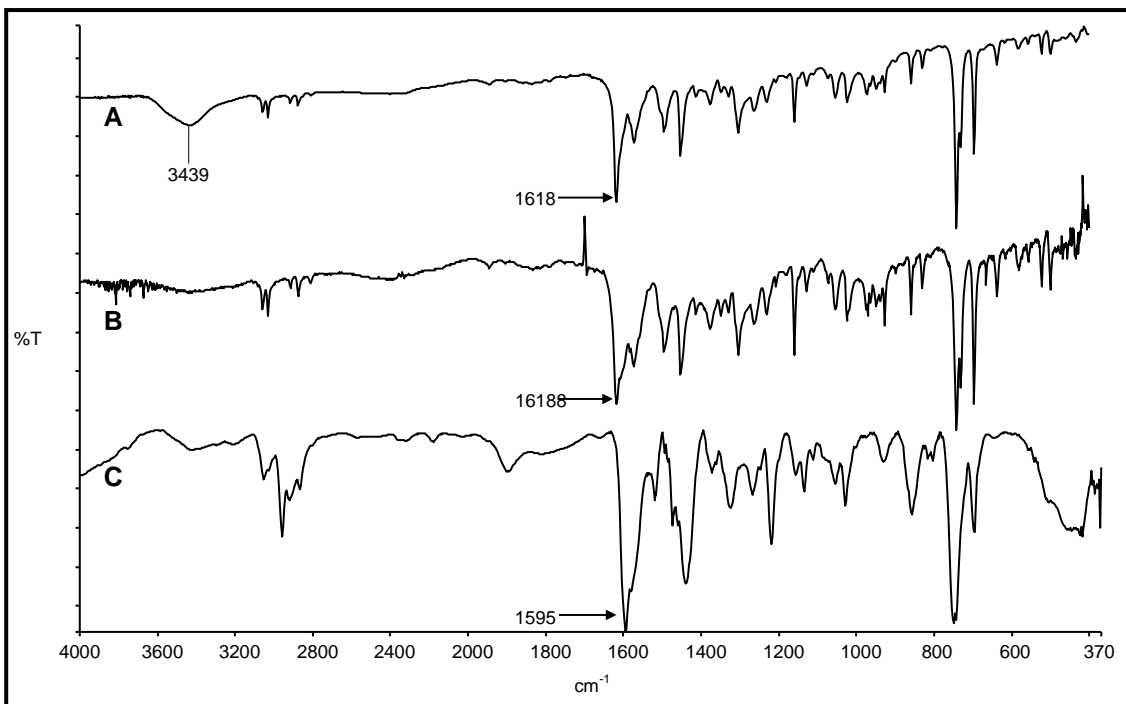


Figura 13. Espectros de infrarrojo de: (A) el ligante L-H, (B) el ligante L-H desprotonado y (C) el complejo formado.

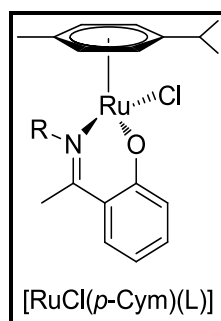


Figura 14. Estructura sugerida para los complejos de rodio(II) formados.

Evaluación de los Complejos de Rutenio(II) en la Formación de Alcoholes Quirales

Una vez sintetizados los complejos, el siguiente paso fue la formación de los alcoholes quirales a través de TAH. En la Figura 15 se muestra el esquema general de este proceso, en el que las cetonas proquirales utilizadas fueron 2-cloroacetofenona ($R = \text{CH}_2\text{Cl}$) y acetofenona ($R = \text{CH}_3$). Como se mencionó anteriormente, se eligieron estas cetonas, debido a que los alcoholes que se generan a partir de ellas están muy relacionados estructuralmente con compuestos de relevada importancia, de hecho, existen varios reportes de la síntesis de fluoxetina iniciando de acetofenona (Bhandari y col., 2005).

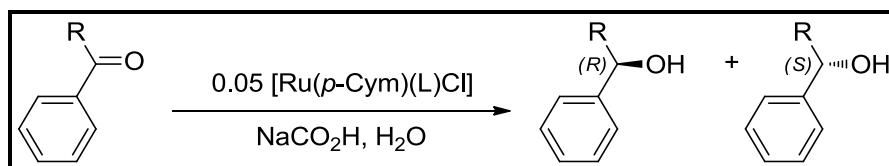


Figura 15. Reacción general para formación de alcoholes quirales.

La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo a través de cromatografía de gases, utilizando una columna quiral. En la Figura 16 se muestra como ejemplo el cromatograma para el producto de una de las reducciones (en este caso se trata de la reacción para la obtención de 2-cloro-1-feniletanol a partir de 2-cloroacetofenona). La asignación de los picos se realizó mediante la comparación de los espectros de masas de cada uno y los de la base de datos NIST (siglas para: National Institute of Standards and Technology), de esta manera, el pico con un tiempo de retención de 12.4 minutos corresponde a la 2-cloroacetofenona y los picos a 14.2 y 14.6 minutos a los alcoholes obtenidos a partir de ésta. Los picos para cada enantiómero fueron etiquetados comparando los tiempos de retención reportados en la literatura para esto mismos alcoholes, analizados con el mismo tipo de columna quiral (Itoh y col., 1999; Comasseto y col., 2004). En la misma figura se indican las ecuaciones utilizadas para el cálculo del rendimiento y exceso enantiomérico.

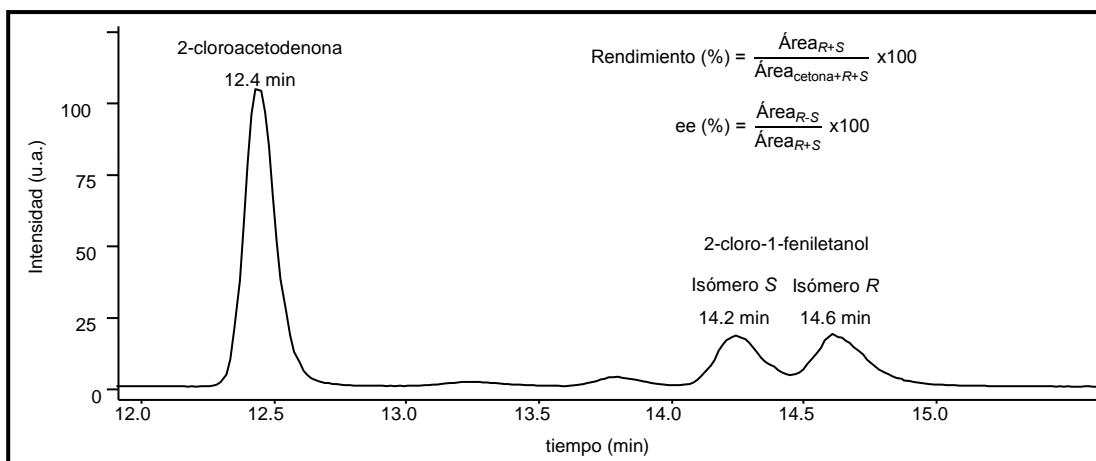


Figura 16. Cromatograma de la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona.

Para establecer la temperatura de reacción más adecuada se realizaron una serie ensayos utilizando el complejo de rutenio(II) con L-H. En la Tabla 3 se muestran los resultados de la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona a diferentes temperaturas.

Tabla 3. Hidrogenación de la 2-cloroacetofenona a diferentes temperaturas catalizada por el complejo de rutenio(II) con L-H.

Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
30	8.38 ±0.87
40	12.83 ±0.91
50	16.12 ±0.14
60	27.02 ±0.61
65	62.37 ±0.79
75	98.56 ±2.33

Una vez seleccionada la temperatura de trabajo para la generación de alcoholes quirales utilizando los complejos de rodio(II) se llevó a cabo la TAH utilizando los complejos con los ligantes quirales (L-Me y L-Nf). De manera general, los complejos con ligantes quirales fueron activos en TAH para ambas cetona, sin embargo, los rendimientos obtenidos fueron considerablemente menores que aquellos obtenidos cuando se utilizó el ligante no quiral (L-H).

El complejo con L-Me arrojó el mayor rendimiento en la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona ($60.31 \pm 0.66 \%$), con un exceso enantiomérico de $6.46 \pm 0.45 \%$ (*R*); por otro lado, el complejo de rodio(II) con el que se obtuvieron mejores resultados, en términos de exceso enantiomérico, fue el preparado utilizando el ligante L-Nf: en la hidrogenación de acetofenona se obtuvo un $38.25 \pm 0.07\%$ de ee (*R*), con un rendimiento del $35.31 \pm 0.16 \%$.

El hecho de que los complejos hayan mostrado actividad nos alienta a seguir adelante con este tipo de investigación. Los factores que pueden promover a un incremento en el rendimiento y exceso enantiomérico son muy variados. Por ejemplo, Dai y colaboradores (Dai y Col., 2003) han encontrado que con la inclusión de grupos electroattractores (como $-\text{NO}_2$) en las posiciones *orto* y *para*, ambos parámetros se pueden ver favorecidos; en otro reporte de estos mismos autores (Dai y col., 2004) se ha propuesto la reducción de la base de Schiff, obteniéndose ligantes amina, lo cual también condujo a mejoras tanto en rendimiento como exceso enantiomérico; Himeda y colaboradores (Himeda y col., 2003) encontraron que incluso el sustituir al metilo unido al carbono de la base de Schiff por hidrógeno, puede conducir a cambios en el rendimiento.

CONCLUSIONES

- Se sintetizaron tres ligantes tipo base de Schiff. Realizando modificaciones al método de síntesis reportado por (Mondal y col. 2000), se incrementó el rendimiento de reacción, logrando que éste fuera prácticamente cuantitativo.
- Se sintetizaron tres complejos de rodio(II) con los ligantes sintetizados. Las características físicas y espectroscópicas revelaron pruebas acerca de su formación y, en base a reportes de otros autores con ligantes similares, se propuso una geometría octaédrica de fórmula molecular $[\text{RuCl}(\text{p-Cym})(\text{L})]$.
- Se evaluó la actividad de los complejos de rutenio(II) sintetizados en la formación de alcoholes quirales a través de TAH. Los complejos fueron activos en la reducción de acetofenona y 2-cloroacetofenona, mostrando enantioselectividad hacia el enantiómero (*R*).

RECOMENDACIONES

- Con el propósito de mejorar el diseño de ligantes para obtener complejos más efectivos en la formación de alcoholes quirales a través de TAH, se propone obtener cristales de los complejos formados en este trabajo para conocer su estructura a través de difracción de rayos X y encontrar una relación con su actividad catalítica.
- Sintetizar variantes de los ligantes colocando grupos voluminosos en el carbono quiral, tales como, el *terbutilo* o el *isopropilo* y evaluar la actividad de sus complejos con rutenio(II) en TAH.
- Hacer modificaciones colocando grupos electrodonadores como (-NO₂) en las posiciones *orto* y *para* y evaluar la actividad de sus complejos con rutenio(II) en TAH.

BIBLIOGRAFÍA

- Aneetha H, Padmaja J, Zacharias PS. 1996. Synthesis, characterization and catalytic activity of dinuclear iron(III) and ruthenium(III) complexes. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry. Polyhedron*. 15(14):2305-2467.
- Bentley R. 2006. The nose as a stereochemist. *Enantiomers and Odor Chemistry Reviews*. 106(9):4099-4112.
- Bristow MR. 1997. Mechanism of action of Beta-blocking agents in heart failure. *American Journal of Cardiology*. 80(11A):26L-40L.
- Brunner H, Oeschey R, Nuber B. 1996. Synthesis, properties, stereochemistry and crystal structures of diastereomeric benzene-ruthenium(II) complexes with a chiral saicylideneaminato ligand. *Journal of Chemistry Society. Dalton Transactions*. 1996(8):1499-1508.
- Chen Y, Yekta S, Yudin AK. 2003. Modified BINOL ligands in asymmetric catalysis. *Chemical Reviews*. 103(8):3155-3211.
- Choudhary NF, Connelly NC, Hitchcock PB, Leigh JG. 1999. New compounds of tetradentate Schiff bases with vanadium(IV) and vanadium(V). *Journal of Chemistry Society, Dalton Trans*. 1999(24):4437-4446.
- Comasseto JV, Andrade LH, Omori AT, Assis LF, Porto ALM. 2004. Deracemization of aryl ethanols and reduction of acetophenones by whole fungal cells of *Aspergillus terreus* CCT 4083, *A. terreus* CCT 3320 and *Rhizopus oryzae* CCT 4964. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 29(1-6):55-61
- Cortez NA, Aguirre G, Parra-Hake M, Somanathan R. 2008. Ruthenium(II) and rhodium(III) catalyzed asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of acetophenone in isopropanol and in aqueous sodium formate using new chiral substituted aromatic monosulfonamide ligands derived from (1*R*,2*R*)-diaminocyclohexane. *Tetrahedron: Asymmetry*. 19(11):1304-1309.
- Cotton FA, Wilkinson G, Murillo CA, Bochman M. 1999. *Advanced Inorganic Chemistry*, 6^a edición. Wiley International. New York. pp 1010-1017.
- Dai H, Hu X, Chen H, Bai C, Zheng Z. 2003. New efficient P,N,O-tridentate ligands for Ru-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation. *Tetrahedron: Asymmetry*. 14(16):1467-1472.
- Dai H, Hu X, Chen H, Bai C, Zheng Z. 2004. New chiral ferrocenyldiphosphine ligand for catalytic asymmetric transfer hydrogenation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 209(1-2):19-22.

- Davies NM, Teng XW. 2003. Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice: implications for psychiatry. *Advances in Pharmacy*. 1(3):242-252
- Díez J, Pilar G, Lastra E, García F, Pilar T. 2006. Transfer hydrogenation of ketones catalysed by new half-sandwich ruthenium(II) complexes bearing the sulfonated phosphane (metasulfonatophenyl)diphenylphosphane potassium salt (TPPMS). *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2006(14):2855-2864.
- Dudek GO, Holm RH. 1961. A nuclear magnetic resonance study of keto-enol equilibria in schiff bases. II. *Journal of the American Chemical Society*. 83(18):3914-3914.
- Evans AM. 2001. Comparative pharmacology of *S*(+)-ibuprofen and (*RS*)-ibuprofen. *Clinical Rheumatology*. 20(S1):9-14.
- Fujimaki M, Murakoshi Y, Hokusui H. 1990. Assay and disposition of carvedilol enantiomers in humans and monkeys: evidence of stereoselective presystemic metabolism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 79(7):568-72.
- Funk BC. 1993. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of d-sotalol and d,l-sotalol. *European Heart Journal*. 1993(14):30-5.
- Gladiali S, Alberico E. 2006. Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chemical Society Reviews*. 35(3):226-236.
- Gupta KC, Sutar AK. 2008. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. 252(12-14):1420-1450.
- Halbach DP, Hamaker CG. 2006. Synthesis, characterization, and X-ray structural analysis of some half-sandwich ruthenium(II) arene complexes with new N,S-donor Schiff base ligands. *Journal of Organometallic Chemistry*. 691(15):3349-3361.
- Himeda Y, Onozawa K, Sugihara H, Arakawa H, Kasuga K. 2003. Transfer hydrogenation of a variety of ketones catalyzed by rhodium complexes in aqueous solution and their application to asymmetric reduction using chiral Schiff base ligands. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 195(1-2):95-100.
- Hothi HS, Makkar A, Sharma JR, Manrao MR. 2006. Synthesis and antifungal potential of Co(II) complexes of 1-(2'-hydroxyphenyl) ethylideneanilines. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 41(2):253-255.
- Ikariya T, Blacker J. 2007. Asymmetric transfer hydrogenation of ketones with bifunctional transition metal-based molecular catalysts. *Accounts of Chemical Research*. 40(12):1300-1308.

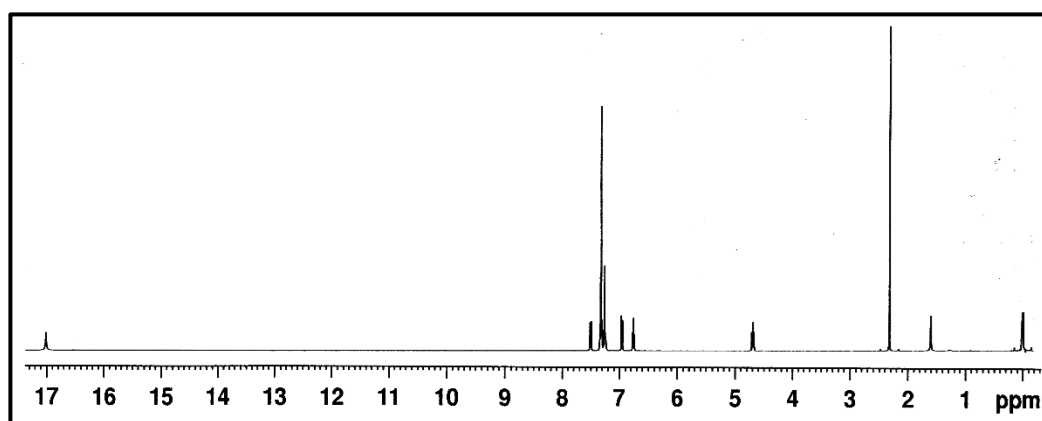
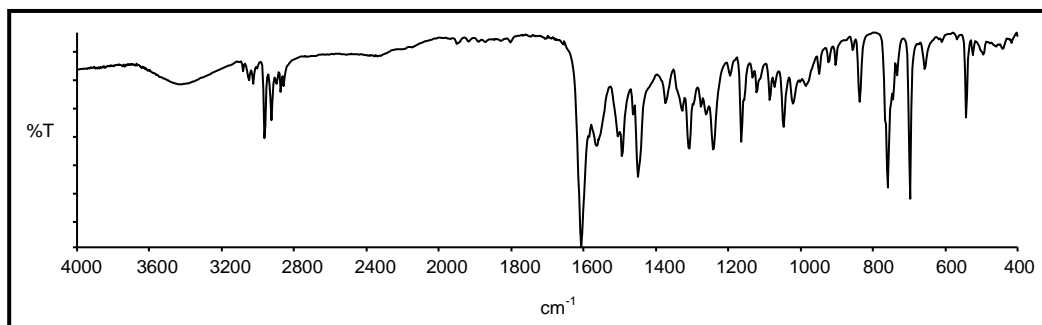
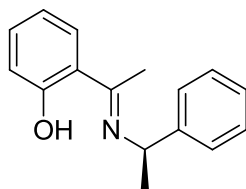
- Itoh N, Mizuguchi N, Mabuchi M. 1999. Production of chiral alcohols by enantioselective reduction with NADH-dependent phenylacetaldehyde reductase from *Corynebacterium strain*, ST-10. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*. 6(1-2):41-50
- Juaristi E. 1997. Recent advances in the enantioselective synthesis of chiral drugs. *Anales de Química. International Edition*. 93(2):135-142.
- Jun-Li C, Chen L. 2006. Organic chemistry in water. *Chemistry Society Reviews*. 2006(1):35-68.
- Keerthi KD, Santra BK, Lahiri GK. 1998. Ruthenium(II) bipyridine complexes modified phenolic Schiff base ligands. Synthesis, spectroscopic characterization and redox properties. *Polyhedron*. 17(8):1387-1396.
- Kim Y, Singer RA, Carreira EM. 1998. Total synthesis of macrolactin A with versatile catalytic, enantioselective dienolate aldol addition reactions. *Angewandte Chemie International Edition*. 37(9):1261-1263.
- Kwong HL, Lee WS, Lai TS, Wong WT. 1999. Ruthenium catalyzed asymmetric transfer hydrogenation based on chiral P,N,O Schiff base ligands and crystal structure of ruthenium(II) complex bearing chiral P,N,O Schiff base ligands. *Inorganic Chemistry Communications*. 2(2):66-69.
- Layer RW. 1962. *The chemistry of imines*, B.F. Goodrich Co., Research Center, Brecksville, Ohio. pp. 489-490.
- Lehninger. 2009. *Principios de Bioquímica*. 5ª edición. Omega España p. 20.
- Leibold JE. 1996. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 135(2):904-909.
- Lie-A-Huen L, Akker J, Hertog A, Meijer D. 2003. The action of flecainide acetate and its enantiomers on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition*. 11(3):92-94.
- Lin GQ, Cheng JF, Zhang JG. 2011. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*. 1ª edición. New Jersey. pp. 3-10.
- Oro LA. 2000. *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. 1ª edición. España. pp. 119-129.
- Mimoun H. 1996. Catalytic opportunities in the flavor and fragrance industry. *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 50(12):620-625.
- Mondal B, Soma C, Pradip M, Mrinalini G, Goutam K. 2000. Ruthenium-(II)/-(III) terpyridine complexes incorporating imine functionalities. Synthesis, structure, spectroscopic and

- electrochemical properties. *Journal of Chemistry Society. Dalton Transactions.* 2000(14): 2327-2335.
- Morrison RT. 1990. *Química Orgánica.* 5^a edición. New York. pp. 123-142.
 - Noyori R, Hashiguchi S. 1997. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. *Accounts of Chemical Research.* 30(2):97-102.
 - Noyori R, Ohkuma T. 2001. Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular
 - Noyori R. 2002. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition.* 41(12):2008-2022.
 - Rath RK., Nethaji M., Chakravarty, AR. 2001. Transfer hydrogenation of acetophenone promoted by (arene)ruthenium(II) reduced Schiff base complexes: an X-ray structure of $[(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{RuCl}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-2-CH}_2\text{NHC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-Me})]$. *Polyhedron* 20(21):2735-2739.
 - Rhyoo HY, Park HJ, Chung YK. 2001. The first Ru(II)-catalysed asymmetric hydrogen transfer reduction of aromatic ketones in aqueous media. *Chemical Communications.* 20:2064-2065.
 - Rouhi MA. 2003. Custom producers of pharmaceutical active ingredients and advanced intermediates continue to adjust to challenging economic conditions. *Chemical & Engineering News.* 81(7):56-61.
 - Samec JS, Bäckvall JE, Andersson PG, Brandt P. 2006. Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed transfer reactions. *Chemical Society Reviews.* 2006(3):237-248.
 - Shalin K, Nath D, Saxena P. 2009. Applications of metal complexes of Schiff bases- A review. *Journal of Scientifics and Industrial Research.* 68(3):181-187.
 - Wade LG Jr. 2011. *Química Orgánica.* 7^a edición. pp. 510- 520, 561-580.
 - Watts C, Thoniyot P, Cappuccio F, Verhagen J, Gallagher B, Singaram B. 2006. Catalytic asymmetric transfer hydrogenation of ketones using terpene-based chiral β -amino alcohols. *Tetrahedron: Asymmetry.* 17(8):1301-1307.
 - Wu X, Xiao J. 2007. Aqueous-phase asymmetric transfer hydrogenation of ketones--a greener approach to chiral alcohols. *Chemistry Communications (Cambridge).* 28(24):2449-66.
 - Zhang YM, Liu P, Zhang HL. 2007. Synthesis and crystal structure of new chiral ferrocenyl Schiff base ligands and application in the asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry.* 37(4):293-296.

ANEXOS

A continuación se presentan los espectros de infrarrojo y de resonancia magnética de protones de los ligantes L-Me y L-Nf.

L-Me



L-Nf

