



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y ANALÍTICA

“HIDROGENACIÓN DE ACETOFENONA CATALIZADA POR COMPLEJOS DE HIERRO (II) CON LIGANDOS FÓSFORO NITRÓGENO”

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUIMICO

PAULO ALEJANDRO CARIAGA MORALES

Profesor Guía: Dr. Pedro Aguirre Álvarez

Profesor Patrocinante: Dr. Santiago Zolezzi Carvallo.

Santiago, Chile 2017

Para Tamy.

AGRADECIMIENTOS

En estas líneas deseo expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Pedro Aguirre, quien fue un apoyo fundamental en el desarrollo de esta memoria, gracias profe por su ayuda en el proyecto así como en mi formación profesional, personal y sobre todo gracias por pegarle tanto a la química. Al profe Santiago, por el apoyo y consejos.

También a tantos más que han estado presentes en este proceso de formación como mi primo Felipe, la Vicky, Andrea Pozas, Elizabeth, gracias por su apoyo en las distintas etapas por las que he pasado.

A Gonzalo Valdebenito –el caruchin- quien fue un enorme apoyo en mí llegada al laboratorio, apoyándome con consejos y enseñándome todo lo necesario para poder trabajar por mi propia cuenta y con quien compartimos a lo largo de toda la carrera. A la Tiare con quien compartimos el tiempo de la práctica y también el tiempo de la tesis, gracias por la ayuda. A todos los integrantes del 407: Pato, Mono, Soffi, negro, Parra, Barbara, gracias a todos por los gratos momentos vividos tanto dentro como fuera del lab. y por haber compartido conmigo buenos momentos y haber sido parte de este ciclo universitario que está concluyendo.

Un saludo muy especial, de hecho el más especial, para mí amada compañera eterna. Este trabajo de tesis va dedicado para ti, ya que con tu ayuda todo este camino ha sido más fácil de recorrer, gracias por tu apoyo incondicional y por siempre creer y alentarme a dar lo mejor de mí mismo, por ver cosas que yo nunca he visto en mí y por ser tan incondicional.

A Valeria Oyarce, por su enorme alegría y compañerismo a lo largo de todos estos años de Universidad, sin duda, has dejado huella en todos aquellos que te conocimos y tuvimos el privilegio de compartir contigo.

Agradecer a mis amados padres, Katy y Alejandro, porque sin su ayuda estudiar en la universidad habría sido solo un sueño, gracias infinitas por su ayuda emocional, por darme la tranquilidad de sólo dedicarme a estudiar, por la paciencia en los altos y bajos. Gracias por la formación como persona que me han podido dar, por enseñarme a que cuando uno se cae, debe volver a levantarse, por darme su amor toda la vida También usaré este espacio para agradecer a mis hermanas Andrea y Diana por ser tan importantes para mí, por la comprensión y por sobre todo el amor que nos tenemos.

Un saludo muy especial a mi mami Olivia que ahora no está conmigo, pero que sé que está en un buen lugar, ya que fue una de las mejores personas que he conocido en la vida, y a pesar de que te extraño, sé que nos volveremos a ver. Un abrazo para ti mami.

Por ultimo agradezco a Dios por tantas cosas que me ha dado en la vida, tantas que no sé por dónde comenzar. La vida es hermosa, y los desafíos que he enfrentado en ella, sin duda, me han hecho crecer de tu mano. Agradecerte por conocer a gente maravillosa, y por darme la posibilidad de buscarte siempre.

INDICE DE CONTENIDOS.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Catalizador y catálisis.	1
1.2 Hidrogenación.	4
1.3 Ligandos fósforo-nitrógeno (P-N)	14
1.4 Actividad y selectividad.	15
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	16
2.1 Hipótesis.	16
2.2 Objetivos generales.	16
2.3 Objetivos específicos.	16
3. MATERIALES Y MÉTODOS.	17
3.1 Materiales.	17
3.1.1 Solventes y reactivos.	17
3.1.2 Equipos.	17
3.2 Métodos.	18
3.2.1 Síntesis de ligandos P-N.	18
3.2.1.1 Síntesis de N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1).	19
3.2.1.2 Síntesis de N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2).	20
3.2.2 Síntesis de complejos de Fe (II) con ligandos P-N.	21
3.2.2.1 Síntesis de Fe(N-(difenilfosfino) piridin-2-amina) ₂ (Cl) ₂ (C1).	21
3.2.2.2 Síntesis de Fe(N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina) ₂ (Cl) ₂ (C2).	22

3.2.3 Reacciones catalíticas para reacción de transferencia de Hidrógeno	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	27
4.1 Resonancia Magnética Nuclear ^1H -RMN y ^{31}P -RMN.	27
4.2 Espectroscopia Infrarroja IR.	29
4.3 Análisis Elemental.	29
4.4 Resultados Catalíticos.	31
4.4.1 Estudio catalítico de la hidrogenación de acetofenona mediante transferencia de hidrógeno	31
4.4.2 Influencia de la estructura de los ligandos P-N, N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1) y N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2) en la reacción de hidrogenación de acetofenona (condición A)	35
4.4.3 Pruebas catalíticas en ausencia de base en la reacción de hidrogenación de acetofenona (condición B).	37
4.4.4. Pruebas catalíticas con acetonitrilo como solvente, HCOOH como fuente de hidrógeno y Et ₃ N como co-catalizador en la hidrogenación de acetofenona al usar el complejo C1 y C2 (Condición C).	39
5. CONCLUSIÓN.	39
6. REFERENCIAS.	40
7. ANEXOS.	42

INDICE DE ILUSTRACIONES.

FIGURA 1: Perfil de energía para una reacción catalizada y para una reacción sin la presencia de un catalizador	2
FIGURA 2: Esquema para la transferencia de hidrógeno.	4
FIGURA 3: Ejemplo de hidrogenación de una cetona.	5
FIGURA 4: Esquema propuesto por Backvall para la formación de la especie catalíticamente activa $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3$.	6
FIGURA 5: Formación de alcóxido a fin de producir hidruro catalíticamente activo	6
FIGURA 6: Mecanismo de catálisis bifuncional para hidrogenación de cetonas.	8
FIGURA 7: Ciclo catalítico propuesto para la hidrogenación de cetonas mediante transferencia de hidrogeno por isopropanol.	9
FIGURA 8: Mecanismo vía monohidruro esfera interna	10
FIGURA 9: Mecanismo vía monohidruro vía esfera externa	10
FIGURA 10: Mecanismo hidrogenación ácido fórmico/trietilamina	11
FIGURA 11: Ligandos P-N: N-(difenilfosfino)piridin-2-amina (L1) y N-(difenilfosfino)pirimidin-2-amina (L2)	14
FIGURA 12: Esquema de síntesis L1 N-(difenilfosfino)piridin-2-amina	19
FIGURA 13: Esquema de síntesis L2 (N-(difenilfosfino)pirimidin-2-amina.	20
FIGURA 14: Esquema de síntesis $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{piridin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (C1).	22
FIGURA 15: Esquema de síntesis $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{pirimidin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (C2)	23

FIGURA 16: Esquema para la reacción de transferencia de hidrógeno de Acetofenona catalizada por complejos de hierro (II) con ligandos P-N.	24
FIGURA 17: Esquema de la metodología utilizada en las reacciones de transferencia de hidrógeno utilizadas en esta memoria.	25
FIGURA 18: Avance de la reacción de hidrogenación de acetofenona con isopropanol como fuente dadora de hidrógeno, en una relación base/catalizador 25/1.	32
FIGURA 19: Avance de la reacción de hidrogenación de acetofenona con isopropanol como fuente dadora de hidrógeno, en una relación base/catalizador 50/1.	34
FIGURA 20. Gráfico de conversión vs tiempo para la reacción optimizada de hidrogenación de acetofenona con isopropanol como fuente dadora de hidrógeno.	35

INDICE DE TABLAS.

TABLA 1: Condiciones cromatográficas utilizadas para monitorear el avance de la reacción de hidrogenación de acetofenona.	26
TABLA 2: Tiempos de retención de producto, sustrato y solvente en la reacción de transferencia de hidrógeno hacia acetofenona.	26
TABLA 3: Resultados obtenidos por GC-MS para los complejos de hierro (II).	30
TABLA 4: Conversión alcanzada para la hidrogenación de acetofenona en una relación sustrato/catalizador de 100/1 y base/catalizador de 25/1.	31
TABLA 5: Conversión alcanzada para la hidrogenación de acetofenona en una relación sustrato/catalizador de 100/1 y base/catalizador de 50/1.	33
TABLA 6: Hidrogenación de acetofenona catalizada por complejos de hierro (II).	36

RESUMEN

Este trabajo de tesis tenía por objeto sintetizar y caracterizar complejos de hierro (II) con ligandos fosforo nitrógeno, los cuales fueron ensayados como catalizadores homogéneos en la reacción de hidrogenación de acetofenona. Esta reacción es de gran interés, ya que, los alcoholes obtenidos a partir de la hidrogenación de cetonas son de gran importancia para los procesos de química fina y síntesis orgánica.

Los ligandos fueron sintetizados y caracterizados por resonancia magnética nuclear (^1H -RMN y ^{31}P -RMN) y espectroscopía infrarroja, mientras que los complejos fueron sintetizados y caracterizados por espectroscopía infrarroja, GC-MS y Análisis Elemental.

Se estudió la actividad catalítica de los complejos de hierro (II) conteniendo los siguientes ligandos fósforo-nitrógeno: N-(difenilfosfino)piridin-2-amina (L1) y N-(difenilfosfino)pirimidin-2-amina (L2), utilizando acetofenona como sustrato (debido a que es una reacción usada como prueba, ya que ha sido muy estudiada).

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que los complejos $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{piridin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (C1) y $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{pirimidin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (C2) son activos como catalizadores en la reacción de hidrogenación de acetofenona, empleando isopropanol (*i*-PrOH)/ hidróxido sódico (NaOH), en una relación base/catalizador de 25/1 y de 50/1, alcanzando el mejor rendimiento usando la relación base/catalizador de 25/1. Bajo estas condiciones (isopropanol, hidróxido de sodio y la relación base/catalizador de 25/1) la primera prueba que se realizó fue un análisis de la influencia de los ligandos sobre la actividad catalítica de los complejos, mostrando que el complejo C1 presentó la mayor conversión (74%) a las 24 horas de reacción. En la segunda prueba realizada empleando ácido fórmico (HCOOH) como fuente de hidrógeno en ausencia de base, ninguno de los dos complejos demostró ser activo.

Un tercer estudio se realizó empleando HCOOH/ trietilamina (Et₃N) en una relación base/catalizador de 25/1, no observándose conversión a 1-feniletanol en el monitoreo del avance de la reacción por GC-FID.

Los resultados obtenidos empleando complejos homogéneos de hierro (II) son muy prometedores y en este sentido alientan a fin de buscarles futuras aplicaciones en reacciones químicas que sean del interés de la industria.

ACETOPHENONE HYDROGENATION CATALYZED BY METAL COMPLEXES OF Fe (II) WITH PHOSPHORUS-NITROGEN LIGANDS

This thesis work corresponds to the synthesis and characterization of iron (II) complexes containing phosphorus nitrogen ligands, which will be tested as homogeneous catalysts in the reaction of hydrogenation of acetophenone. The reaction of ketone hydrogenation is of great interest, due to the fact that alcohols obtained as products are very important in organic synthesis and in fine chemical processes.

Ligands were synthesized and characterized by proton and phosphorus nuclear magnetic resonance ($^1\text{H-NMR}$ and $^{31}\text{P-NMR}$) and infrared spectroscopy, while complexes were synthesized and characterized by GC-MS, infrared spectroscopy and elemental analysis.

Catalytic activity was studied using iron (II) complexes containing phosphorus-nitrogen ligands: N-(diphenylphosphino)pyridin-2-amine (L1) and N-(diphenylphosphino)pyrimidin-2-amine (L2), with acetophenone as substrate since it is a test reaction as it has been largely studied.

The results obtained from this study showed that $\text{Fe}(\text{N}(\text{diphenylphosphino})\text{pyridin-2-amine})_2\text{Cl}_2$ (C1) and $\text{Fe}(\text{N}(\text{diphenylphosphino})\text{pyrimidin-2-amine})_2\text{Cl}_2$ (C2) complexes are active as catalysts in the hydrogenation reaction of acetophenone using *i*-PrOH/NaOH, in a base/catalyst ratio of 25/1 and 50/1, the best yield was reached using the base/catalyst ratio of 25/1 for both complexes. Under this condition (*i*-PrOH/NaOH and a base/catalyst ratio of 25/1) a first test of catalytic activity of the ligand influence on the catalytic activity of complexes was made, showing that complex C1 yielded the best conversion (74%) to the reaction product, 1-phenylethanol, after 24 hours. Another experiment was made using formic acid (HCOOH) as source of hydrogen with no added base, showing that none of the two synthesized complexes were active for the hydrogen transfer reaction.

A third study was done, using HCOOH/triethylamine (Et₃N) in a base/catalyst ratio of 25/1, and no conversion to the desired product was observed, monitoring by GC-FID.

The attained results show how promising the iron (II) complexes are, and encourage us to keep on studying future applications of these complexes to use them in chemical reactions of interest to industry.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Catalizadores y catálisis.

La catálisis es un área de la química en constante desarrollo, siendo de vital importancia en áreas como la industria farmacéutica y la industria química. A través de los procesos catalizados por metales de transición se obtiene más del 90% de los productos químicos manufacturados, ya que, en alguna de sus etapas de síntesis se requiere un catalizador [1].

Un catalizador es una sustancia que sin consumirse en la reacción aumenta la velocidad con la que una reacción alcanza el equilibrio. Un catalizador se combina con los reactivos para facilitar así su transformación en los productos a través de etapas que componen un ciclo catalítico. Un catalizador modifica la cinética de reacción, pero no tiene influencia sobre la termodinámica de la reacción, es decir, facilitará reacciones que son termodinámicamente posibles, pero que ocurren a bajas velocidades. Esto se traduce en el incremento de la velocidad de los procesos por parte del catalizador, al generar nuevas rutas de reacción con energías de activación menores (figura 1). Al ser ΔG una función de estado, el catalizador no afecta la energía libre de Gibbs de la reacción total (ΔG^0) [2,3].

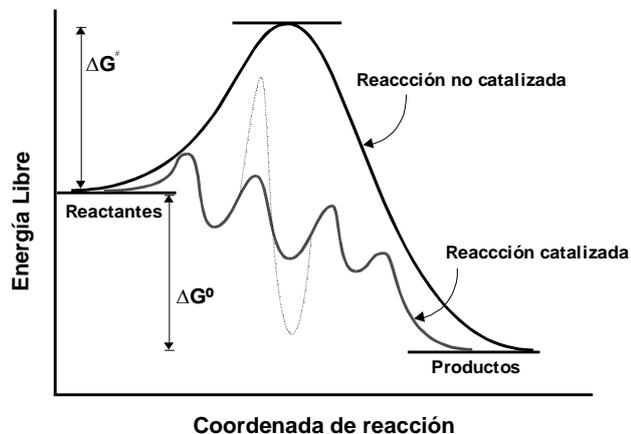


Figura 1. Perfil de energía para una reacción en presencia de un catalizador y para una reacción no catalizada.

Dentro de los tipos de catalizadores existentes podemos distinguir dos familias: los catalizadores heterogéneos y los catalizadores homogéneos. Los catalizadores heterogéneos están presentes en una fase distinta a la de los reactivos. En los procesos de catálisis heterogénea, el catalizador está presente generalmente en fase sólida y los reactivos en fase líquida o gas, por lo que la reacción catalítica ocurre en la interfase, es decir, en la superficie del catalizador. Por otra parte, los catalizadores homogéneos se encuentran en la misma fase que los reactivos.

El método de acción depende si es un proceso heterogéneo (proceso ocurre en la interfase del catalizador) o si es un proceso homogéneo (proceso ocurre por medio de la formación de compuestos intermediarios), lo cual entrega a cada mecanismo ciertas ventajas y desventajas comparativas.

La catálisis homogénea posee una alta actividad, además de permitir condiciones más suaves de reacción. Asimismo este tipo de reacciones permite la posibilidad de estudiar los mecanismos de reacción, para de este modo conocer las propiedades del catalizador.

Aunque una de las grandes ventajas de la catálisis heterogénea es la facilidad de separación entre el catalizador y la fase de reacción, la catálisis homogénea presenta una mejor selectividad de los productos (disminuyendo de esta forma los productos no deseados) [3]. No obstante esta desventaja, a lo largo de los años se han desarrollado diversos procesos industriales que involucran a catalizadores homogéneos.

En sus comienzos, la catálisis homogénea trabajó con catalizadores simples. Un ejemplo de ello es el catalizador de hidroformilación descubierto accidentalmente por Roelen en los años 30 ($\text{CoH}(\text{CO})_4$), al investigar la reacción de Fischer-Tropsch. Otro ejemplo, es el proceso de hidroformilación Ruhrchemie/Rhône-Poulenc, el cual utiliza un catalizador de rodio ($\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{TPPTS})_2$), donde el TPPTS es la sal sódica de un ligando trifenilfosfina trisulfonada. Este tipo de ligandos fosfina permite operar en condiciones más suaves de presión y temperatura, obteniendo mejor selectividad que el anterior catalizador de cobalto. Posteriormente, Wilkinson y colaboradores descubrieron el catalizador $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, utilizado en la hidrogenación de alquenos.

Este descubrimiento supone un punto de inflexión en el desarrollo de la catálisis homogénea, dando gran auge a la investigación y desarrollo de nuevos catalizadores.

1.2 Hidrogenación.

Las reacciones de hidrogenación son aquellas en que uno o más hidrógenos se adicionan a sustratos insaturados. La hidrogenación de sustratos insaturados catalizada por metales de transición es de vital importancia en la industria agroquímica y farmacéutica, ya que permite la obtención de una gran variedad de compuestos que son utilizados en industrias tales como las de: medicamentos, fragancias, saborizantes y agroquímicos.

Si la fuente dadora de hidrógeno corresponde a una molécula que durante el curso de la reacción se deshidrogena, el proceso se denomina hidrogenación por transferencia de hidrógeno. Las especies donantes de hidrógeno más utilizadas en este tipo de procesos corresponden a alcoholes primarios y secundarios (de ellos el más usado el 2-propanol o *i*PrOH). También es posible usar el ácido fórmico (HCOOH) como fuente de hidrógeno. El 2-propanol y el ácido fórmico producen acetona y dióxido de carbono respectivamente durante el ciclo catalítico, productos que son estables, que no interfieren en la reacción y que son fácilmente removibles.

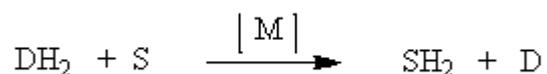


Figura 2. Esquema para la transferencia de hidrógeno.

El proceso de hidrogenación también puede realizarse con hidrógeno molecular (H_2), aunque debido al riesgo y mayor costo de trabajar con reactores que operan a alta presión y temperatura y se ha dado énfasis a la hidrogenación por transferencia de hidrógeno.

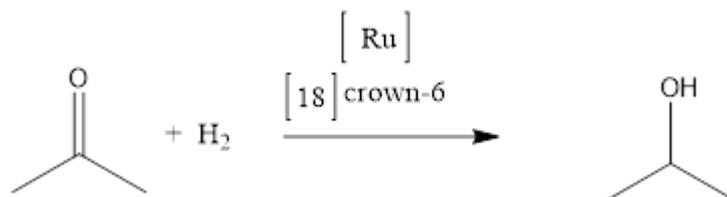


Figura 3. Ejemplo de hidrogenación de cetona llevada a cabo por Noyori.

La hidrogenación homogénea de carbonilos es una reacción que ha sido muy estudiada. Los complejos de rodio y rutenio fueron los primeros en ser utilizados como catalizadores en esta reacción. Wilkinson y colaboradores demostraron que el complejo $RhHCl(PPh_3)_2$, preparado in situ por tratamiento del precursor $RhCl(PPh_3)_3$ con hidrógeno, es un catalizador adecuado para hidrogenar alquinos y alquenos terminales frente a alquenos internos [4], así como también es adecuado para la hidrogenación de carbonilos.

Los mecanismos por los que transcurren muchas reacciones de hidrogenación homogénea han sido estudiados en profundidad, por lo que se sabe que la reducción de un sustrato insaturado ocurre por la formación de un monohidruro metálico (M-H) o un dihidruro metálico (M-H₂). Backvall y colaboradores evidenciaron esta especie usando el catalizador $RuCl_2(PPh_3)_3$, el cual reacciona con 2-propanol en presencia de base (KOH).

La base asiste en la generación de la especie $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3$, pasando por la especie Ru-alcóxido (generada por la pérdida de HCl), para luego formar la especie Ru-H y acetona, a través de una β -eliminación (figura 4) [5,6].

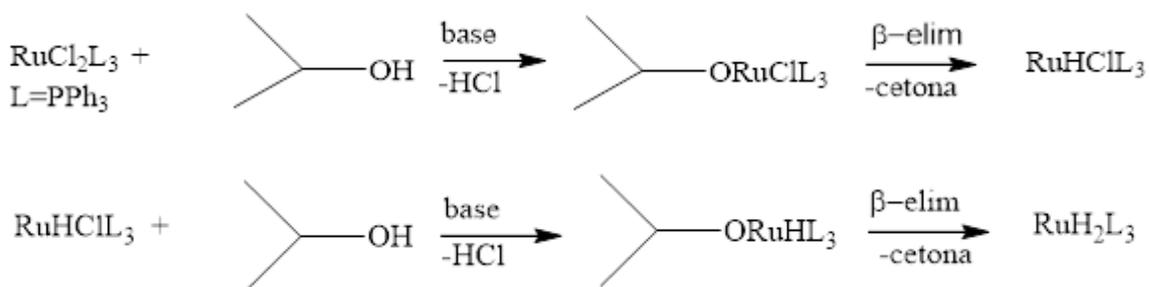


Figura 4. Formación especie catalíticamente activa $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3$

Los resultados obtenidos por Backvall apoyan la propuesta hecha por M. Esteruelas y colaboradores, al establecer que las reacciones transcurren con mayor velocidad en presencia de bases como NaOH, que además favorecen la generación de ligandos isopropóxido, los cuales por β -eliminación dan lugar a los hidruros catalíticamente activos, de acuerdo con la figura 5 [7]:

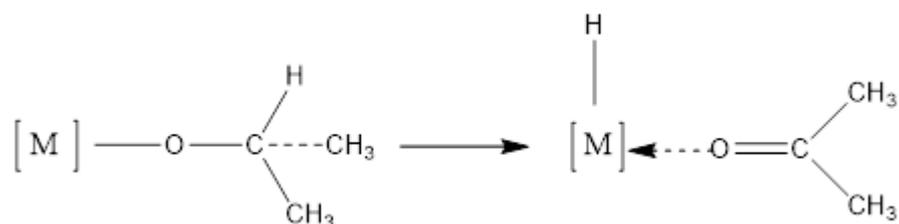


Figura 5. Formación de alcóxido que da lugar a β -eliminación para formar hidruro catalíticamente activo

Para la reacción de transferencia de hidrógeno de carbonilos, el mecanismo propuesto es la vía hidruro, la que a su vez puede dividirse en la vía mono y dihidruro. La ruta clásica involucra la formación de un alcóxido como intermediario. Esta ruta ha sido cuestionada, debido a que hay ciertos catalizadores que contienen tanto el hidruro metálico como un protón ácido. En este sentido Noyori realizó estudios para evaluar el rol que podían ejercer en la reacción de hidrogenación ligandos auxiliares como alcoholes y aminas (primarias y secundarias), que hasta entonces habían sido considerados como meros ligandos espectadores. Los resultados obtenidos por estos estudios llevaron a Noyori y colaboradores a formular el llamado “Mecanismo de catálisis bifuncional metal-ligando”, el cual consiste en que el ligando auxiliar (alcohol o amina) despolariza el enlace C=O del sustrato insaturado por la afinidad de éste con el protón ácido del ligando, promoviendo de este modo el ataque del hidruro al carbono del sustrato insaturado. Se estableció que los sistemas catalíticos con ligandos alcohol y/o amina eran más efectivos que sistemas catalíticos similares que no contaban con la presencia de estos ligandos (figura 6) [8,9].

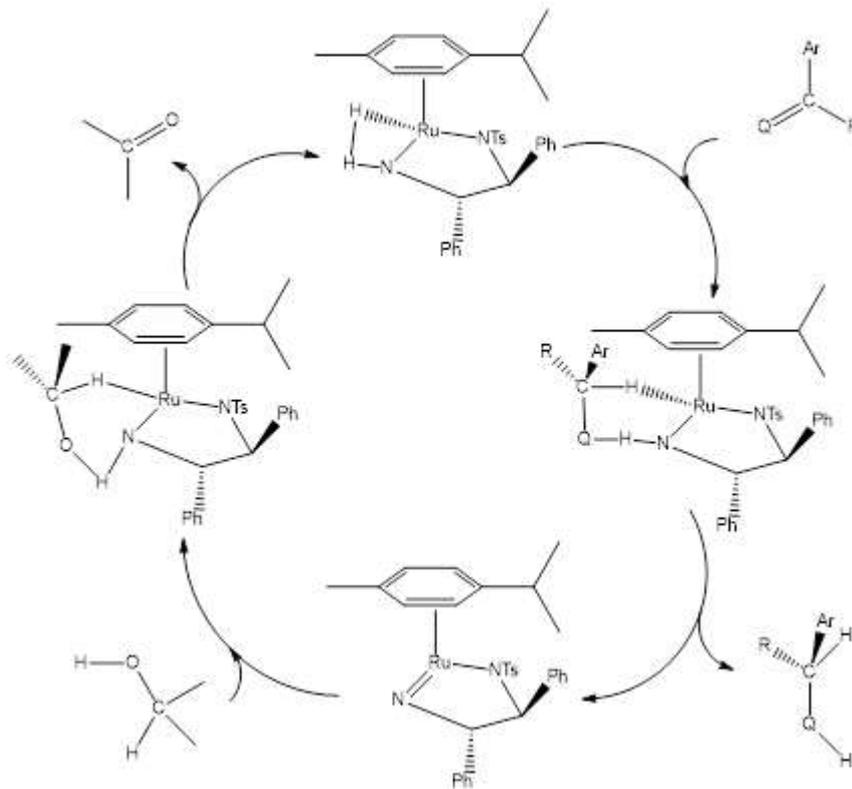


Figura 6. Catálisis bifuncional para hidrogenación de cetonas.

El mecanismo mostrado en la figura 7 es el mecanismo más aceptado para el proceso de hidrogenación por transferencia de hidrógeno. En este se observa en una primera etapa un mecanismo concertado de adición oxidante generando el hidruro metálico y acetona, la que es desplazada fácilmente de la esfera de coordinación del metal por el sustrato de interés. Posterior a esto, se produce una inserción migratoria, en donde el hidruro coordinado al metal migra al sustrato, mientras que se incorpora otro ion isopropóxido, que aporta otro hidruro al metal, el que por β -eliminación libera el sustrato ya reducido, regenerando de este modo la especie catalíticamente activa [10].

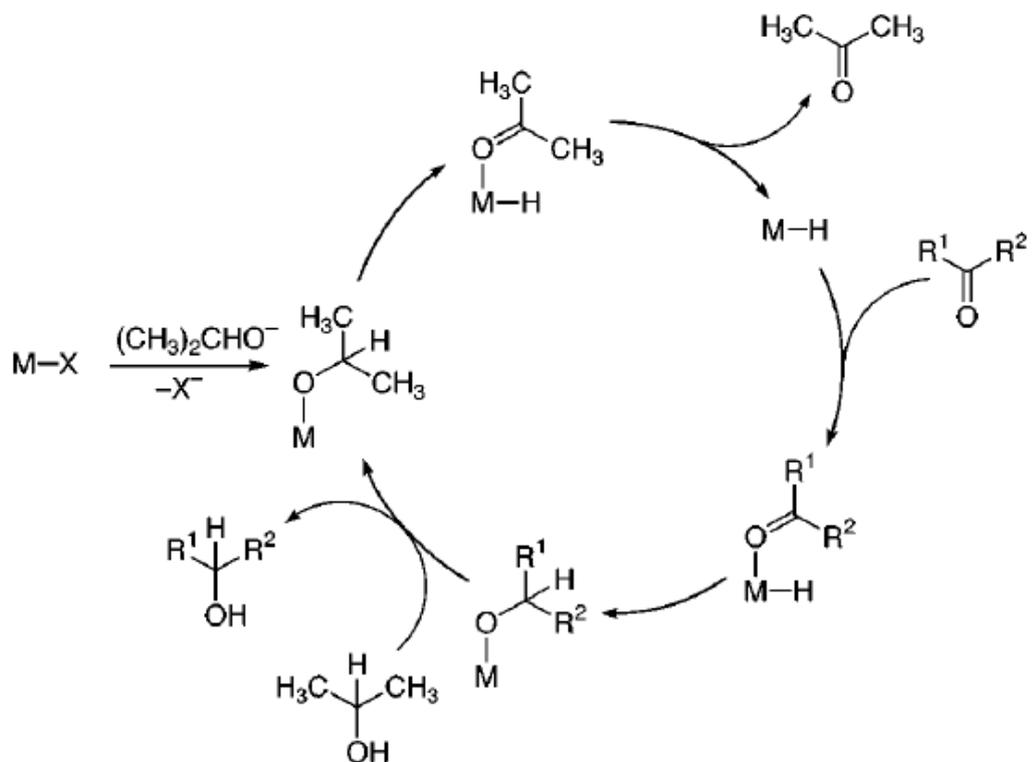


Figura 7. Ciclo catalítico propuesto para la hidrogenación de cetonas mediante transferencia de hidrógeno por isopropanol.

En el mecanismo de la reacción de transferencia de hidrógeno vía hidruro se observa que para los catalizadores que siguen la vía dihidruro, tanto los enlaces C-H como el O-H provenientes de la fuente de hidrógeno (2-propanol o ácido fórmico) son equivalentes después de ser transferidos al metal para formar el dihidruro. Por ende, ninguno de los dos hidrógenos puede ser identificado en el sustrato. Por otra parte, en la vía monohidruro es posible distinguir entre ambos hidrógenos provenientes de la fuente de hidrógeno luego de ser transferidos.

Esto se debe a que sólo el hidrógeno C-H se une al metal para formar el hidruro (que luego se une al carbono carbonílico del sustrato), mientras que el hidrógeno O-H (que luego se une al oxígeno carbonílico del sustrato) permanece como tal durante todo el proceso. En el mecanismo monohidruro se pueden observar dos vías posibles de reacción: una de esfera interna y otra de esfera externa. Para el mecanismo de esfera interna, la formación del monohidruro metálico desde la fuente de hidrógeno involucra la formación de un alcóxido con el metal de transición, seguido de una β -eliminación para formar la especie M-H [11,12].



Figura 8. Mecanismo monohidruro que procede por esfera interna.

Si no hay coordinación del alcohol al metal, el mecanismo que la reacción sigue es el de esfera externa. En este caso la transferencia de hidrógeno ocurre de manera concertada o a través de dos pasos discretos, en donde la protonación del sustrato precede la transferencia de hidrógeno.

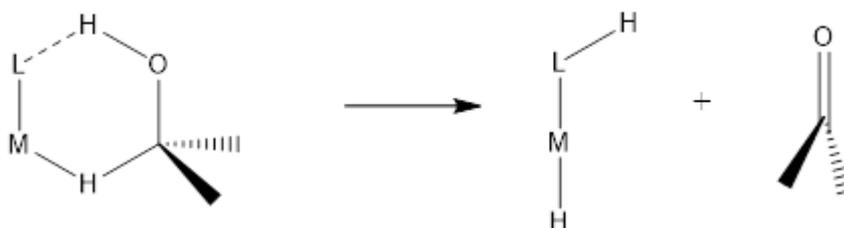


Figura 9. Mecanismo monohidruro que procede por esfera externa.

Blackmond y colaboradores utilizaron un catalizador de rodio con ligando diamino para la hidrogenación de iminas, usando como fuente de hidrógeno ácido fórmico y como co-catalizador trietilamina (Et_3N) (figura 10) [13].

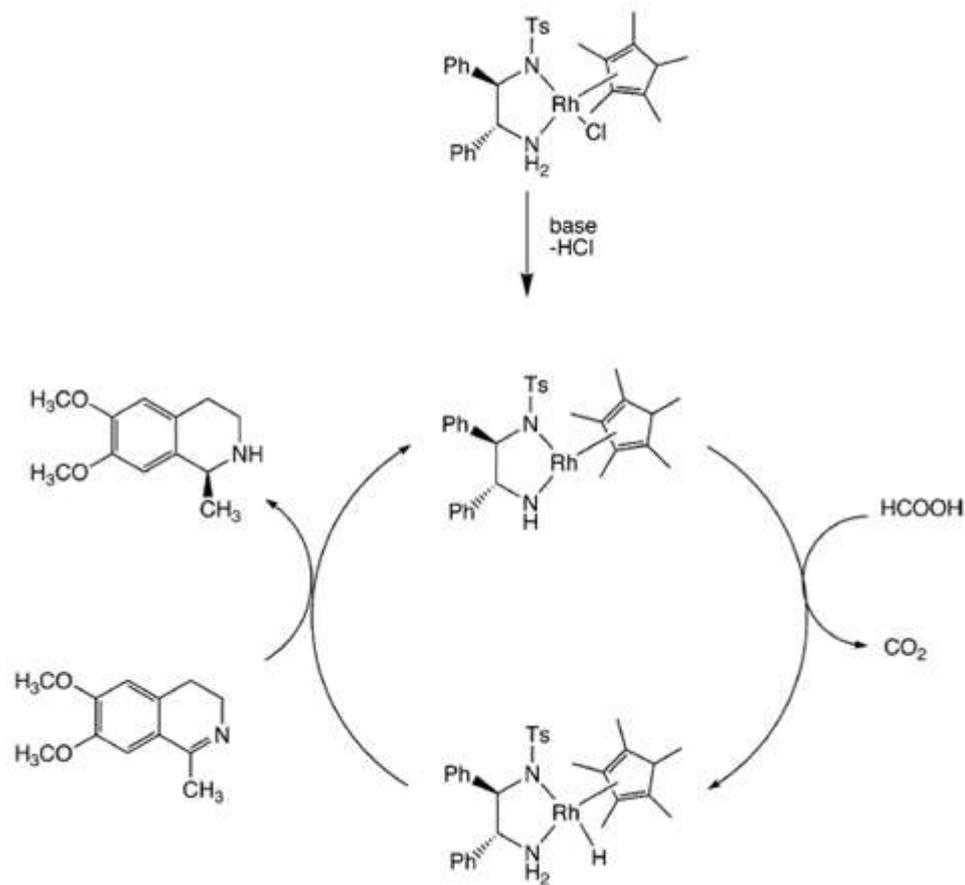


Figura 10. Reacción por transferencia de hidrógeno utilizando HCOOH/Et₃N.

La reducción catalítica de cetonas a los alcoholes correspondientes es una reacción importante en la química orgánica, y usualmente es catalizada por complejos de metales preciosos (Rh, Ir, Ru).

Debido a la toxicidad de los metales preciosos, éstos deben ser completamente removidos del alcohol que se obtiene como producto.

Cuando se utiliza hierro, no es necesario removerlo por completo, dado que es un metal esencial para la vida y el producto de la reacción catalítica puede contener trazas de éste metal, ya que es de baja toxicidad.

Hasta hace algún tiempo el hierro era visto como un metal de baja actividad para ser usado en catálisis. Esta opinión ha cambiado recientemente, gracias al complejo de hierro (II) desarrollado por parte de Casey y Guan, el que fue utilizado para la hidrogenación de cetonas y aldehídos en condiciones suaves de presión y temperatura (25°C, 3 atm de H₂), alcanzando sobre un 83% de conversión a las 20 horas y obteniendo resultados similares para la hidrogenación por transferencia de hidrógeno (87% de conversión en 16 horas) [14]. En 2006 Beller y colaboradores reportaron la síntesis de complejos de hierro (II) con ligandos trifenilfosfina para la hidrogenación por transferencia de hidrógeno de cetonas con isopropanol como fuente de hidrógeno, alcanzando resultados entre 63-99% (en presencia de base, 100°C) [15]. Por otra parte, Morris y colaboradores reportaron conversiones cercanas al 90% tras 40 minutos de reacción con complejos de hierro (II) conteniendo ligandos del tipo diamino difosfina [16].

En esta tesis se estudió la hidrogenación por transferencia de hidrógeno de acetofenona usando catalizadores de hierro (II), los cuales contienen ligandos hemilábiles fósforo-nitrógeno (P-N): N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1), N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2). Este tipo de ligandos han generado en el último tiempo un gran interés en aplicaciones catalíticas homogéneas debido a las propiedades que poseen, ya que, combinan al mismo tiempo las propiedades de un átomo σ -dador y π -aceptor (átomo de fósforo) y de un átomo σ -dador (átomo de nitrógeno). En estos ligandos la capacidad π -aceptor del fósforo le permite estabilizar centros metálicos en estados de oxidación bajos, mientras que la capacidad σ -dador del nitrógeno debería estabilizar estados de oxidación más altos, haciendo que el metal sea más susceptible a una adición oxidativa.

Estas propiedades del fósforo y nitrógeno influirán en la forma en que se coordinará el ligando sobre el centro metálico (mono o polidentado, cis-trans), y también tendrán efecto sobre las propiedades estéricas y electrónicas de los dos átomos dadores durante el proceso catalítico [17].

1.3 Ligandos fósforo-nitrógeno (P-N)

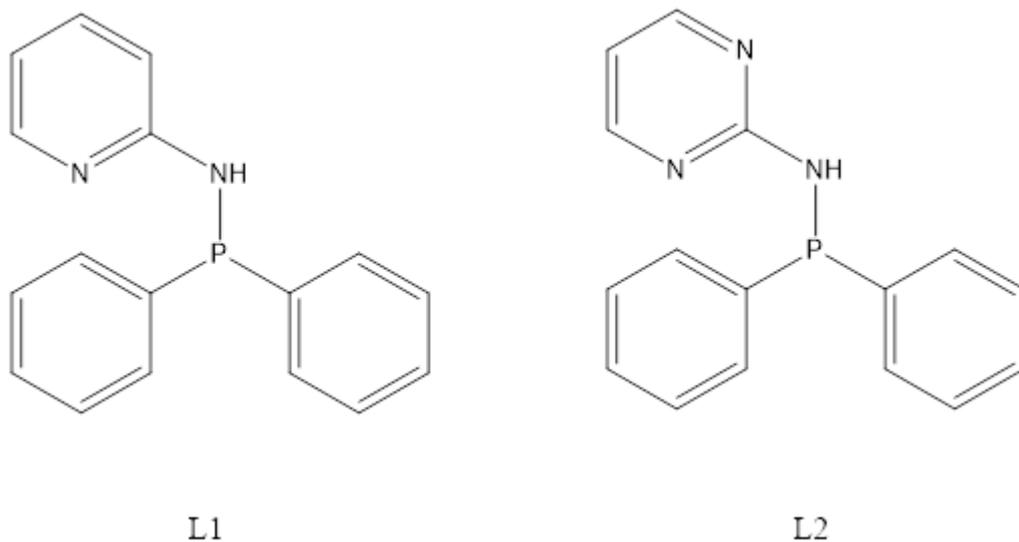


Figura 11. Ligandos P-N: N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1), N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2).

En la figura 11 se muestran los ligandos que fueron sintetizados y caracterizados en esta tesis. A partir de estos ligandos se sintetizaron los complejos respectivos de hierro (II) para la hidrogenación de acetofenona, utilizando la reacción de transferencia de hidrógeno.

1.4 Estabilidad y Actividad.

Un buen catalizador se caracteriza por tener elevada estabilidad, actividad y selectividad. La *estabilidad* de un catalizador es una medida de su capacidad para convertir reactivos en productos y se expresa por la cantidad de moles de productos obtenidos por moles de catalizador o *turnover number* (TON).

$$TON = \frac{\text{n}^\circ \text{ de moles obtenidos de producto}}{\text{n}^\circ \text{ de moles de catalizador}}$$

La actividad de un catalizador tiene que ver con la velocidad en que los reactivos se transforman en productos, y se mide a través del *turnover frequency* (TOF), que es el cociente de la cantidad de moles de productos obtenidos por unidad de tiempo y moles de catalizador [2]

$$TOF = \frac{\text{n}^\circ \text{ de moles obtenidos producto}}{\text{tiempo} \times \text{n}^\circ \text{ de moles catalizador}}$$

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

2.1 Hipótesis.

Los complejos metálicos de hierro (II) serán catalizadores activos en las reacciones de hidrogenación. La actividad de estos complejos metálicos se favorece por la presencia de ligandos fósforo-nitrógeno (P-N), debido a sus efectos dadores sobre el metal.

2.2 Objetivos generales.

-Sintetizar y caracterizar complejos de hierro (II), que contengan ligandos mixtos P-N, para ser estudiados como catalizadores en la reacción de hidrogenación de acetofenona.

2.3 Objetivos específicos.

- Síntesis y caracterización de ligandos mixtos fósforo-nitrógeno (P-N).
- Síntesis y caracterización de complejos metálicos de hierro (II), conteniendo ligandos fósforo-nitrógeno (P-N).
- Realizar un estudio comparativo de la conducta catalítica de complejos de hierro (II) con ligandos fósforo-nitrógeno en la reacción de hidrogenación de acetofenona.

3. MATERIALES Y MÉTODOS.

3.1 Materiales.

3.1.1 Solventes y reactivos.

Todos los disolventes fueron adquiridos comercialmente en Merck. Los disolventes fueron purificados y secados previo a su uso siguiendo procedimientos descritos en literatura [18].

Los reactivos 2-aminopirimidina, 2-aminopiridina, clorodifenilfosfina, trietilamina, cloruro de hierro (II), metil cinamato y acetofenona, fueron obtenidos desde Sigma-Aldrich y utilizados sin purificar.

3.1.2 Equipos.

Los análisis de resonancia magnética nuclear de ^1H -RMN y ^{31}P -RMN fueron registrados a temperatura ambiente en un espectrómetro Bruker Avance de 300 MHz perteneciente a la Universidad de Chile. El procesamiento de los datos fue realizado mediante el software MestReNova 6.02[©].

Los análisis de espectroscopía infrarroja fueron medidos en pastilla de KBr en un equipo FT-IR Spectrometer Spectrum Two en la Universidad de Chile. El procesamiento de los datos fue realizado mediante el software ACDLAB Pro v6.0.

Los análisis elementales fueron realizados en el Instituto de Investigación Química (IIQ) del CSIC en Sevilla, utilizando un equipo LECO TruSpec HCN Elemental Analyzer.

La determinación de susceptibilidad magnética de los complejos fue realizada utilizando una balanza de susceptibilidad magnética Johnson-Matthey Gas Processing Technology.

El análisis de los productos de las reacciones catalíticas se realizó en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer, modelo Clarus 580 GC, con detector FID, utilizando una columna capilar Elite-5, de dimensiones: 30mx0.32mmx1.0µm.

Las reacciones catalíticas fueron realizadas en un balón de dos bocas con un sistema de reflujo bajo atmósfera de N₂, utilizando una manta calefactora y agitación magnética.

3.2 Métodos.

3.2.1 Síntesis de ligandos P-N.

Los ligandos P-N fueron sintetizados según métodos reportados por nuestro grupo en literatura [19], con modificaciones de ellos. Todos los compuestos fueron sintetizados con la técnica Schlenck.

Los ligandos propuestos fueron caracterizados mediante resonancia magnética nuclear (¹H-RMN y ³¹P-RMN), espectroscopía infrarroja y análisis elemental.

3.2.1.1 Síntesis de N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1).

En un tubo Schlenck se adicionó 2-aminopiridina (2 g, 21.25 mmol) en THF (20 mL) y se agitó por unos minutos hasta lograr una solución homogénea. Sobre esta solución se adicionó trietilamina (5.89 mL, 42.5 mmol) y se agitó durante unos minutos. Esta solución fue enfriada a fin de alcanzar los 0°C y luego se procedió a agregar clorodifenilfosfina (3.93 mL, 21.25 mmol) bajo agitación y gota a gota por 5 horas. Una vez terminada la adición de clorodifenilfosfina la solución resultante fue calentada a reflujo durante 2 horas. Al finalizar esta reacción se separó por filtración el producto (en solución) de un precipitado de color blanco correspondiente al clorhidrato de trietilamina., y a continuación el solvente remanente en el producto se evaporó. El aceite resultante fue precipitado con dietiléter (Et₂O) y lavado con este mismo solvente (4 x 15 mL). El producto obtenido fue secado a vacío durante 8 horas para ser caracterizado posteriormente (figura 12).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δppm): 8.38 (d, Ha, 1H); 7.39-7.28 (m, Hb, PPh₂, 11H); 6.63 (dd, Hc, 1H); 6.97 (d, Hd, 1H); 5.28 (d, NH, 1H). **³¹P-RMN** (300 MHz, CDCl₃, δ ppm) 25.72 (s, 1P). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3442, 1574 (NH); 3122-3051, 695 (CH); 1308 (C-N); 920 (P-N). **Rendimiento:** 38.9%.

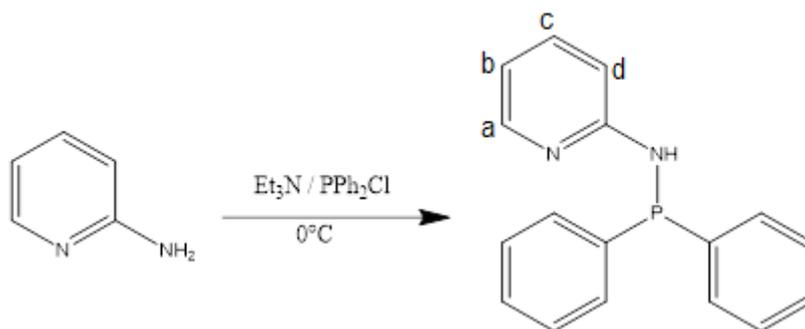


Figura 12. Esquema de síntesis para de N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1).

3.2.1.2 Síntesis de N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2).

En un tubo Schlenk se adicionó 2-aminopirimidina (2 g, 21.03 mmol) en THF (20 mL) y se agitó por unos minutos hasta lograr una solución homogénea. Luego sobre esta solución se agregó trietilamina (5.83 mL, 42.06 mmol) y se agitó durante unos minutos. Una vez formada esta solución, fue sumergida en hielo con la finalidad de alcanzar una temperatura de 0°C, a continuación se agregó gota a gota y bajo agitación clorodifenilfosfina (3.89 mL, 21.03 mmol) durante un 5 horas. Una vez terminada la adición de clorodifenilfosfina la solución resultante fue calentada a reflujo durante 2 horas. Al finalizar esta reacción se separó por filtración el producto (en solución) de un precipitado de color blanco correspondiente al clorhidrato de trietilamina., y a continuación el solvente remanente en el producto se evaporó El aceite resultante fue precipitado con dietiléter (Et₂O) y lavado con este mismo solvente (4 x 15 mL). El producto resultante fue secado a vacío durante 8 horas para ser caracterizado posteriormente (figura 13).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δppm): 8.14 (d, Ha, 2H); 6.54 (t, Hb, 1H); 7.42-7.28 (m, PPh₂, 10H); 6.28 (d, NH, 1H). ³¹P RMN (300 MHz, CDCl₃, δppm) 25.77 (s, 1P). IR (KBr, cm⁻¹). 3436, 1581 (NH); 3151-3051, 694 (CH); 1344 (C-N); 804 (P-N) **Rendimiento** 38.5%.

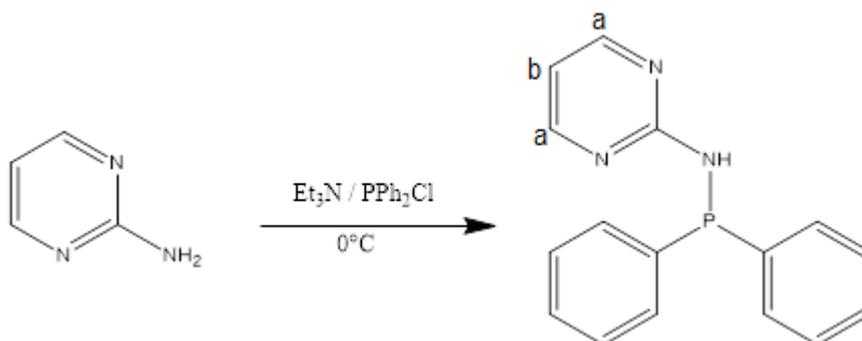


Figura 13. Esquema de síntesis para N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2).

3.2.2 Síntesis de complejos de Fe (II) con ligandos P-N.

Los complejos de esta tesis fueron sintetizados utilizando la técnica Schlenk y caracterizados por espectroscopia infrarrojo (IR), análisis elemental (AE), GC-MS.

3.2.2.1 Síntesis de Fe(N-(difenilfosfino) piridin-2-amina)₂Cl₂ (C1).

El cloruro de hierro (II) fue disuelto en 30 mL de etanol (0.2 g, 1.58 mmol), y la solución se calentó a reflujo con agitación por unos minutos. Luego se adicionó el ligando (N-(difenilfosfino) piridin-2-amina) (L1) (0.878 g, 3.56 mmol) sobre esta solución y se mantuvo el calentamiento a reflujo por 2 horas. Como resultado se obtuvo un precipitado de color rojo, el cual fue filtrado y lavado con dietiléter (4 x 15 mL). Finalmente, el producto que es de color rojo fue secado a vacío para ser caracterizado (figura 14).

IR (KBr, cm⁻¹) 3419, 1613 (NH); 3124-3056, 700 (CH); 1385 (C-N); 908 (P-N).

AE C₃₄H₃₀Cl₂N₄P₂Fe Calculado (experimental): C: 59.76 (55.25); H: 4.43 (4.24); N: 8.20 (7.32). **Rendimiento:** 59.5%. **μ_{eff} (experimental):** 4.89MB (3.77MB).

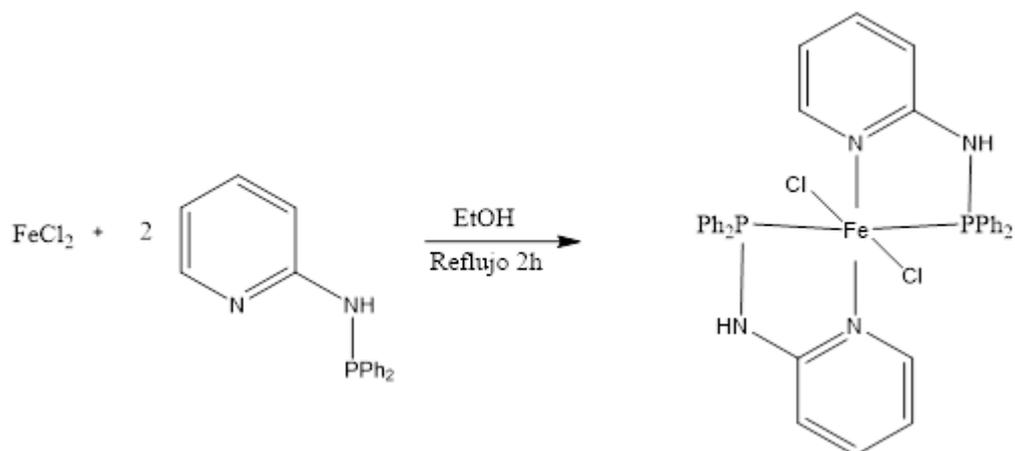


Figura 14. Esquema de síntesis $\text{Fe}(\text{N}(\text{-difenilfosfino) piridin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (**C1**).

3.2.2.2 Síntesis de $\text{Fe}(\text{N}(\text{-difenilfosfino) pirimidin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (**C2**).

El cloruro de hierro (II) fue disuelto en 30 mL de etanol (0.2 g, 1.58 mmol), y la solución obtenida se calentó a reflujo durante unos minutos. Luego se adicionó el ligando (N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina) (L2) (0.881 g, 3.56 mmol) sobre la solución y se mantuvo el calentamiento a reflujo por 12 horas. Como resultado se obtuvo un precipitado de color amarillo, el cual fue filtrado y lavado con dietiléter (4 x 15 mL). El producto que es de color amarillo fue secado a vacío para ser caracterizado (figura 15).

IR (KBr, cm^{-1}). 3430, 1591 (NH); 3135-3051, 693 (CH); 1385 (C-N); 928 (P-N)
AE $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{P}_2\text{Fe}$ **Calculado (experimental):** C: 56.08 (56.08); H: 4.12 (4.15); N: 12.26 (12.18). **Rendimiento:** 57.8%. μ_{eff} **(experimental):** 4.89MB (4.38MB).

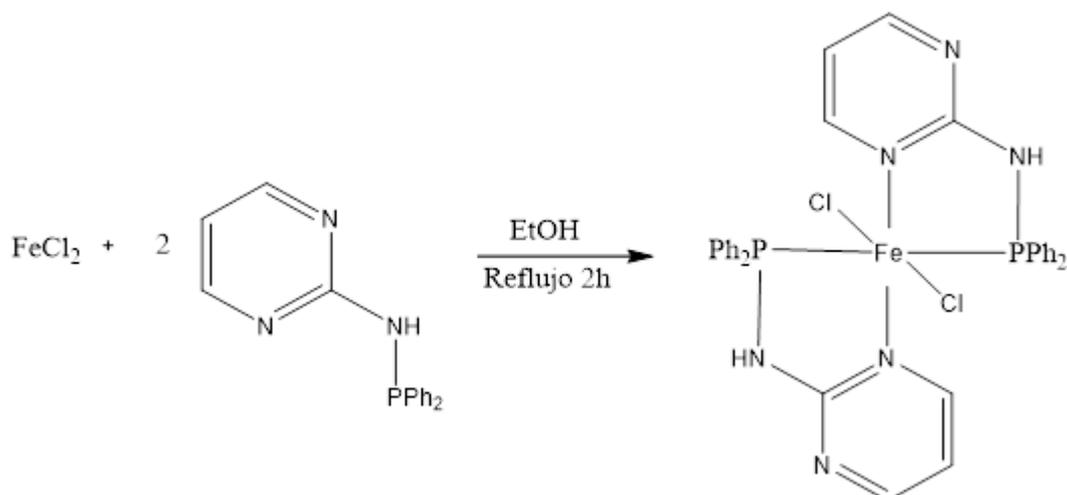


Figura 15. Esquema de síntesis $\text{Fe}(\text{N}(\text{-}(\text{difenilfosfino}) \text{pirimidin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ (C2).

3.2.3 Reacciones catalíticas para reacción de transferencia de hidrógeno (TH).

Las reacciones catalíticas fueron realizadas con algunas modificaciones a las condiciones utilizadas por nuestro grupo [4, 20]. Se realizó la transferencia de hidrógeno utilizando acetofenona como sustrato (ya que este es el sustrato más utilizado en las reacciones de ensayo de hidrogenación por transferencia de hidrógeno), isopropanol como solvente y fuente de hidrógeno, hidróxido de sodio como base y co-catalizador. Para esta reacción se estudiaron las distintas relaciones base/catalizador de 25/1 y 50/1 en una relación sustrato/catalizador de 100/1 a fin de optimizar el proceso.

En un balón de dos bocas acoplado con un sistema de reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno se agregó el potencial catalizador junto con el solvente. Una vez hecho esto el sistema fue calentado a reflujo durante unos 10 minutos y a continuación se agregó el sustrato, se calentó a reflujo por diez minutos más, para finalmente adicionar la base (NaOH/isopropanol) marcando el tiempo cero de acuerdo a lo realizado por Aranda [4].

Además de este primer estudio catalítico de optimización, se llevaron a cabo estudios catalíticos adicionales en los que se utilizaron las siguientes condiciones variando el solvente de la reacción (2-propanol o acetonitrilo) y la base utilizada (NaOH o Et₃N).

Condición A: solvente= 2-propanol; NaOH/[Fe]= 25/1; T= 85°C.

Condición B: solvente= acetonitrilo; HCOOH; T= 85°C.

Condición C: solvente= acetonitrilo; HCOOH, Et₃N/[Fe]= 25/1; T= 85°C

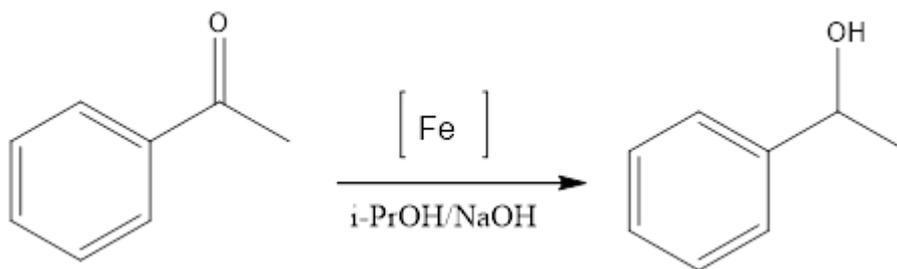


Figura 16. Esquema para la reacción de transferencia de hidrógeno de Acetofenona catalizada por complejos de hierro (II) con ligandos P-N.

La figura 17 resume el esquema a seguir en la reducción catalítica de acetofenona usando: A) 2-propanol en presencia de NaOH, B) HCOOH en ausencia de base y C) HCOOH en presencia de Et₃N.

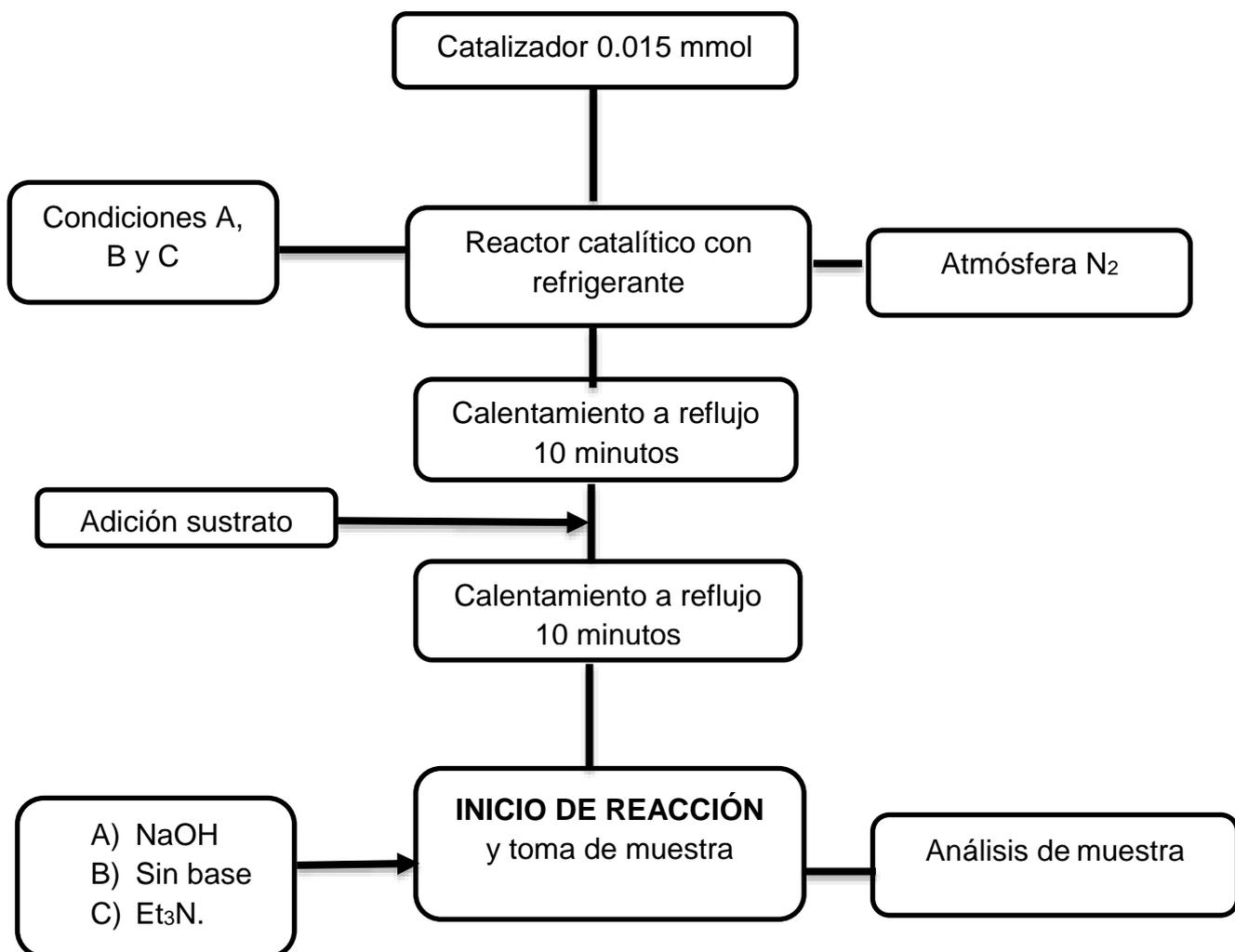


Figura 17. Esquema de la metodología utilizada en las reacciones de transferencia de hidrógeno hacia acetofenona.

El monitoreo de la reacción catalítica se realizó usando un equipo GC-FID en las condiciones descritas en la tabla 1. Por otra parte, en la tabla 2 se muestran los tiempos de retención de sustrato, producto y solvente en minutos.

Tabla 1. Condiciones cromatográficas para monitorear el avance de la reacción.

Sustrato	Acetofenona
Gas Carrier	Nitrógeno
Presión de Gas	3 psi
Detector	FID
Temperatura inyector	250°C
Temperatura inicial	60°C
Temperatura final	240°C
Rampa	15°C/min
Tiempo corrida	30 minutos

Tabla 2. Tiempos de retención de producto, sustrato y solvente en la reacción de transferencia de hidrógeno hacia acetofenona.

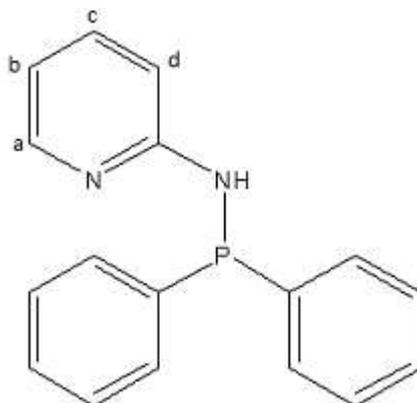
Especie	Tiempo de retención (min)
Acetofenona	16.6
1-feniletanol	16.4
2-propanol	7.1
Ácido fórmico	6.6
Acetonitrilo	6.8

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Resonancia Magnética Nuclear ^1H -RMN y ^{31}P -RMN.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) y de fósforo (^{31}P -RMN) de los ligandos, son consistentes con las estructuras propuestas. Por ejemplo para el ligando N-(difenilfosfino) piridin-2-amina -L1- el espectro de resonancia magnética nuclear de fósforo muestra la señal característica de fosforo en 25.72 ppm.

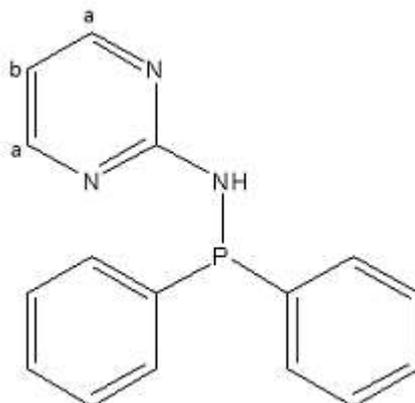
En el espectro de resonancia magnética nuclear de protones se observa la presencia de un multiplete situado en 7.20 ppm, que corresponde a los protones provenientes de la difosfina. A campo más bajo se observa un doblete que corresponde al protón H_a (8.38 ppm), lo que se explica por su cercanía al nitrógeno piridinico. En 6.63 ppm se observa un doblete de doblete correspondiente al protón H_c . La señal del protón correspondiente a la amina (N-H) es un doblete con un desplazamiento de 5.28 pm.



L1

Para el ligando N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina –L2- el espectro de resonancia magnética nuclear de fósforo muestra la señal característica de fósforo en 25.77 ppm.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protones se observa en 7.28 ppm un multiplete, correspondiente a los protones de la difosfina. La señal del protón del grupo amino (N-H) para L2 corresponde a un doblete que aparece en 6.28 ppm. La señal ubicada a bajo campo (8.14 ppm) corresponde a un doblete que integra para los dos protones equivalentes H_a, que son los protones más desapantallados dada su cercanía a los nitrógenos pirimidínicos, mientras que el triplete observado en 6.54 ppm corresponde a H_b.



L2

La asignación completa se puede ver en el apartado 3.2 METODO y en la sección 7 ANEXOS.

La caracterización de los complejos por medidas magnéticas indicó que ambos complejos resultaron ser paramagnéticos, cuyos valores de momento magnético efectivo calculados fueron de 3.77MB para C1 y 4.38 para C2, por lo cual no pudieron ser caracterizados por RMN.

4.2 Espectroscopía Infrarroja IR.

Los espectros infrarrojo (IR) obtenidos para los ligandos y complejos son consistentes con las estructuras propuestas, ya que estos espectros presentan las señales características de los grupos que podemos encontrar en cada ligando y complejo. Las señales más importantes que comparten estas especies son el “stretching” y “bending” del enlace N-H el que se encuentra entre $3450-3300\text{ cm}^{-1}$ y $1580-1430\text{ cm}^{-1}$ respectivamente. El “stretching” C-H aromático se ubica entre 3150 y 3050 cm^{-1} , el “stretching” C-N entre 1412 y 1072 cm^{-1} , el “stretching” P-N entre 810 y 1107 cm^{-1} . Más detalles ver 3.2 METODO y 7 ANEXOS.

4.3 Análisis Elemental y GC-MS.

Los resultados obtenidos por la técnica de análisis elemental para el complejo C1 muestran variaciones de hasta un 10.7% entre el análisis calculado y el experimental (Δ nitrógeno: 10.7 %, Δ hidrogeno: 4.3% y Δ carbono: 7.55%). Después de comparar los resultados, tanto la muestra como la contra muestra poseen variaciones similares. El bajo contenido de nitrógeno y de carbono puede atribuirse a la presencia de dos moléculas de agua, lo que explicaría las variaciones tan significativas entre los valores calculados y los experimentales. Por otro lado, los resultados obtenidos por análisis elemental para el complejo C2 muestran variaciones muy pequeñas (Δ nitrógeno: 0,66 %, Δ hidrogeno: 0.72%) entre el valor calculado y el valor experimental.

También debe considerarse que el análisis elemental de compuestos organometálicos no es siempre concluyente, debido a que estos compuestos son difíciles de quemar, por lo que pueden producirse errores que interfieran con los resultados.

Los valores experimentales obtenidos por GC-MS para los iones moleculares de los complejos C1 y C2 concuerdan con los valores teóricos, por lo que hay una buena concordancia entre la estructura propuesta y los productos obtenidos. Los análisis realizados permiten concluir que la síntesis de los compuestos C1 y C2 propuestos fue realizada exitosamente.

En la tabla 3 se observan los resultados obtenidos mediante espectrometría de masas para los dos complejos sintetizados.

Tabla 3. Resultados obtenidos por GC-MS para los complejos de hierro (II).

Especie	Complejo	Teórico	Experimental
C ₃₄ H ₂₉ N ₄ P ₂ Fe	C1 [M-HCl ₂] ⁺	611.1212	611.1206
C ₃₂ H ₂₈ ClN ₆ P ₂ Fe	C2 [M-Cl] ⁺	649.0884	649.0876

4.4 Resultados Catalíticos.

Los complejos de hierro (II) que contienen los ligandos P-N sintetizados en esta tesis fueron estudiados como potenciales catalizadores en la reacción de hidrogenación de acetofenona, mostrando buenas conversiones. A continuación se muestran los resultados obtenidos

4.4.1 Estudio catalítico para evaluar la influencia de la concentración de base en la reacción de hidrogenación de acetofenona mediante transferencia de hidrógeno, utilizando isopropanol como solvente y fuente de hidrógeno e hidróxido de sodio como base, en relaciones base/catalizador de 25/1 y 50/1.

La reacción de transferencia de hidrógeno entre la acetofenona y el isopropanol es la que se utiliza en esta tesis con objeto de estudiar la actividad catalítica de los complejos de hierro (II) sintetizados.

En la tabla 4 se observan los resultados catalíticos obtenidos para ambos complejos usando hidróxido de sodio como base en una relación base/catalizador de 25/1 y una relación sustrato/catalizador de 100/1.

Complejo	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas
C1	6	10.2	14.4	21.2
C2	5.3	9.6	14.3	18

Tabla 4. Porcentajes de conversión de la reacción de transferencia de hidrógeno de acetofenona, relación sustrato/catalizador 100/1 y base/catalizador 25/1

Los resultados muestran que los complejos presentan prácticamente la misma conversión a las 4 horas de reacción, y esto puede ser debido a que las estructuras de los ligandos L1 y L2 son muy similares entre sí, variando solamente en la presencia de un átomo de nitrógeno extra en el caso de la pirimidina (L2), comparado con el anillo piridinico del ligando L1. Además ambos complejos poseen un protón ácido (-NH-) lo que podría explicar la coordinación del sustrato y el isopropanol a la esfera de coordinación del metal, en lo que vendría siendo un mecanismo de catálisis bifuncional. En la figura 18 se observa el avance de esta reacción de hidrogenación.

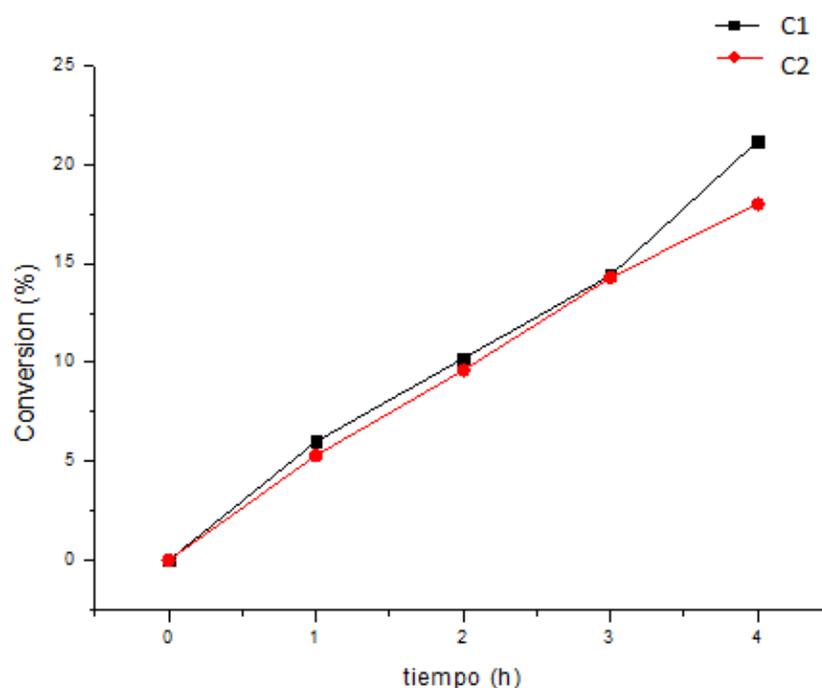


Figura 18. Avance de la reacción de hidrogenación de acetofenona para la relación base/catalizador de 25/1.

Para optimizar la reacción, se realizaron pruebas catalíticas con objeto de estudiar el efecto de la base sobre la reacción catalítica.

Se estudió la relación base/catalizador de 50/1 con una relación sustrato/catalizador de 100/1. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Complejo	1 hora	2 horas	3 horas	4 horas
C1	3	5.8	7.4	10.5
C2	2.8	4.9	7.4	10

Tabla 5. Porcentajes de conversión de la reacción de transferencia de hidrógeno de acetofenona, relación sustrato/catalizador 100/1 y base/catalizador 50/1.

En la figura 19 se observa que el avance de la reacción para la relación base/catalizador de 50/1 es menor que el observado para la relación base/catalizador de 25/1. A mayor concentración de la base se observa un efecto negativo en la conversión al producto deseado. Esto podría deberse a que la base podría estar neutralizando el protón ácido presente en el grupo amino $-NH-$ en ambos complejos, inhibiendo de este modo el efecto catalizador de estos protones con la consiguiente disminución en la conversión de acetofenona a 1-feniletanol. Por lo tanto, se prefiere seguir los estudios posteriores en una relación base/catalizador de 25/1.

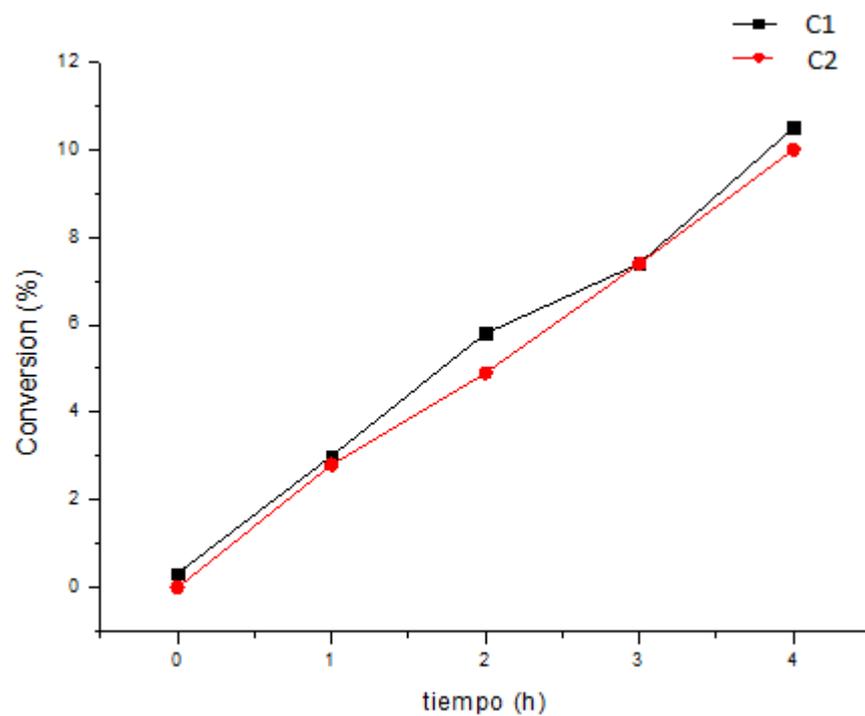


Figura 19. Avance de la reacción de hidrogenación de acetofenona para la relación base/catalizador de 50/1.

4.4.2 Estudio en el tiempo de la actividad catalítica de los complejos C1 y C2 que contienen ligandos P-N, N-(difenilfosfino) piridin-2-amina (L1) y N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2), en la reacción de hidrogenación de acetofenona usando isopropanol como solvente y fuente de hidrógeno, con NaOH como co-catalizador. (condición A).

Los resultados para la reacción de hidrogenación de acetofenona por transferencia de hidrógeno utilizando isopropanol se muestran en la figura 20 y tabla 6, donde es posible observar una alta conversión a las 24 horas de reacción, siendo el complejo C1 el que alcanza una mayor conversión (74%) y el complejo C2 el que alcanza una menor conversión durante este tiempo de reacción (68%).

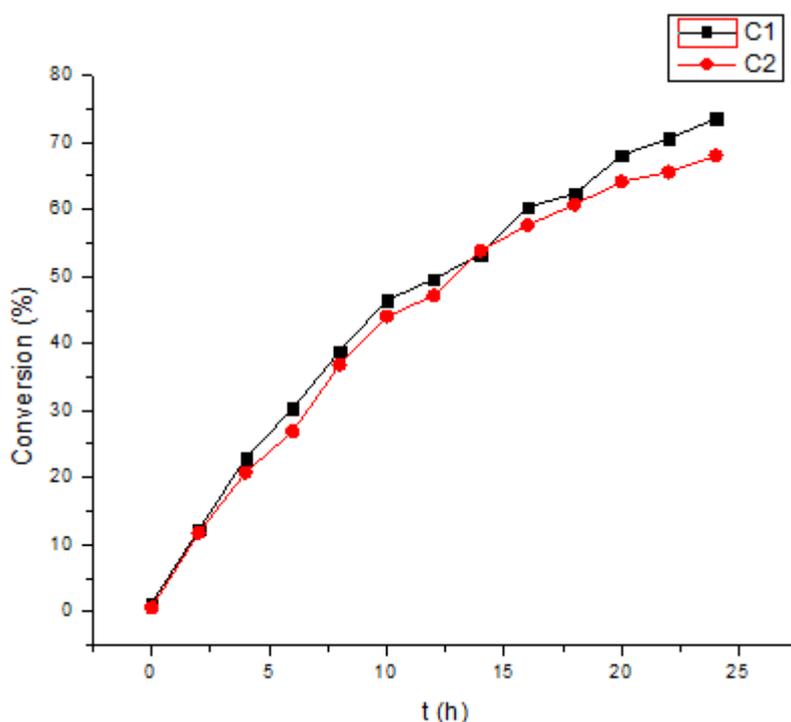


Figura 20. Gráfico de conversión vs tiempo para la reacción de hidrogenación de acetofenona con isopropanol como fuente dadora de hidrógeno.

Tabla 6. Hidrogenación de acetofenona catalizada por complejos de hierro (II).

Entrada	Tiempo (horas)	Complejo	Conversión máxima %	TON	TOF(h ⁻¹)
1	24	C1	74	104	5
2	24	C2	68	90	4

La utilidad de los ligandos hemilábiles fósforo-nitrógeno radica en que combinan las propiedades de ambos heteroátomos, favoreciendo una unión selectiva a los iones metálicos (blandos o duros) de acuerdo a la dureza de Pearson [21]. Esto se refleja en que el extremo más blando del ligando fosforo-nitrógeno (P-N) se coordina débilmente al centro metálico que es más duro, para de este modo crear una vacante coordinativa cuando sea requerida, por ejemplo para la formación de la especie que da inicio al ciclo catalítico (hidruro o dihidruro) o para la coordinación del sustrato a hidrogenar. Las fosfinoaminopiridinas que contienen en su esqueleto P-N-C-N pueden actuar como ligandos bidentados [14].

De los resultados obtenidos utilizando isopropanol con hidróxido de sodio como co-catalizador, es posible concluir que ambos catalizadores son activos para la hidrogenación de acetofenona, considerando que el hierro muestra baja actividad en reacciones catalíticas de hidrogenación. También es posible observar que ambos catalizadores se comportan de manera similar y no se observan mayores diferencias en su actividad catalítica, debido al efecto dador de piridina y pirimidina.

4.4.3 Estudio de la influencia de ácido fórmico en la reacción de hidrogenación de acetofenona (condición B).

A fin de estudiar la actividad catalítica de los complejos de hierro (II) en ausencia de base, se realizó este estudio utilizando HCOOH como fuente dadora de hidrógeno y acetonitrilo como solvente.

Los resultados obtenidos de este estudio muestran que a las 6 horas de reacción ninguno de los complejos mostró conversión alguna a 1-feniletanol. Esto podría deberse a que el catalizador no es capaz de activar el ácido fórmico para lograr formar un hidruro de hierro, el cual es considerado la especie catalítica de la reacción.

Esto va de acuerdo con los estudios realizados por Backvall [5] y Esteruelas [6], ya que, el rol de la base en el ciclo catalítico es vital tanto como para asistir la generación de la especie hidruro (generada por la pérdida de HCl por parte del complejo) catalíticamente activa.

4.4.4 Estudio de la influencia de HCOOH como fuente de hidrógeno y Et₃N como co-catalizador en la hidrogenación de acetofenona al usar el complejo C1 y C2 (condición C)

Posteriormente se evaluó la actividad catalítica de los complejos sintetizados en una relación sustrato/catalizador de 100/1 en presencia de base (triethylamina), en una relación base/catalizador de 25/1, con ácido fórmico como fuente dadora de hidrógeno.

En este estudio se utilizó la relación base/catalizador de 25/1 para que las condiciones empleadas fueran similares a las utilizadas con isopropanol como solvente y fuente de hidrógeno e hidróxido de sodio como base. Debido a esto la relación ácido fórmico/triethylamina (**F/T**) obtenida fue de 150/1, muy alejada de la habitualmente reportada que es (F/T) de 5/2 y se observó que a las 6 horas de reacción ninguno de los dos complejos es catalíticamente activo para la hidrogenación de acetofenona bajo estas condiciones experimentales. Zhou y colaboradores también habían estudiado valores altos de la relación (F/T), lo que implica condiciones ácidas, para la hidrogenación de acetofenona empleando catalizadores de rutenio, hallando que mientras mayor sea la relación (F/T), mayor será el tiempo que tomará la reacción en mostrar conversiones adecuadas. Para la reacción que Zhou y su grupo realizaron, recién a las 48 horas se observó una conversión del 1%, y a las 60 horas había un 4% de conversión. Estos autores propusieron que el ácido fórmico puede ser descompuesto por el catalizador, produciendo CO₂ y H₂ durante la reacción, lo que conllevaría a una disminución en la relación (F/T) con el tiempo, dando de este modo inicio a la reacción.

Zhou también realizó otro estudio, el que consistía en utilizar menores relaciones (F/T), lo que significa que el medio de la reacción se vuelve más básico, y comprobaron que la velocidad de la reacción aumentó significativamente [22]. Por otra parte Gladiali y colaboradores proponen que hay ciertas restricciones en el uso de esta mezcla ácido fórmico/trietilamina; como el que existen complejos que sufren una rápida descomposición al ser disueltos en ácido fórmico, o que algunos complejos incluso pueden perder completamente su actividad catalítica, dado que el ácido probablemente estaría inhibiendo alguno de los pasos del proceso de la activación del complejo, aunque no entregan detalles con respecto al mecanismo que estaría inhibiendo la hidrogenación [23]. Todo lo expuesto anteriormente entrega una posible explicación a la nula conversión que mostraron los dos complejos de hierro (II) bajo estas condiciones.

5. CONCLUSIONES.

Los ligandos N-(difenilfosfino)piridin-2-amina (L1) y N-(difenilfosfino) pirimidin-2-amina (L2) fueron obtenidos con éxito y caracterizados mediante las técnicas habituales en química de coordinación.

Los complejos $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{piridin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ y $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{pirimidin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ fueron sintetizados y caracterizados mediante técnicas habituales en química de coordinación obteniéndose con bajo rendimiento.

Los estudios de optimización se realizaron en una relación base/catalizador de 25/1 y 50/1 (isopropanol como fuente de hidrógeno y solvente y NaOH como base), mostrando que ambos complejos son activos en la hidrogenación de acetofenona, observándose que a menor concentración de base hubo una mayor conversión de acetofenona a 1-feniletanol, por lo que los estudios posteriores se realizaron a una relación base/catalizador de 25/1.

En la reacción de hidrogenación de acetofenona empleando isopropanol como fuente de hidrógeno y solvente y NaOH como base, se obtuvo un 74% de conversión para el complejo $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{piridin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ y conversiones cercanas al 68% para los complejos $\text{Fe}(\text{N}(\text{difenilfosfino})\text{pirimidin-2-amina})_2\text{Cl}_2$ a las 24 horas de reacción. Dando cuenta que los complejos de hierro (II) son activos en la hidrogenación de acetofenona bajo estas condiciones.

Los catalizadores fueron activos utilizando la reacción de transferencia de hidrógeno usando isopropanol como fuente de hidrógeno, mientras que bajo otras condiciones como ácido fórmico o ácido fórmico/ EtN_3 los catalizadores no fueron activos.

Por lo cual el resultado obtenido en esta tesis es promisorio y podría en el futuro generar nuevos resultados en hidrogenación probando nuevas variantes, como la base a utilizar.

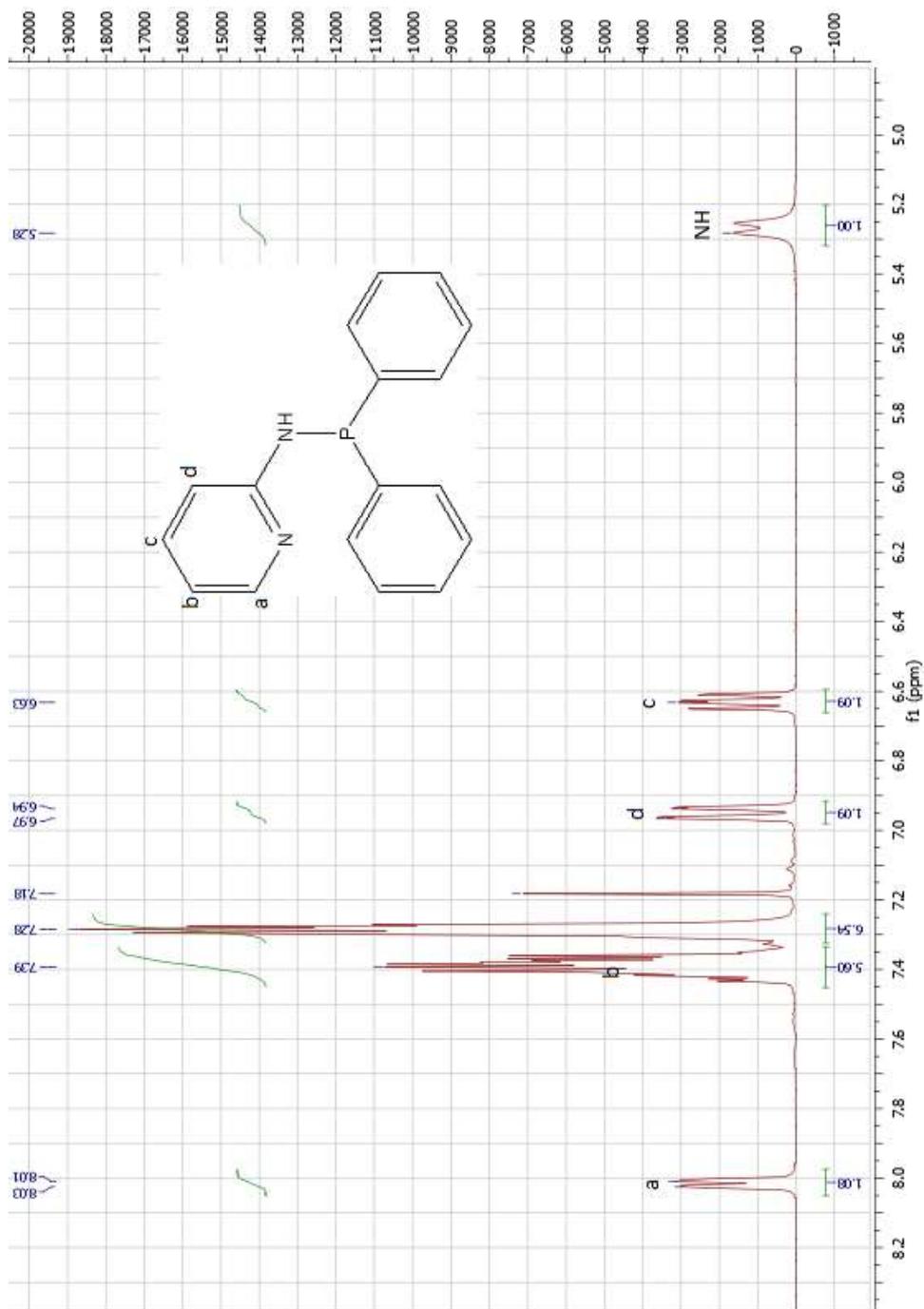
6. REFERENCIAS.

- [1] Z. E. Clarke, P. T. Maragh, T. P. Dasgupta, D. G. Gusev, A. J. Lough, K. Abdur-Rashid. *Organometallics*. 2006, 25, p. 4113-4117.
- [2] D. Astruc. *Organometallic Chemistry and Catalysis*. 1st ed., Francia, Ed. Springer, 2001.
- [3] J. C. Bayón, P. T. Gomes, S. A. Moya, L. A. Oro, M. Rosales, R. Sánchez Delgado, E. N. dos Santos, E. Sola, H. Torrens. *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. Zaragoza 2000. Cap. 1.
- [4] B. A. Zapata. Memoria título de Químico. Universidad de Chile, 2011, p 3-8.
- [5] J. Bäckvall, K. J. Szab'o, G. Csajnyik, A. Aranyos. *Chem. Commun.*, 1999, 4, p. 351-352.
- [6] R. Langer, G. Leitun, Y. Ben-David, D. Milstein. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, p. 2120-2124.
- [7] R. Usón, L. A. Oro, R. Sariego, M. A. Esteruelas, J. *Organomet. Chem.* 1981, p. 214, 399.
- [8] R. Noyori, S. Hashiguchi. *Acc. Chem. Res.*, 1997, 30, p. 97-102.
- [9] R. Noyori, T. Ohkuma. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, 40, p. 40-73.
- [10] R. Noyori, M. Yamakawa, S. Hashiguchi. *J. Org. Chem*, 2001, 66, p. 7931-7944.
- [11] P. Loyola. Memoria título de Químico. Universidad de Chile, 2011, p. 17-19.
- [12] J. Samec, J. Backvall, P. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.*, 35, 2006; 237-248.
- [13] D. G. Blackmond, M. Ropic, M. Stefinovic. *Organic Process Research & Development*, 2006, 10, p. 457-463.
- [14] C. P. Casey, H. Guan. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, p. 5816-5817.
- [15] S. Enthaler, B. Hagemann, G. Erre, K. Junge, and M. Beller. *J. Chem. Asian*, 2006, 1, p. 598-604.

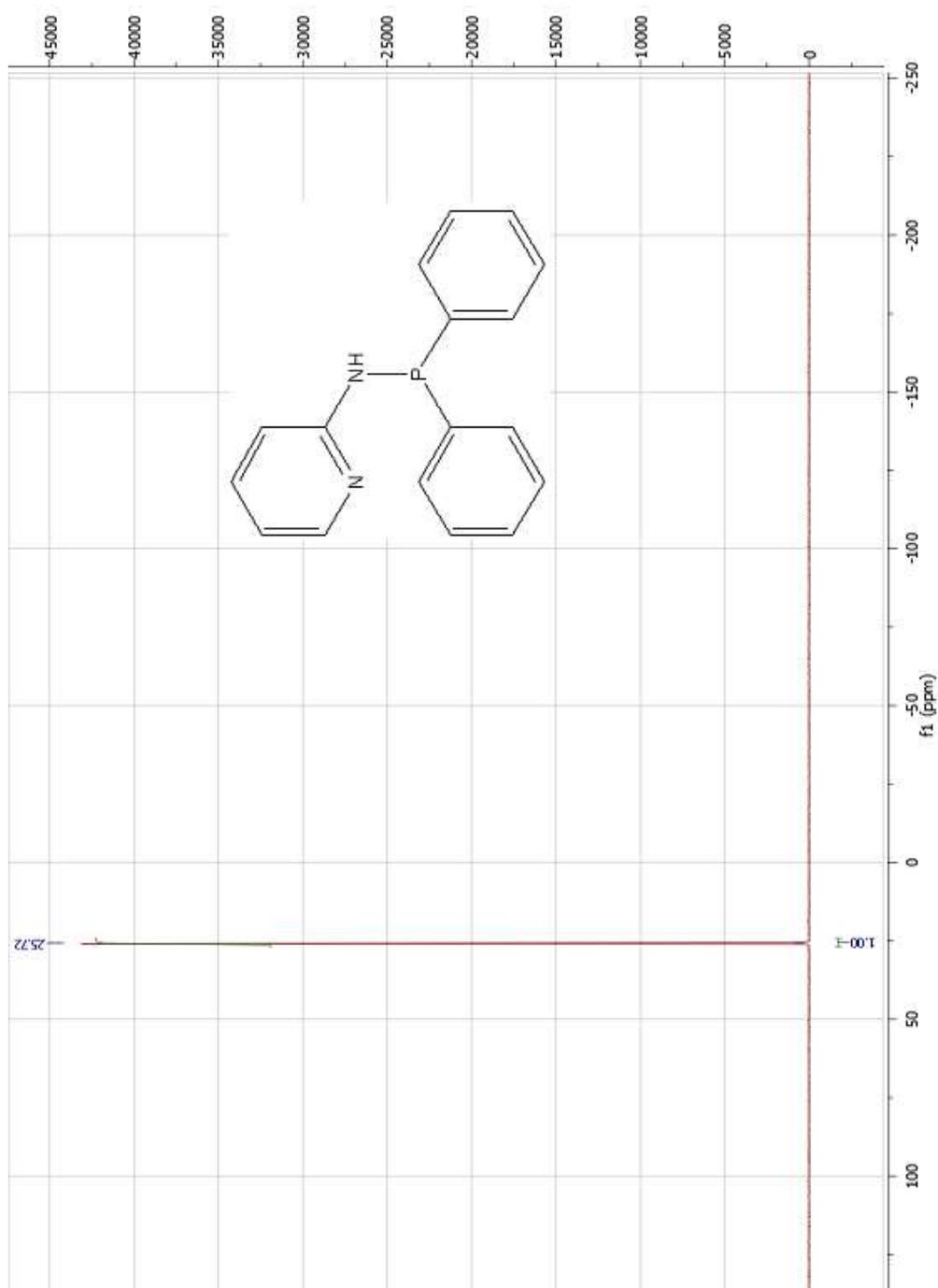
- [16] N. Meyer, A. J. Lough, R. H. Morris. *J. Chem. Eur.*, 2009, 15, p. 5605-5610.
- [17] G. Valdebenito. Memoria para optar al título de Químico. Universidad de Chile, 2015, p.2-8.
- [18] W.L. Armarego, D.D. Perrin, D.R. Perin. *Purification of Laboratory Chemicals*. Pergamon Press, 1966.
- [19] P. Aguirre, C. A. Lagos, S. A. Moya, C. Zúñiga, C. Vera-Oyarce, E. Sola, G. Peris Y J. C. Bayón. *Dalton Trans*, **2007**, 46, p. 5419-5426.
- [20] K. Letelier. Memoria Doctor en Química. Universidad de Santiago de Chile, 2015, p.5-8, 10.
- [21] R. G. Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, p. 3533-3539.
- [22] X. Zhou, X. Wu, B. Yang, J. Xiao. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 2012, 357, p. 133–140.
- [23] S. Gladiali, E. Alberico. *Chem. Soc. Rev.*, 2006, 35, p. 226–236.

7. ANEXOS.

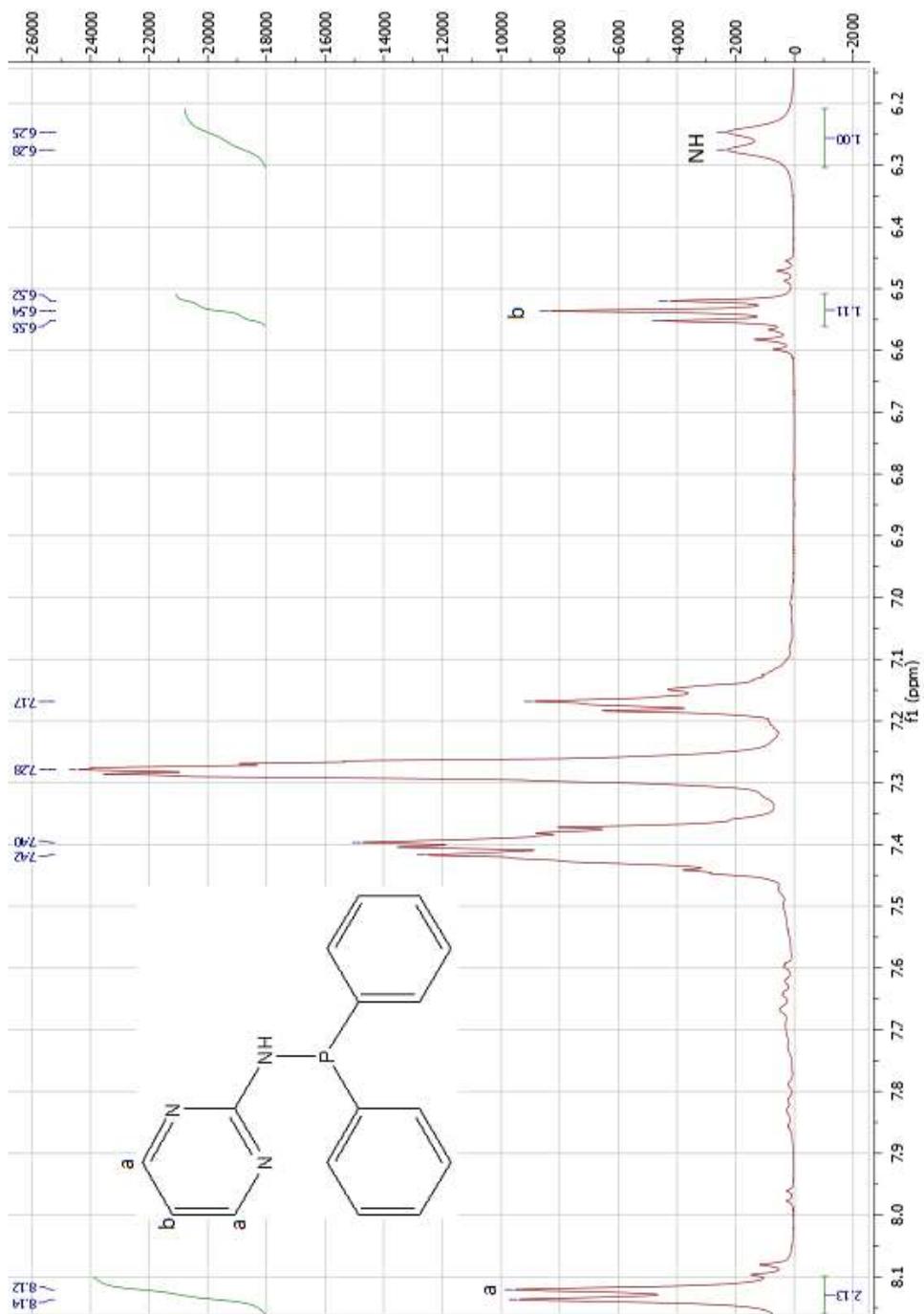
Espectros ^1H -RMN para el ligando L1.



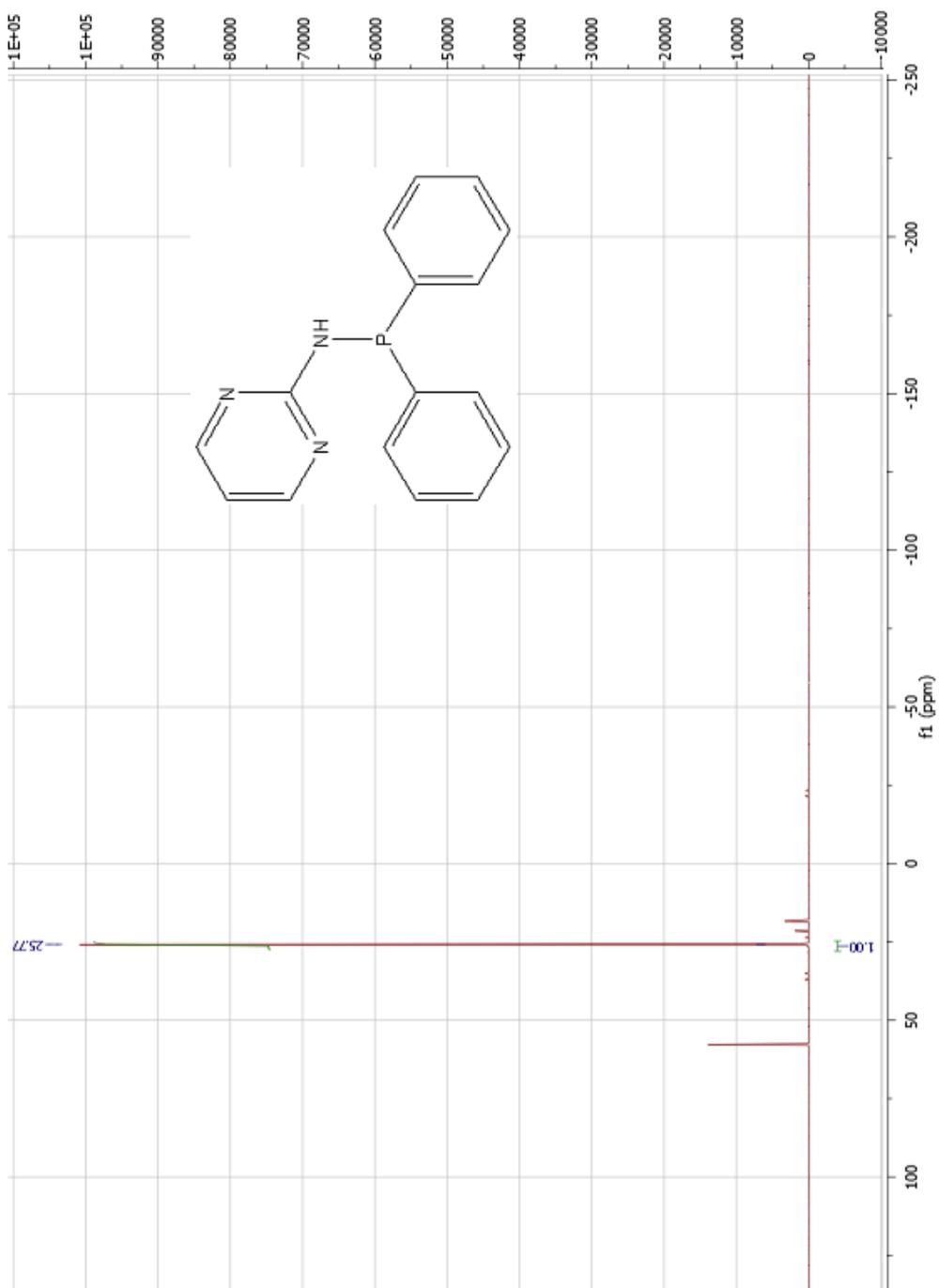
Espectros ^{31}P -RMN para el ligando L1.



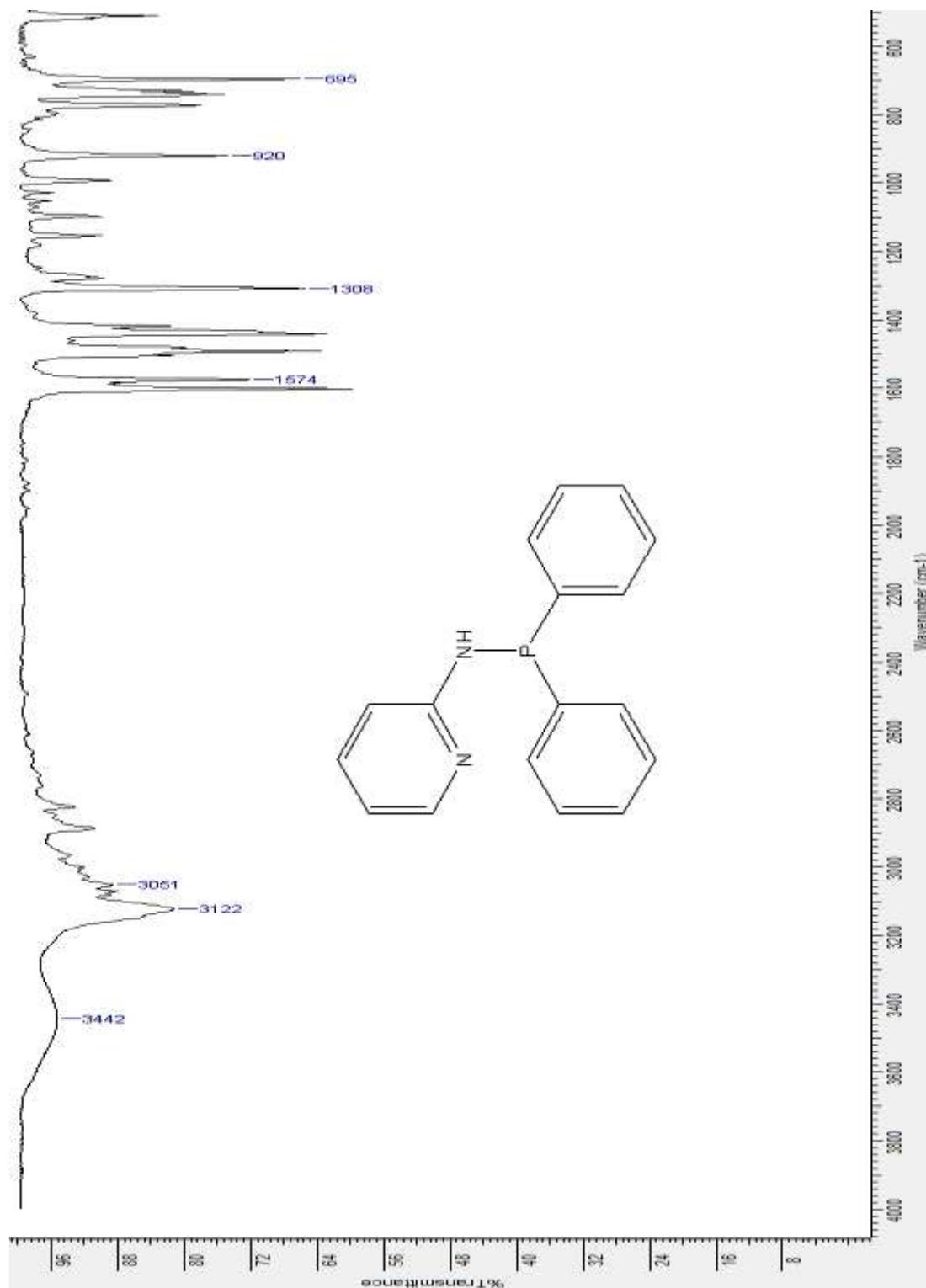
Espectros ^1H -RMN para el ligando L2.



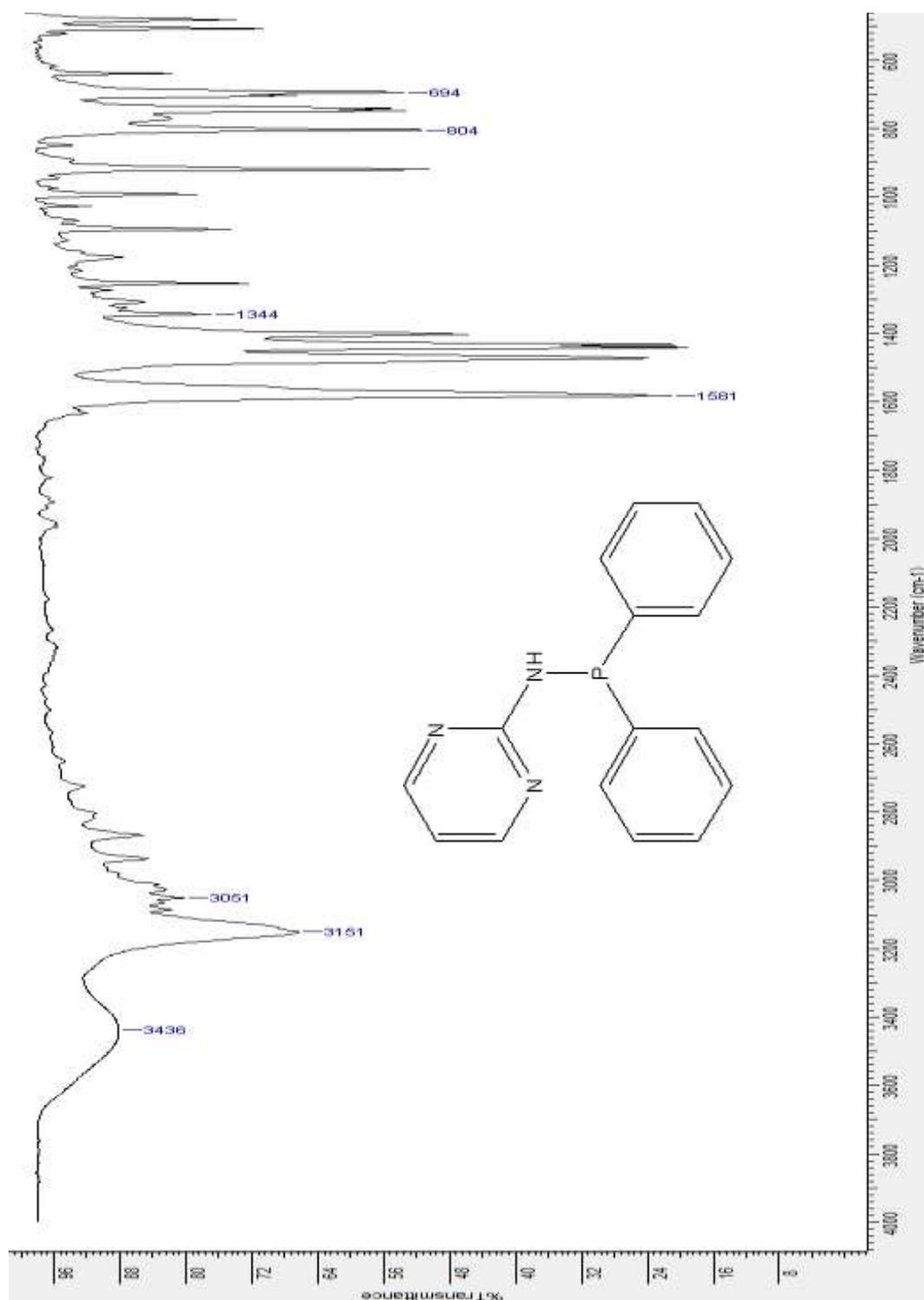
Espectros ^{31}P -RMN para el ligando L2.



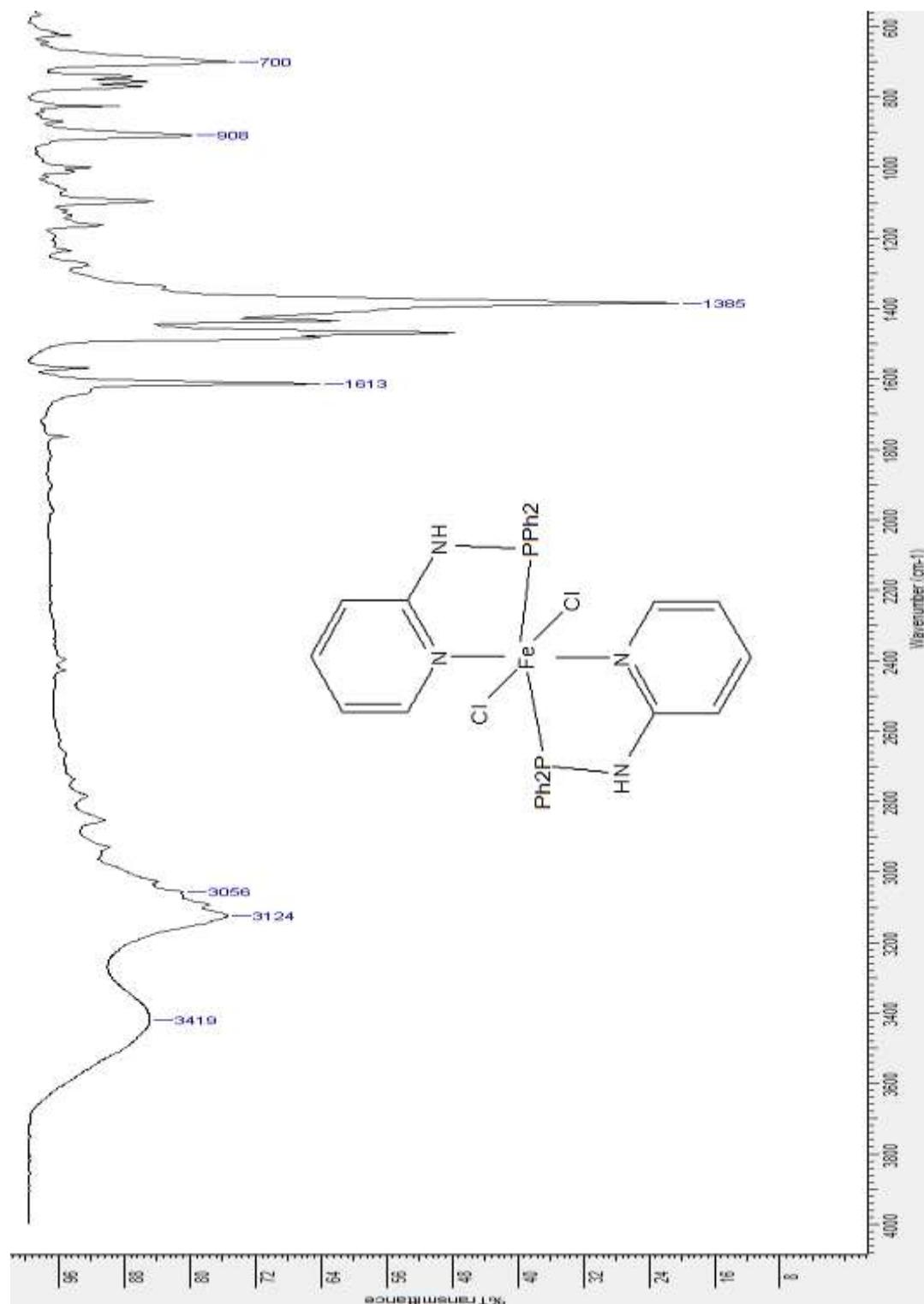
IR para el ligando L1.



IR para el ligando L2.



IR para el complejo C1.



IR para el complejo C2.

