

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

OBTENCIÓN DE ALCOHOLES QUIRALES
MEDIANTE CATÁLISIS ASIMÉTRICA POR COMPLEJOS DE RODIO(III)
CON LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

MARÍA ALEJANDRA RASCÓN CASTELO

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

VOTOS APROBATORIOS

Los miembros del jurado calificador del examen profesional de la pasante MARÍA ALEJANDRA RASCÓN CASTELO hemos revisado detenidamente su trabajo escrito titulado “OBTENCIÓN DE ALCOHOLES QUIRALES MEDIANTE CATÁLISIS ASIMÉTRICA POR COMPLEJOS DE RODIO(III) CON LIGANTES TIPO BASE DE SCHIFF” y encontramos que cumple con los requisitos para la presentación de su examen profesional. Por tal motivo recomendamos se acepte dicho trabajo como requisito parcial para la obtención de título de QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO.


ATENTAMENTE




Dr. Fernando Rocha Alonzo
Presidente



Dr. Ramón Enrique Robles Zepeda
Secretario



Dr. Enrique Fernando Velázquez Contreras
Vocal



Dra. Rocio Sugich Miranda
Suplente

Dedico este trabajo a *mis extraordinarios padres Alma Gloria y Francisco Alberto*
y a mi excelente asesor de tesis, el Dr. Fernando Rocha Alonzo.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecer al Dr. Fernando Rocha Alonzo por el infinito apoyo para llevar a cabo este trabajo, muchas gracias por sus enseñanzas, consejos y sobretodo la paciencia que tuvo en este tiempo, es un gran ejemplo tanto como profesor, ser humano y amigo.

Muy especialmente a mis padres, que sin ellos no hubiera podido llegar a este punto de mi vida, gracias por ser un maravilloso ejemplo, por todos los sacrificios que tuvieron que pasar solo por querer lo mejor para mis hermanos y para mí, son el pilar de la familia y lo más importante en nuestra vida, los amo y son mi motivo de querer seguir adelante.

A mis hermanos Alberto y Adolfo, por siempre estar al pie del cañón, por esa unión que espero nunca termine, son mis segundos padres, mis mejores amigos.

A toda mi familia Castelo, por todo el amor y apoyo que me han brindado desde pequeña, tía Cocky, tío Jorge, Iván, Harold, familias Villalobos Castelo, Castelo Guzmán y Castelo Martínez.

A mi familia Rascón, porque aunque no nos vemos tan seguido, se siente esa unión familiar y sé que cuento con ustedes y ustedes conmigo.

A mis amigos de la carrera hemaguys, hicieron esta etapa de mi vida más feliz de lo que ya era, especialmente Abraham porque te convertiste en un hermano para mí.

Gracias a todos mis amigos: xo's, niñas, Toño, Paul, Bufón, y a ti Jesús, porque me recordaban que la vida no solo es la escuela, los quiero mucho.

A mis sinodales, el Dr. Enrique Fernando Velázquez Contreras, la Dra. Rocío Sugich Miranda y el Dr. Ramón Enrique Robles Zepeda, muchas gracias por ayudarme con sus conocimientos, consejos y correcciones, no solo en este trabajo, sino a lo largo de la licenciatura.

Por último pero más importante a Dios porque me permitió llegar a hacer lo que más me gusta y porque puso en mi vida a todas estas maravillosas personas.

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”.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
OBJETIVOS.....	9
General	9
Particulares	9
RESUMEN.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
ANTECEDENTES.....	14
Alcoholes quirales	14
Obtención de alcoholes quirales a través de catálisis asimétrica.....	15
Sustrato	15
Ligante quiral	16
Centro metálico.....	18
Fuente de hidrógeno.....	19
MATERIALES Y MÉTODOS	20
Materiales.....	20
Materiales	20
Reactivos.....	20
Métodos	21
Síntesis de Ligantes Tipo Base de Schiff	21
Formación de Alcoholes Quirales	21
Condiciones de Análisis y Caracterización.....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
Síntesis de Ligantes Tipo Base de Schiff	23
Formación de Alcoholes Quirales.....	26
Formación de Complejos de Rodio(III).....	27
Transferencia Asimétrica de Hidrógeno	28
CONCLUSIONES	31
RECOMENDACIONES	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Señales de IR y RMN ¹ H de los ligantes sintetizados.....	26
2	Rendimientos obtenidos en la formación del 2-cloro-1-feniletanol, catalizada por el complejo de rodio(III) y L-Bencilo a diferentes temperaturas.....	29
3	Formación de del 2-cloro-1-feniletanol.....	30

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Estructuras de los enantiómeros del limoneno y de la carvona.....	11
2	Estructuras de los enantiómeros del metorfano y de la talidomida.....	12
3	Fármacos derivados de alcoholes quirales.....	13
4	Fármacos quirales derivados de alcoholes quirales.....	15
5	Síntesis de derivados de fluoxetina.....	16
6	Comparación de la hidrogenación de ácidos amidoacrílicos de un catalizador con ligantes monodentados (PAMP) y bidentados (DIPAMP).....	17
7	Reacción de formación de los ligantes.....	23
8	Espectros de infrarrojo de la 2'-hidroxiacetofenona (A) y del ligante L-Bencilo (B) en pastillas de KBr.....	24
9	Espectros de RMN ¹ H en CDCl ₃ . (A) Bencilamina, (B) 2'-hidroxiacetofenona y (C) ligante L-Bencilo.....	25
10	Reacción para la formación de los complejos metálicos.....	27
11	Mezcla de reacción antes y después de la formación del complejo de rodio(III) con el ligante L-Bencilo.....	27
12	Reacción general para formación de los alcoholes quirales.....	28
13	Cromatograma de la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona.....	29

OBJETIVOS

General

Obtener alcoholes quirales mediante catálisis asimétrica por complejos de rodio(III) con ligantes tipo base de Schiff.

Particulares

- Sintetizar los ligantes tipo base de Schiff (E)-2-(1-(bencilimino)etil)fenol, (E)-2-(1-((1-feniletil)imino)etil)fenol y (E)-2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)imino)etil)fenol.
- Obtener los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol mediante la transferencia asimétrica de hidrógeno catalizada por los complejos de rodio(III), sintetizados *in situ* con las bases de Schiff.

RESUMEN

Durante los últimos años la demanda de productos quirales sintéticos, enantioméricamente puros, ha crecido de manera importante. De manera particular, la obtención de alcoholes quirales es de importancia para diversas industrias, como la agroquímica, la de los aromas o la farmacéutica; es por ello que el perfeccionamiento de las reacciones de preparación de estos compuestos tiene una repercusión práctica muy importante. En este trabajo se planteó como objetivo sintetizar los alcoholes quirales 2-cloro-1-feniletanol y 1-feniletanol, los cuales son precursores de fármacos importantes, como la fluoxetina, un potente antidepresivo. Para lograr esto se utilizó la denominada catálisis asimétrica, la cual aprovecha el hecho de que los metales han mostrado ser aceleradores de reacción muy eficientes y que el rodearlos de estructuras orgánicas (ligantes quirales) permite lograr un impedimento estérico alrededor de este centro metálico, lo cual promueve que la interacción sustrato-catalizador requiera una orientación específica, favoreciendo la formación de un tipo particular de producto (enantioselectividad). De manera particular, se utilizó la transferencia asimétrica de hidrógeno para la formación de los alcoholes quirales. Para realizar este proceso, se sintetizaron tres ligantes tipo base de Schiff, los cuales fueron obtenidos con rendimientos prácticamente cuantitativos, y se utilizaron sus complejos de rodio(III) formados *in situ* en el proceso catalítico. El empleo de estos complejos permitió la síntesis de los alcoholes quirales con rendimientos hasta del 100 % y excesos enantioméricos hasta del 34 %. En todos los casos, la asimetría en la reacción favoreció la generación del enantiómero *R*. Se encontró además que el átomo de cloro en la 2-cloroacetofenona activó al grupo carbonilo del sustrato, conduciendo a un rendimiento mayor, aunque este aumento en el rendimiento condujo a la disminución en la selectividad enantiomérica.

INTRODUCCIÓN

La quiralidad es la propiedad que tienen ciertas moléculas de poder existir bajo dos formas que son imágenes especulares la una de la otra y que no se pueden superponer. A este par de estructuras se les denomina enantiómeros. Dos enantiómeros tienen todas sus propiedades físicas o químicas (como punto de fusión y de ebullición, energía de disociación de enlace, etc.) idénticas excepto que difieren en su actividad óptica y en su interacción con otras moléculas quirales (Guo-Qiang y col., 2011).

A pesar de que los primeros trabajos con moléculas quirales datan desde hace más de 150 años, cuando Pasteur separó un par de enantiómeros de tartrato a partir de una mezcla racémica (mezcla de enantiómeros en relación 1:1), el interés de la ciencia por esta clase de compuestos aún continúa en ascenso (Pizzano y Carmona, 2001). La razón para que reciban tanta atención radica en el hecho de que en los sistemas biológicos normalmente se encuentra presente solo uno de los dos enantiómeros posibles para una molécula quiral; se dice entonces que los sistemas biológicos son "homoquirales", por ejemplo, es bien sabido que los sistemas biológicos utilizan sólo L-aminoácidos y D-carbohidratos y que macromoléculas como el ADN o las proteínas solamente existen en una de sus formas enantioméricas. De hecho, la quiralidad está tan íntimamente ligada a los procesos biológicos, que la presencia de moléculas quirales es un criterio que se utiliza como herramienta en la búsqueda de vida en otros planetas (Sotelo, 2003).

Con la existencia de esta homoquiralidad en los sistemas biológicos es fácil suponer que el efecto de un enantiómero y otro sea con frecuencia distinto en el organismo; por ejemplo, se sabe que el isómero D del limoneno conduce a la sensación de olor a limón, mientras que su enantiómero provoca la sensación a naranja; lo mismo sucede con los isómeros de la carvona, donde el enantiómero *R* huele a hierbabuena mientras que el enantiómero *S* huele a comino (Figura 1) (Sotelo, 2003).

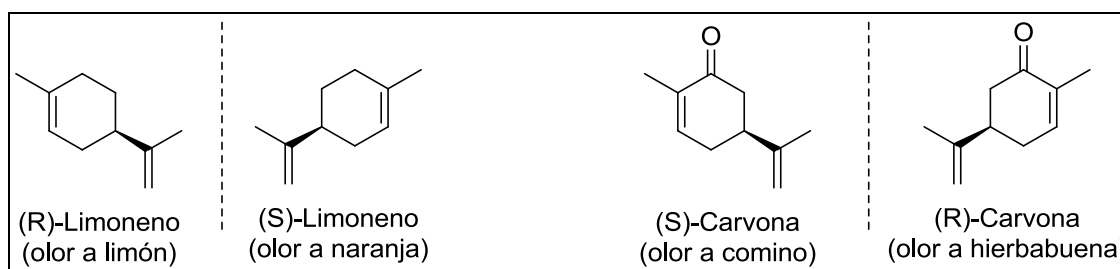


Figura 1. Estructuras de los enantiómeros del limoneno y de la carvona.

Al igual que los ejemplos anteriores, en donde cada enantiomero conduce a una respuesta distinta (fragancia diferente), cuando se trata de fármacos quirales, la situación puede ser similar. Existen ejemplos de fármacos quirales en los que ambos enantiomeros causan efectos positivos como el dextro- y levo-metorfano (Pizzano y Carmona, 2001); el primero actúa como antitusígeno, mientras que el segundo es un potente narcótico (Figura 2). Sin embargo, existen otros casos en los cuales un enantiomero conduce al efecto deseado mientras que el otro produce efectos negativos; un ejemplo de ello es la talidomida (Davies y Teng, 2003) cuyo enantiomero *R* es un sedante y calmante de nauseas, mientras que su enantiomero *S* tiene efectos teratogénicos (Figura 2).

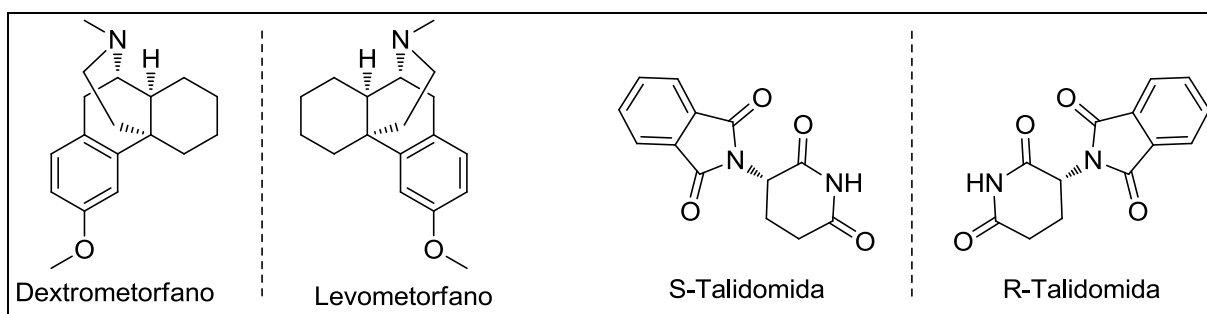


Figura 2. Estructuras de los enantiómeros del metorfano y de la talidomida.

Fue precisamente el caso de la talidomida el que marcó la pauta en lo relacionado a los fármacos quirales, ya que a partir del descubrimiento de esta diferencia farmacológica en el par enantiomérico, la reglamentación acerca de la producción y comercialización de fármacos quirales cambió. A partir de 1992, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), estableció la necesidad de la producción de fármacos homoquirales y obligó a realizar investigaciones acerca del efecto de cada enantiomero individual y en forma de mezcla racémica (registro de la FDA: 1992, 57, FR 22249).

El desarrollo de fármacos homoquirales tiene grandes ventajas, por ejemplo: (i) permite separar los efectos no deseados de la farmacodinamia en la cual solo un enantiomero es el activo, (ii) conduce a una menor exposición de carga de medicamento al paciente, reduciendo los efectos dañinos ya sean metabólicos, renales o hepáticos, (iii) ayuda a evaluar de manera más fácil la fisiología, enfermedad y los efectos secundarios de la droga, (iv) reduce interacciones con otros medicamentos, (v) evita interacciones enantiomero-enantiomero y (vi) facilita la evaluación de la eficacia y toxicidad a través de monitoreo de la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco enantiomericamente puro (Davies y Teng, 2003).

Las estrategias para la síntesis de compuestos homoquirales son muy variadas, por ejemplo: resolución de una mezcla racémica, funcionalización quiral, síntesis diastereoselectiva, síntesis y catálisis asimétrica (Oro y col. 2000). De los procedimientos mencionados, la catálisis asimétrica sobresale ya que permite la multiplicación de la quiralidad, es decir, que a partir de una sola molécula homoquiral (el catalizador asimétrico) es posible la obtención de una gran cantidad de producto homoquiral (Noyori, 2002). Por este motivo y por las ventajas intrínsecas de cualquier proceso 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.

En este trabajo hemos enfocado nuestra atención hacia la formación de alcoholes quirales con la estructura general mostrada en la Figura 3a, los cuales suelen tener aplicación como precursores de fármacos y de otros productos de interés, como la fluoxetina (Figura 3b), un antidepresivo indicado para trastornos depresivos mayores, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa, entre otros, y el sotalol (Figura 3c), un fármaco usado para el tratamiento contra trastornos del ritmo cardiaco e hipertensión.

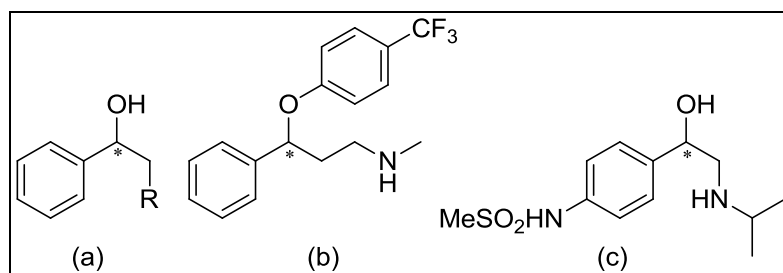


Figura 3. Fármacos derivados de alcoholes quirales.

(a) Estructura general de alcoholes quirales a sintetizar, (b) fluoxetina, (c) sotalol.

La obtención de alcoholes quirales se puede lograr a través de la reducción de cetonas proquirales mediante la transferencia asimétrica de hidrógeno, la cual presenta ciertas ventajas, como la simplicidad y el evitar el uso de reactivos peligrosos (Ikariya y col., 2006; Wu y Xiao, 2007). 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 rodio(III) con ligantes tipo base de Schiff bidentadas *orto*-sustituidas. Esta clase de ligantes ha mostrado aplicación en catálisis asimétrica y ofrece la ventaja de que al ser ligantes sencillos de sintetizar, se pueden modificar y preparar una variedad de estructuras de manera fácil (Gupta y Sutar, 2008), sin embargo ha sido poco explorada en la transferencia asimétrica de hidrógeno (Kwong y col., 1999).

ANTECEDENTES

Alcoholes quirales

Los fármacos son sustancias que han marcado el desarrollo humano de una manera trascendental. El efecto de un fármaco 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 y 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 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).

Los alcoholes quirales ocupan un importante lugar en la síntesis de fármacos quirales (Wu y Xiao, 2007); como muestra de esto, a continuación se mencionan algunos ejemplos de fármacos derivados de alcoholes quirales:

- Fluoxetina (Figura 3b). Indicada para el tratamiento de la depresión, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa, etc. La fluoxetina es una mezcla racémica de los enantiómeros *R*-fluoxetina y *S*-fluoxetina, ambos son inhibidores específicos y potentes de la recaptación de serotonina con actividad farmacológica (Javid y col, 2013).
- Propranolol (Figura 4a). Fármaco utilizado principalmente para la hipertensión, es un beta bloqueador no selectivo, por lo que bloquea la acción de la epinefrina, tanto en los receptores adrenérgicos β_1 como en los receptores adrenérgicos β_2 . El efecto antagonista de receptores adrenérgicos es exclusivo del *L*-propranolol, más no del *D*-propranolol, pero ambos tienen efectos anestésicos locales.
- Biperideno (Figura 4b). Es un activador dopaminérgico del sistema nervioso central. Se utiliza como medicamento antiparkinsoniano, ya que produce una serie de estímulos generando una inhibición de acetilcolina, sin necesidad de pasar por la barrera hematoencefálica (Espí y col, 2012).
- Prociclidina (Figura 4c). Fármaco usado para reducir efectos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia, en pacientes con parkinson.

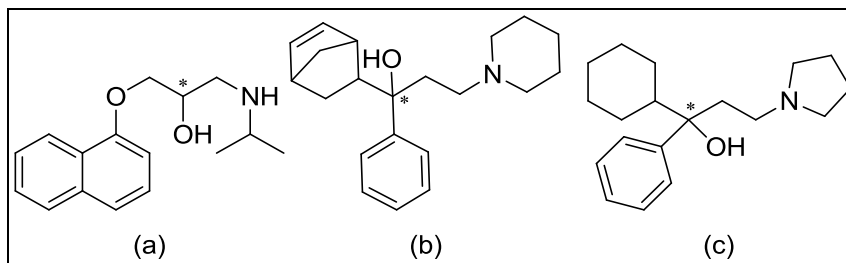


Figura 4. Fármacos quirales derivados de alcoholes quirales.

(a) Propranolol, (b) Biperideno, (c) Prociclidina.

Obtención de alcoholes quirales a través de catálisis asimétrica

La obtención de alcoholes quirales se puede alcanzar a través de diversos métodos; uno de los que a nivel industrial ha dado mejores resultados es mediante la hidrogenación de cetonas proquirales con hidrógeno molecular, sin embargo, esta metodología requiere altas presiones de este gas (entre 50 y 100 bar de H₂), lo que lo convierte en un procedimiento altamente riesgoso (Oro y col.2000).

La transferencia asimétrica de hidrógeno (TAH) a cetonas, por otro lado, es una herramienta muy poderosa, práctica y versátil para la obtención de alcoholes quirales; ésta ha demostrado excelente selectividad, simplicidad operacional y capacidad de mostrar selectividades similares con una familia de compuestos, además de que no requiere moléculas de hidrógeno ni equipo de alta presión (Ikariya y Blacker, 2007; Wu y Xiao, 2007). Este método tiene varios componentes, los cuales se describen a continuación.

Sustrato

Para obtener alcoholes quirales mediante TAH se utilizan cetonas proquirales. Un sustrato proquiral tiene caras llamadas enantiotópicas, es decir que la reacción sobre una de las caras de éste genera una molécula quiral y la reacción sobre la otra genera su enantiómero. En este trabajo se eligió utilizar acetofenona y 2-cloroacetofenona ya que los alcoholes quirales que se obtienen a partir de estos sustratos se utilizan como materiales de partida para la síntesis de diversos fármacos; por ejemplo, Bhandari reportó la síntesis de algunos fármacos importantes derivados de fluoxetina, los cuales constituyen una familia importante de antidepresivos (Figura

5). Como se observa en el esquema, el origen del primer centro quiral es la hidrogenación del grupo carbonilo, utilizando acetofenona como material de partida (Bhandari, 2004).

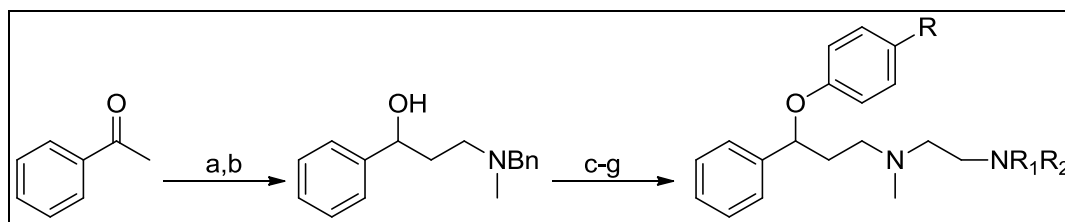


Figura 5. Síntesis de derivados de fluoxetina. El centro estereogénico procede del alcohol quiral producto de la hidrogenación de la acetofenona. (a) Bencilmetilamina + HCl (CH₂O)_n, propanol; (b) NaBH₄/MeOH; (c) NaH, *p*-clorobenzotrifluorido, DMAC; (d) MeSO₂Cl, K₂CO₃, acetona; (e) 4-metoxifenol, NaOH, EtOH; (f) ClCO₂CH₃, KOH, NH₂NH₂-H₂O, *n*-propanol; (g) cloroetilaminas, K₂CO₃, etanol absoluto.

Ligante quiral

En el diseño de un catalizador para síntesis asimétrica, un aspecto muy importante es el relacionado con la estructura del ligante. Gennari y Piarullo han comentado que a menudo, la estructura de un ligante quiral es *el resultado de la intuición basada en el conocimiento* (Gennari y Piarullo, 2003).

Normalmente el ligante es la especie que posee al centro quiral y es por consiguiente el responsable de la inducción quiral. Es frecuente que se obtenga un sistema catalítico eficiente enantioselectivamente después de la optimización, a prueba y error, de un número de factores concurrentes; como ejemplo de lo anterior, en la Figura 6 se presenta la síntesis de aminoácidos a través de la hidrogenación de ácidos amidoacrílicos. El complejo [Rh(PAMP)₂L₂]⁺, que contiene dos ligantes monodentados (un solo átomo de fósforo por cada ligante), produce un exceso enantiomérico del 30 %, mientras que el complejo [Rh(DIPAMP)L₂]⁺, que contiene un ligante bidentado constituido por dos fragmentos análogos al PAMP unidos por un puente de etileno, produce, con el mismo sustrato y en idénticas condiciones, un exceso enantiomérico superior al 95 % (Pizzano y Carmona, 2001).

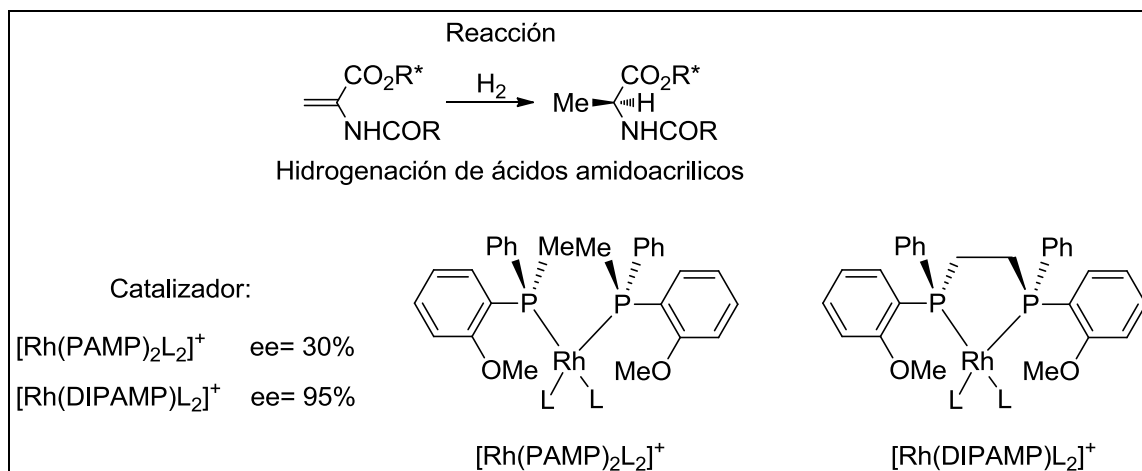


Figura 6. Comparación de la hidrogenación de ácidos amidoacrilicos de un catalizador con ligantes monodentados (PAMP) y bidentados (DIPAMP).

El ejemplo anterior muestra que con la presencia de ligantes quelantes la rotación del enlace metal-ligante está impedida, lo que produce una mayor rigidez conformacional del complejo, favoreciendo así la discriminación entre las dos caras del sustrato, sin embargo, como es de suponer, ésta no es una regla absoluta y existen sistemas catalíticos que sólo son activos con ligantes monodentados (Oro y col, 2000).

De manera general, algunas de las características que se deben tener en cuenta y se han propuesto para obtener ligantes quirales eficientes en procesos catalíticos son:

- Los centros estereogénicos deben estar próximos a los átomos dadores.
- Los ligantes quelantes bidentados son mejores que los monodentados.
- Los sustituyentes voluminosos producen un entorno del metal estéricamente muy definido, sin embargo, un impedimento estérico excesivo limita la accesibilidad al metal y por lo tanto la actividad del catalizador.
- Un aumento del número de centros estereogénicos frecuentemente no mejora la selectividad del ligante, ya que se produce un efecto de dilución o cancelación del efecto entre ellos.

El desarrollo de sistemas sencillos, que permitan la variación de factores estéricos y/o electrónicos es deseable en esta área de la investigación, ya que los conocimientos que a partir de este tipo de estudios se generan, han contribuido en gran medida al diseño racional de catalizadores cada vez más eficientes. En este sentido, los ligantes tipo base de Schiff son considerados “ligantes privilegiados” ya que se sintetizan de manera relativamente fácil y permiten introducir centros estereogénicos y otros elementos de quiralidad (planos, ejes) de

manera sencilla. Además, esta clase de ligante puede coordinar a una variedad grande de metales en diferentes estados de oxidación, permitiendo con ello el uso de esta clase de complejos en una gran variedad de transformaciones catalíticas útiles (Cozzi, 2004; Gupta y col, 2008). Las bases de Schiff con capacidad quelante incorporadas a ligantes son consideradas como modelos para reacciones biológicas importantes que imitan actividades catalíticas de las metaloenzimas (Singh y Ashikari, 2012). Además de su probada eficacia en catálisis asimétrica, la simplicidad en el diseño y fácil síntesis, hacen a este tipo de compuestos muy atractivo para ser utilizados en TAH, de hecho, llama la atención que sean pocos los reportes donde se utilizan bases de Schiff en TAH (Rath y col, 2001; Dai y col, 2004; Himeda y col, 2003; Manikandan y col, 2011).

Centro metálico

En 1966, Noyori reportó el primer complejo metálico utilizado en catálisis asimétrica, un complejo quiral de cobre(II) utilizado en la ciclopropanación de alquenos. A partir de este descubrimiento, la industria se interesó en otras reacciones igualmente importantes. La transferencia de hidrógeno, que ya se conocía desde 1960, fue una de las que, tras el descubrimiento de la catálisis asimétrica, se trató de apropiar esta estrategia y para 1970 ya había reportes de TAH a cetonas proquirales (Noyori, 2002). A partir de estos descubrimientos, 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) (Wu y Xiao, 2007).

A pesar de que las ventajas de un centro metálico sobre otro siguen siendo el tema de desarrollo para numerosas investigaciones, en este trabajo se ha propuesto el uso de complejos de rodio(III) ya que éstos, además de conducir a buenos rendimientos y enantioselectividad (Cortez y col. 2008; Himeda y col. 2002), han mostrado eficiencia en la reducción de una variedad de sustratos, tanto de cetonas e iminas, para la obtención de alcoholes y aminas quirales, respectivamente; además, algunos complejos de rodio(III) han mostrado ventajas sobre complejos de rutenio(II) e iridio(III), como una mayor selectividad en α -cloro cetonas (Cross y col, 2001; Matharu y col. 2005). Cortez y col. en el deseo de sintetizar catalizadores más selectivos enantioméricamente, trabajaron con complejos de rutenio(II) y rodio(III), obteniendo mejores resultados con los complejos de rodio(III).

Fuente de hidrógeno

Existen muchos compuestos que son fáciles de usar y útiles como donadores de hidrógeno. Desde el punto de vista ambiental, la catálisis organometálica en fase acuosa ha recibido mucha atención recientemente, lo que se ha convertido en un gran desafío para la química moderna (Wu y Xiao, 2007). El uso de agua como fuente de hidrogeno es particularmente atractivo por ser más fácil de manipular ya que es no inflamable, no explosiva, no tóxica y no carcinogénica y además tiene un menor costo que cualquier solvente orgánico (Cortez y col. 2008; Himeda y col, 2002; Ikariya y Blacker, 2007; Wu y Xiao, 2007;).

Ikariya y Blacker en el 2007 reportan que el formiato de sodio (NaCO_2H) o $\text{HCO}_2\text{H}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$, puede ser usado como donador de hidrogeno en la fase acuosa con un catalizador disuelto en una segunda fase inmisible. Este proceso se ha utilizado para reducir gran variedad de cetonas en escalas industriales (> 100 kg), obteniendo alta eficiencia y selectividad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

A continuación se enlistan los materiales y reactivos utilizados en este trabajo; en el caso de los reactivos, todos ellos fueron de la marca Sigma-Aldrich, además, todos ellos se utilizaron sin algún tratamiento adicional.

Materiales

- Matraz Erlenmeyer
- Soporte universal
- Placa de calentamiento
- Estufa de vacío
- Embudo Buchner
- Rotavapor
- Matraz bola
- Viales
- Termómetro

Reactivos

- (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina
- (*R*)- α -metilbencilamina
- 2'-Hidroxiacetofenona
- 2-cloroacetofenona
- Acetofenona
- Bencilamina
- Bromuro de potasio
- Cloroformo deuterado
- Diclorometano
- Etanol
- Formiato de sodio
- Metanol
- Metóxido de sodio
- Sulfato de magnesio

Métodos

A continuación se describe el procedimiento desarrollado durante este trabajo.

Síntesis de Ligantes Tipo Base de Schiff

En un matraz Erlenmeyer colocado en un baño de hielo-sal, 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 este 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-Bencilo, L-Metil-Bencilo y L-Naftilo según la amina utilizada, se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN).

Formación de Alcoholes Quirales

Formación de Complejos de Rodio(III).

En un matraz bola se mezcló el ligante (11.25 mg de L-Bencilo, 11.95 mg de L-Metil-Bencilo y 13.12 mg de L-Naftilo; equivalentes a 0.05 mmoles de cada uno) con metóxido de sodio [65 mg, 1.2 mmoles] y 1 mL de metanol, se agitó por 30 minutos. Transcurrido este tiempo, se añadió $[\text{Rh}(\text{Cp}^*)\text{Cl}_2]_2$ (15.44 mg, 0.025 mmoles) y se agitó por 24 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se reservó para su posterior uso en TAH.

Transferencia Asimétrica de Hidrógeno.

En un vial se colocó la solución de complejo previamente preparada, manteniendo una relación 5 % mol respecto al sustrato. Se añadió 1 mmol del sustrato (117 μL de acetofenona o 154 mg de 2-cloroacetofenona), 5 mmol de formiato de sodio y 1 mL de agua. Se agitó por dos horas a temperatura constante y se extrajo con diclorometano (3 x 3 mL). La fase orgánica se secó con MgSO_4 anhidro y se caracterizó por cromatografía de gases.

Los ensayos catalíticos se llevaron a cabo por duplicado. Se utilizó el complejo de rodio(III) con el ligante L-Bencilo para determinar la temperatura adecuada efectuando la reacción a cinco temperaturas distintas (40, 50, 60, 70 y 80 °C); una vez determinada ésta, se llevó a cabo la formación de los alcoholes quirales usando los complejos de ligantes quirales L-Metil-Bencilo y L-Naftilo.

Condiciones de Análisis y Caracterización

Espectroscopia de Infrarrojo.

Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo 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 de ^1H se obtuvieron en un equipo marca Bruker, modelo 400 UltraShield. Las muestras se prepararon disolviendo en CDCl_3 utilizando tetrametilsilano (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 (30m×0.25mm×0.25µm) con fase estacionaria quiral β -DEX 120, 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 a 100 °C y se mantuvo a esa temperatura por 2 min, después se aumentó a 120 °C (a una velocidad de calentamiento igual a 3 °C/min) y se conservó así por 3 minutos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de Ligantes Tipo Base de Schiff

Para llevar a cabo la síntesis de los ligantes se tomó como base un método previamente reportado en el que se obtuvo al ligante L-Bencilo con un rendimiento del 80 % (Mondal y col. 2000). En el método citado se llevó a cabo la reacción entre aldehídos y cetonas con aminas primarias, se eliminó el disolvente y el producto de reacción se trató con un desecante (P_4O_{10}). En este trabajo de tesis se modificó el método descrito anteriormente añadiendo un desecante ($MgSO_4$ anhidro) directamente a la mezcla de reacción y, como consecuencia de este simple cambio, se logró un rendimiento prácticamente cuantitativo tanto en la síntesis del ligante L-Bencilo como en los otros dos ligantes.

Los ligantes sintetizados, de un color amarillo característico de las bases de Schiff (Choudhary y col. 1999), fueron (*E*)-2-(1-(bencilimino)etil)fenol (L-Bencilo), (*E*)-2-(1-((1-feniletíl)imino)etil)fenol (L-Metil-Bencilo), (*E*)-2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)imino)etil)fenol (L-Naftilo). La Figura 7 muestra la reacción de síntesis de los ligantes tipo base de Schiff, la cual consiste en la reacción de la 2'-hidroxiacetofenona con una amina primaria en medio etanólico. La formación de cada ligante se confirmó por IR y RMN. A continuación se describen los resultados encontrados en la formación del ligante L-Bencilo.

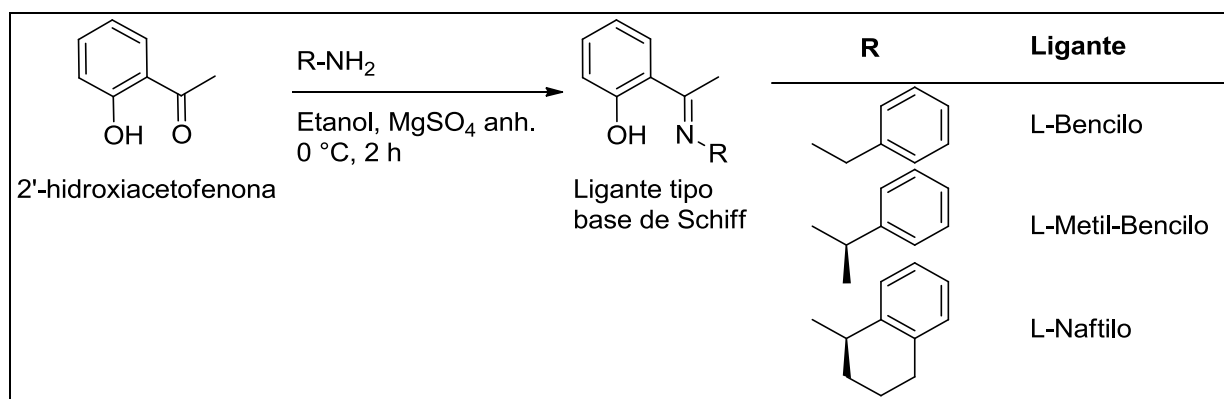


Figura 7. Reacción de formación de los ligantes (*E*)-2-(1-(bencilamino)etil)fenol (L-Bencilo), (*E*)-2-(1-((1-feniletíl)imino)etil)fenol (L-Metil-Bencilo), (*E*)-2-(1-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)imino)etil)fenol (L-Naftilo).

En la Figura 8 se muestra el espectro de IR del ligante L-Bencilo (Figura 8B) y se compara con el de la 2'-hidroxiacetofenona (Figura 8A).

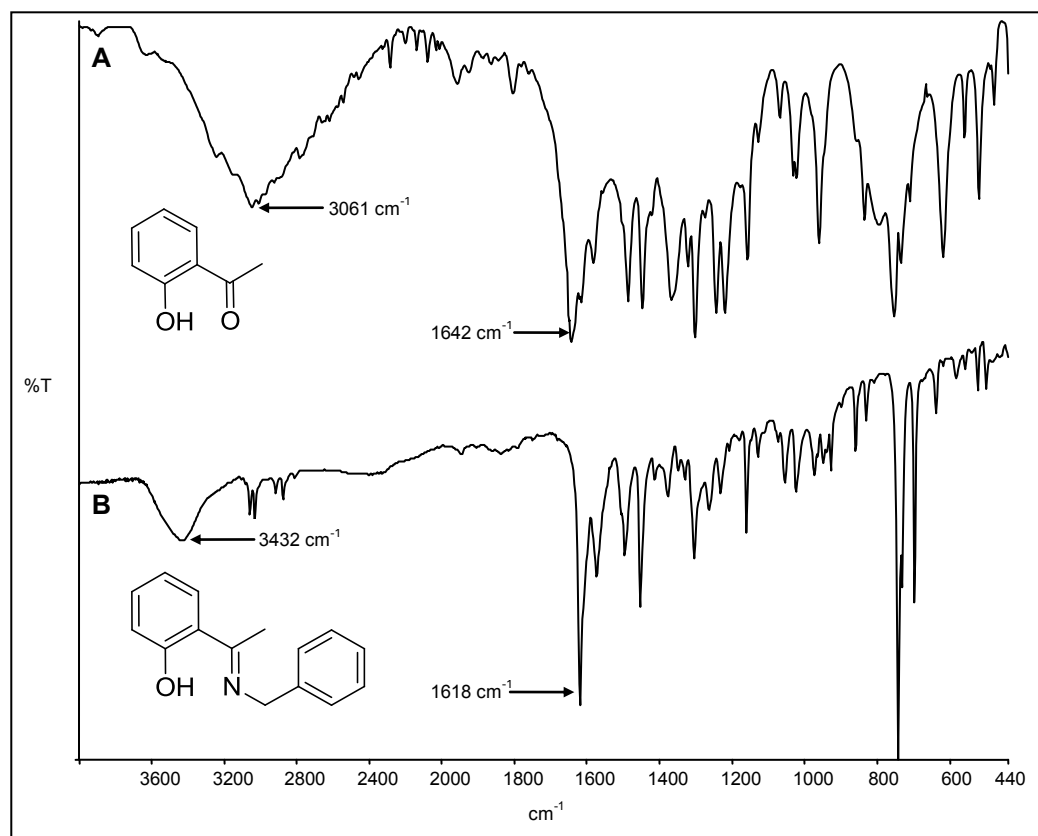


Figura 8. Espectros de infrarrojo de la (A) 2'-hidroxiacetofenona y del ligante L-Bencilo (B) en pastillas de KBr.

Se puede observar que la señal a 1642 cm^{-1} en el espectro de la 2'-hidroxiacetofenona, asignada al estiramiento del enlace C=O, desaparece y surge una nueva a 1618 cm^{-1} , asignada al estiramiento del enlace C=N, la cual es característica de las bases de Schiff (Keerthi y col., 1997). Se puede apreciar que la banda a 3061 cm^{-1} en el espectro de la cetona, asignada a la vibración de estiramiento del enlace O-H, es más ancha y se encuentra ubicada a números de onda menores que en la base de Schiff (3432 cm^{-1}). Estas observaciones podrían explicarse suponiendo un mayor número de puentes de hidrógeno intermoleculares en la cetona, respecto a los de la base de Schiff. Un número mayor de puentes de hidrógeno en la 2'-hidroxiacetofenona generaría un enlace O-H más débil, haciendo que el estiramiento absorba a números de onda menores; asimismo, estos puentes de hidrógeno intermoleculares conducirían a una distribución de especies más amplia, ocasionando una banda más ancha.

En la Figura 9 se presentan los espectros de RMN ^1H de la bencilamina (Figura 9A), de la 2'-hidroxiacetofenona (Figura 9B) y del ligante L-Bencilo (Figura 9C). El espectro de la bencilmanina consta de tres señales: la del anillo aromático, centrada en 7.04 ppm, la cual se conserva en el ligante; la del metileno, a 3.84 ppm, que se desplaza a campo bajo en el ligante (4.72 ppm); y la del grupo amino, a 1.75 ppm, que desaparece en el espectro del ligante. El espectro de la 2'-hidroxiacetofenona consta de cuatro grupos de señales: el del metilo a 2.61 ppm, la cual se encuentra ligeramente desplazada a campos altos en la base de Schiff (2.32 ppm); el del anillo aromático, conservada en el ligante; y el del grupo hidroxilo, a 12.25 ppm, que se haya desplazada a campo bajo en la base de Schiff (16.35 ppm).

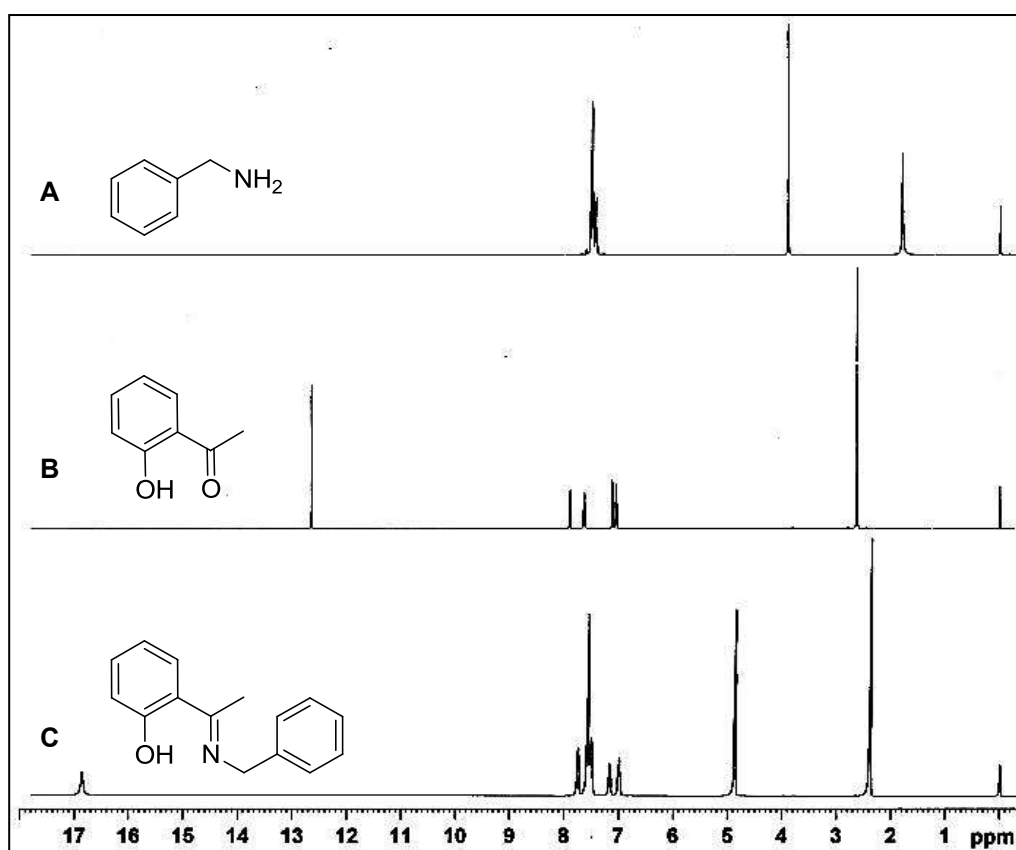


Figura 9. Espectros de RMN ^1H en CDCl_3 .

(A) Bencilamina, (B) 2'-hidroxiacetofenona y (C) ligante L-Bencilo.

Como se mencionó, tres de las señales en los reactivos (cetona y amina) se encuentran desplazadas en el ligante: la señal del grupo metilo, que se desplazó a campos altos, y las señales de los grupos metileno e hidroxilo, que sufrieron desplazamientos a campos bajos. En

relación al grupo metilo, la sustitución del átomo de oxígeno por el de nitrógeno (menos electronegativo) condujo a un aumento de la densidad electrónica alrededor de éste grupo, disminuyendo la desprotección y provocando el cambio en el desplazamiento químico mencionado. El grupo metileno por su parte, que inicialmente tenía como vecino al grupo amina, se encuentra unido al doble enlace C=N en la base de Schiff; este doble enlace genera un campo magnético anisotrópico y el grupo metileno se encuentra ubicado en una zona de desprotección, lo que ocasiona el desplazamiento a campos bajos. Por último, la señal del grupo hidroxilo, ésta llama particularmente la atención ya que se encuentra ubicada a campos extraordinariamente bajos (menores incluso que el de hidrógenos típicamente muy desprotegidos, como los de aldehídos y ácidos carboxílicos); en ambos casos (cetona y base de Schiff), el desplazamiento químico podría ser consecuencia de un efecto combinado entre la presencia de enlaces por puente de hidrógeno y la anisotropía del doble enlace C=X (X = O o N): es probable que la formación de un enlace por puente de hidrógeno intramolecular en la base de Schiff, que en principio causaría un efecto desprotector, coloque al hidrógeno en la zona de desprotección del doble enlace C=N, conduciendo al desplazamiento a campos todavía más bajos.

En la Tabla 1 se muestran las señales de IR y RMN de los ligantes sintetizados. En todos los casos, los espectros obtenidos fueron consistentes con las estructuras de los ligantes.

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

Ligante	IR (cm^{-1})	RMN ^1H (δ en ppm)
L-Bencilo	3432(O-H), 1619(C=N), 1232(C-O)	16.35 (1 H), 7.32 – 6.76 (9 H), 4.72 (2 H), 2.32 (3 H)
L-Metil-Bencilo	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-Naftilo	3416(O-H), 1614(C=N), 1238(C-O)	16.42 (1H), 7.57 – 6.76 (8 H), 4.97 (1 H), 2.85 (2 H), 2.49 (3H), 2.06 (2 H), 1.88(2 H)

Formación de Alcoholes Quirales

La formación de los alcoholes quirales se llevó a cabo a través de la transferencia asimétrica de hidrógeno a cetonas proquirales catalizada por complejos de rodio(III) formados *in situ*, de esta

manera, la primera parte de este proceso fue la formación de los complejos y la segunda la obtención de los alcoholes. A continuación se describen los resultados obtenidos en ambas etapas.

Formación de Complejos de Rodio(III)

Las reacciones para la formación de los complejos metálicos se muestran en la Figura 10. Los ligantes sintetizados poseen un grupo hidroxilo en la posición *orto* respecto al grupo imina, por lo que el primer paso en la formación de los complejos metálicos fue la desprotonación de este grupo; una vez llevado a cabo este proceso, se añadió el material de partida de rodio(III). La formación del complejo metálico condujo a un cambio en la coloración de la mezcla de reacción de naranja tenue a café muy oscuro; la Figura 11 muestra la mezcla de reacción justo después de la adición del material de partida y después de formado uno de los complejos metálicos.

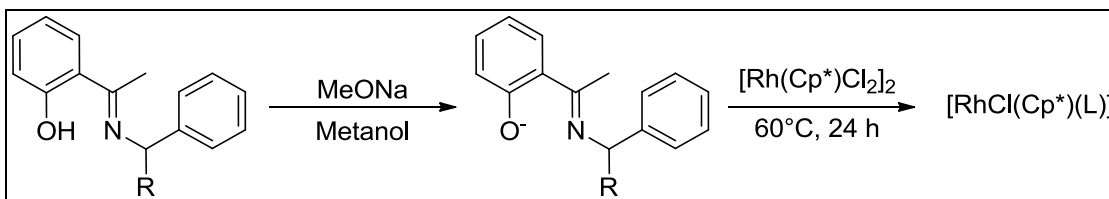


Figura 10. Reacción para la formación de los complejos metálicos. El primer paso consiste en la desprotonación del grupo hidroxilo, seguida de la adición del material de partida de rodio (III).



Figura 11. Mezcla de reacción antes y después de la formación del complejo de rodio(III) con el ligante L-Bencilo en la cual se observa un cambio de color de naranja a café muy oscuro.

Transferencia Asimétrica de Hidrógeno

Una vez formados los complejos metálicos, el siguiente paso fue la síntesis de los alcoholes quirales 2-cloro-1-feniletanol y 1-feniletanol mediante la TAH hacia 2-cloroacetofenona y acetofenona, respectivamente, de acuerdo a la reacción mostrada en la Figura 12.

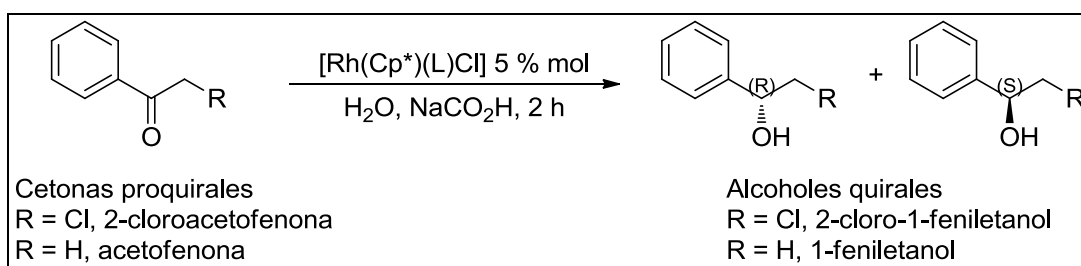


Figura 12. Reacción general para formación de los alcoholes quirales.

La caracterización de los productos de reacción se llevó a cabo a través de cromatografía de gases, utilizando una columna quiral β -DEX. En la Figura 13 se muestra como ejemplo el cromatograma para la mezcla de reacción 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 con 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.

Con el objetivo de encontrar la temperatura de trabajo, se llevó a cabo la síntesis de los alcoholes por TAH utilizando el complejo de rodio(III) con el ligante no quiral L-Bencilo como catalizador. Los experimentos se llevaron a cabo por duplicado y las determinaciones cromatográficas por triplicado. En la Tabla 2 se muestran los promedios de los rendimientos alcanzados en la obtención del 2-cloro-1-feniletanol tras dos horas de reacción, llevada a cabo a diferentes temperaturas.

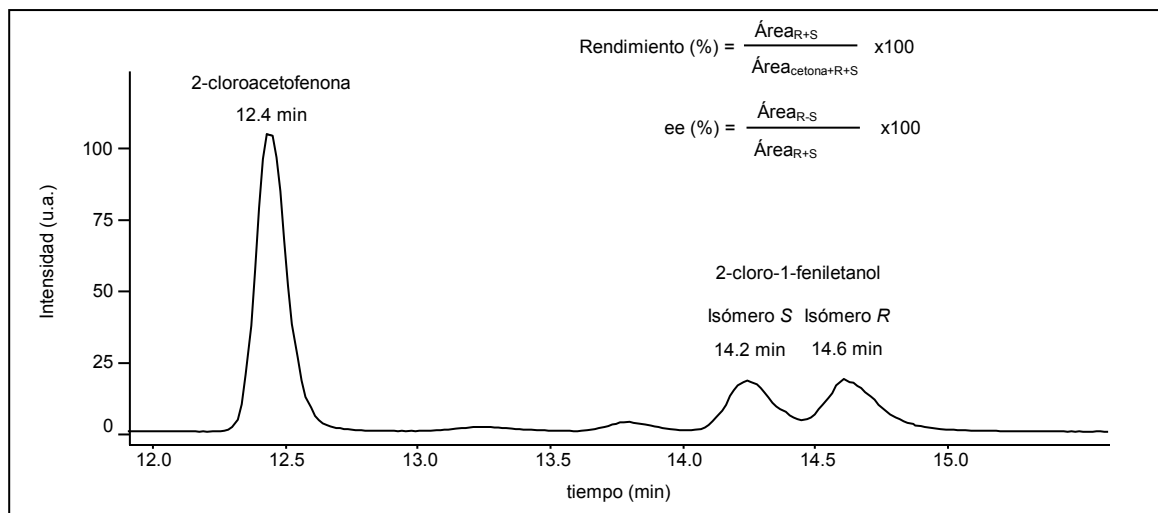


Figura 13. Cromatograma de la hidrogenación de la 2-cloroacetofenona.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos en la formación del 2-cloro-1-feniletanol, catalizada por el complejo de rodio(III) y L-Bencilo a diferentes temperaturas.

Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
40	92.00 ± 5
50	94.78 ± 0.8
60	100
70	100
80	100

Como se muestra en la tabla anterior, la temperatura menor a la que se obtuvo el mayor rendimiento fue la de 60 °C, por lo que se tomó ésta como la de trabajo en la síntesis del 2-cloro-1-feniletanol utilizando los ligantes quirales; asimismo, se llevó a cabo esta misma reacción a 50 °C con el fin de determinar si este cambio tenía un efecto en el exceso enantiomérico. En la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos en el experimento descrito.

En la tabla se puede observar que los complejos de rodio(III) sintetizados *in situ* con los ligantes quirales efectivamente lograron catalizar la reacción de TAH, obteniéndose el alcohol quiral deseado en rendimientos altos; además, en todos los casos se logró obtener un enantiómero en proporción mayor que el otro, aunque esta diferencia fue relativamente baja (~20 % de ee, equivalente a una proporción R:S = 60:40). La disminución en la temperatura

condujo a una disminución en el rendimiento, sin embargo, el exceso enantiomérico prácticamente no se vio afectado.

Tabla 3. Formación del 2-cloro-1-feniletanol.

Ligante	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Exceso enantiomérico* (%)
L-Metil-Bencilo	50	77.45 ± 2	20.23 ± 0.7
L-Metil-Bencilo	60	99.79 ± 0.02	18.69 ± 0.8
L-Naftilo	50	95.25 ± 3	21.07 ± 1
L-Naftilo	60	99.90 ± 0.03	21.15 ± 0.8

* En todos los casos, el isómero más abundante fue el enantiómero con configuración *R*.

Para la obtención del 1-feniletanol se realizaron experimentos similares a los descritos anteriormente, encontrándose que la hidrogenación de la acetofenona se logró de manera efectiva, aunque con rendimientos más bajos que los obtenidos en la síntesis del 2-cloro-1-feniletanol (29.10 ± 0.2 % al usar el ligante L-Metil-Bencilo y 46.80 ± 0.7 % al utilizar el ligante L-Naftilo); sin embargo el exceso enantiomérico fue más alto (34.87 ± 0.8 % al utilizar el ligante L-Metil-Bencilo y 34.06 ± 1 % al utilizar el ligante L-Naftilo; que corresponde a una proporción *R*:*S* ~ 70:30).

De acuerdo a los resultados anteriores, los complejos de rodio(III) con los ligantes tipo base de Schiff catalizaron asimétricamente la TAH para ambas cetonas; la presencia del átomo de cloro en el sustrato, vecino al grupo carbonilo, logró un aumento en la reactividad, sin embargo, el aumento en el rendimiento de reacción condujo a una disminución en la selectividad.

El hecho de que los complejos hayan mostrado actividad estimula 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 -NO₂) en las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo hidroxilo, 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 en exceso enantiomérico; Himeda y colaboradores (Himeda y col., 2003) encontraron que incluso la simple sustitución del grupo metilo unido al carbono de la base de Schiff por hidrógeno, puede conducir a cambios en el rendimiento.

CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis de tres ligantes tipo base de Schiff bidentados *orto*-sustituidos; el método de síntesis empleado condujo a la obtención de los productos de manera prácticamente cuantitativa.
- Se logró obtener los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol mediante la transferencia asimétrica de hidrógeno catalizada por complejos de rodio(III) formados *in situ* con los ligantes sintetizados.
- Se encontró que los catalizadores fueron capaces de generar asimetría en la reacción, conduciendo a una proporción mayor del isómero *R* para ambos alcoholes.
- Además, se encontró que el átomo de cloro en la 2-cloroacetofenona activó al grupo carbonilo, conduciendo a un rendimiento de reacción mayor, sin embargo, este aumento en el rendimiento condujo a la disminución en la selectividad enantiomérica.

RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo son alentadores, ya que muestran que los complejos de rodio(III) con ligantes tipo base de Schiff son efectivos en la formación de alcoholes quirales, sin embargo es necesario mejorar el diseño de los complejos metálicos para obtener alcoholes quirales con excesos enantioméricos mayores. Los cambios que se pueden realizar en el complejo metálico son diversos, por ejemplo, se puede cambiar al centro metálico por alguno de los mencionados en la sección de antecedentes (rutenio e iridio); también se pueden realizar modificaciones a los ligantes, por ejemplo, se pueden incluir grupos más voluminosos en posiciones cercanas al carbono quiral o se pueden sintetizar ligantes con grupos electrodonadores o electroattractores en las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo hidroxilo. Además, dado que se observó que la estructura de la cetona proquiral tiene influencia tanto en el rendimiento como en la enantioselectividad, se recomienda evaluar la transferencia de hidrógeno a otras cetonas, analizando la influencia de variantes tanto estéricas como electrónicas en el sustrato.

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.
- Bhandari K, Srivastava S, Shanker G, Nath C. 2004. Substituted propanolamines and alkylamines derived from fluoxetine as potent appetite suppressants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13(5): 1739-1747.
- 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.
- Cross DJ, Kenny JA, Houson I, Campbell L, Walsgrove T, Willsa M. 2001. Rhodium versus ruthenium: contrasting behaviour in the asymmetric transfer hydrogenation of α -substituted acetophenones. *Tetrahedron: Asymmetry* 12 (12) 1801–1806.
- 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.
- Espi F, Espi F, Shapov A, Martinez A. 2012. Biperiden Dependence: Case Report and Literature Review. *Case Reports in Psychiatry*. 2012(2012):1-3.
- Gupta KC, Sutar AK. 2008. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. *Coordination Chemistry Reviews* 252(12-14): 1420-1450.

- Himeda Y, Onozawa-Komatsuzaki N, Sugihara H, Arakawa H, Kasuga H. 2002. Transfer hydrogenation of 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.
- Ikariya T, Blacker J. 2007. Asymmetric transferhydrogenation 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
- Javida FS, Shafaatia A, Zarghia A. 2012. Improvement of capillary electrophoretic enantioseparation of fluoxetine by a cationic additive. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 12(supplement): 71-76.
- Jiang Y, Jiang Q, Zhang X. 1998. A New Chiral Bis(oxazolinylmethyl)amine Ligand for Ru-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *Journal American Chemistry Society* 120(15) 3817-3818.
- Juaritsi E. 1997. Recents advances in the enantioselective synthesis of chiral drugs. *Anales de Química. International Edition*. 93(2): 135-142.
- 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.
- Kureshy RI, Prathap KJ, Agrawal S, Khan NH, Abdi SHR, Jasra RV. 2008. Highly enantioselective synthesis of chiral β -Amino alcohols in the presence of chiral Ti(IV) Schiff base complexes as catalysts. *European Journal of Organic Chemistry*. 2008(18):3118-3128.
- Lin GQ, Cheng JF, Zhang JG. 2011. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*. 1^a edición. New Jersey. pp. 3-10.
- Manikandan R, Viswanathamurthi P, Muthukumar M. 2011. Ruthenium(II) hydrazone Schiff base complexes: Synthesis, spectral study and catalytic applications. *Spectrochimica Acta Part A*. 83(1):297-303.

- Mao J, Baker DC. 1999. A Chiral Rhodium Complex for Rapid Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines with High Enantioselectivity. *American Chemical Society* 1(6): 841-843.
- Matharu DS, Morris DJ, Kawamoto AM, Clarkson GJ, Wills M. 2005. A Stereochemically Well-Defined Rhodium(III) Catalyst for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *American Chemical Society* 7(24): 5489-5491.
- Noyori R. 2002. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*. 41(12):2008-1022.
- Oro LA, Bayon JC, Gomes PT, Moya SA, Rosales M, Sánchez Delgado R, Dos Santos EN, Sola E, Torrens H. 2000. Fundamentos y aplicaciones de la catálisis homogénea. *Cooperación Iberoamericana*. pp. 119-129.
- Pizzano A, Carmona E. 2001. Premio Nobel de Química 2001: Síntesis asimétrica catalítica. *Anales de la Sociedad Española de Química*. 97(4): 50-55.
- 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.
- Samec JSM, Bäckvall JE, Andersson PG, Brandt P. 2005. Mechanistic aspects of transition metal-catalyzed hydrogen transfer reaction. *Chemical Society Reviews* 35(3): 237-248.
- Shimazawa R, Nagai N, Toyoshima S, Okuda H. 2008. Present state of new chiral drug development and review in Japan. *Journal of Health Science* 54(1): 23-29.
- Singh BK, Adhikari D. 2012. Complexation Behaviour of Schiff base ligands with transition metal ions. *International Journal of Basic and Applied Chemical Sciences* 2(1): 84-107.
- Sotelo JL. 2003. Tecnologías para un desarrollo sostenible. *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (Esp)*. 97(2): 303-318.
- Wu X, Xiao J. 2007. Aqueous-phase asymmetric transfer hydrogenation of ketones – a greener approach to chiral alcohols. *Chemistry Communications (Cambridge)* 28(24): 2449-2466.
- Yang L, Krüger A, Neels A, Albrecht M. 2008. Rhodium(III) Complexes Containing C4-Bound N-Heterocyclic Carbenes: Synthesis, Coordination Chemistry, and Catalytic Activity in Transfer Hydrogenation. *Organometallics* 27(13): 3161–3171
- Zhang YM, Peng L, 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.