

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

**Departamento de Investigación en Polímeros y
Materiales**

**SÍNTESIS DE ALCOHOLES QUIRALES MEDIANTE
CATÁLISIS ASIMÉTRICA POR COMPLEJOS DE
RUTENIO(II) CON BASES DE SCHIFF REDUCIDAS**

TESIS

**Que para obtener el título de
MAESTRO EN CIENCIA DE MATERIALES**

1942

PRESENTA:

QBC JONATHAN MORENO URBALEJO

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

Hermosillo, Sonora

Agosto del 2022

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



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

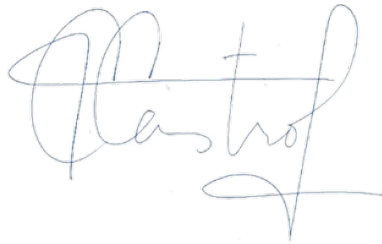


Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual de la Universidad de Sonora y del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del director de tesis, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director de la Tesis.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al DIPM, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



DRA. TERESA DEL CASTILLO CASTRO

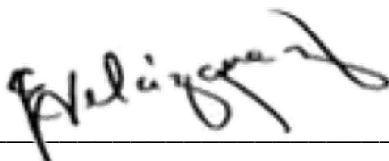
Jefa del Departamento

APROBACIÓN DE TESIS

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis de maestría del QBC JONATHAN MORENO, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de **Maestro en Ciencia de Materiales**.



DR. FERNANDO ROCHA ALONZO
PRESIDENTE



DR. ENRIQUE FERNANDO VELAZQUEZ CONTRERAS
SECRETARIO



DRA. ROCIO SUGICH MIRANDA
SINODAL



DRA. DORA EVELIA RODRIGUEZ FELIX
SUPLENTE



DRA. JAYANTHI NARAYANAN
SINODAL EXTERNO

DEDICATORIA

A mis padres, hermano y novia que siempre están apoyándome.

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) por el otorgamiento de una Beca (CVU No. 808973) durante la duración del posgrado para poder continuar con mis estudios.

Al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM), al Departamento de Ciencias Químico Biológicas (DCQB) de la Universidad de Sonora (UNISON) así como al Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP/103.5/11/4462), a la red temática de Conacyt Química Supramolecular 294810 y a la red temática de Prodep Aplicación Ambiental de los Nanomateriales por el aporte de reactivos, equipo e instalaciones necesarios para realizar los experimentos del presente proyecto.

CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS	VII
LISTA DE TABLAS	IX
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS	5
OBJETIVOS	5
Objetivo general	5
Objetivos específicos	5
ANTECEDENTES	6
Quiralidad: Concepto e historia	6
Fármacos quirales	7
Síntesis enantioselectiva	10
Alcoholes quirales	12
Transferencia asimétrica de hidrógeno	14
Técnicas de caracterización	17
Espectroscopía de UV-Vis	17
Espectroscopía de Infrarrojo	19
Resonancia magnética nuclear (RMN)	21
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	22
DESARROLLO EXPERIMENTAL	24
Materiales	24
Métodos	24
Síntesis de ligantes	25
Síntesis de alcoholes quirales mediante ATH	25
Preparación de referencias para HPLC	25
Caracterización	26
Espectroscopia de infrarrojo (IR)	26
Resonancia magnética nuclear (RMN)	26
Espectroscopía de UV-Vis	26

Punto de fusión.....	26
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).	26
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
Síntesis de Ligantes.....	27
Síntesis de alcoholes quirales.....	38
CONCLUSIONES	44
PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Moléculas del ácido láctico.....	7
Figura 2 Estructura de (S)-propranolol (izquierda) y (R)-propranolol (derecha).	8
Figura 3 Estructura de (S)-ciclofosfamida (izquierda) y (R)-ciclofosfamida (derecha).	8
Figura 4 Estructura de (R)-ibuprofeno (derecha) y (S)-ibuprofeno (izquierda)	9
Figura 5 Estructura de (S)-talidomida (izquierda) y (R)-talidomida (derecha)	9
Figura 6 Interacción del par de enantiómeros con un sitio activo.....	10
Figura 7 Diagrama general de la reacción reportada por H. Nozaki.....	11
Figura 8 El grupo nitro es orientado al coordinar al átomo de cobre(II) y formar puente de hidrógeno de la amina secundaria para promover el ataque del nucleófilo en una sola dirección.	12
Figura 9 (a) estructura de isoprotenerol y (b) estructura de sotalol.	13
Figura 10 Enantiómeros de la fluoxetina. Superior: R; inferior: S.....	13
Figura 11 Reacción de ATH.	14
Figura 12 Mecanismo de ATH por transferencia directa de hidruro.	14
Figura 13 Mecanismo de ATH mediante monohidruro.	15
Figura 14 ATH por la vía del hidruro de la esfera externa. Diagrama por Baráth (2018).....	16
Figura 15 Estructura general de los alcoholes quirales deseados (a) y cetonas proquirales utilizadas en ATH (b).	17
Figura 16 Espectros de UV-Vis del ligante y ligante reducido de Sk.....	18
Figura 17 Ligante (L1H) y complejo (C1) de Selvi con sus respectivos espectros de UV-Vis.	19
Figura 18 Iminofosfina y su aminofosfina preparadas por Keles.	20
Figura 19 Base de Schiff y amina preparadas por Yigit.	22
Figura 20 Cromatograma de los enantiómeros del ciclopropilvinil alcohol.	23
Figura 21 Reacción de dos pasos para la formación de ligantes tipo base de Schiff reducidas.....	27

Figura 22 (A) Mezcla de reacción inicial (aldehído + amina), (B) base de Schiff formada, (C) base de Schiff reducida.....	28
Figura 23 Espectros de UV-Vis de los reactivos precursores, BS ₁ y L ₁	29
Figura 24 Espectros de UV-Vis de L ₍₁₋₃₎	30
Figura 25 Espectro de infrarrojo de L ₁ y sus precursores.....	31
Figura 26 Comparación de los espectros de infrarrojo de L ₍₁₋₃₎	32
Figura 27 Espectros de RMN ¹ H de bencilamina y salicilaldehído, precursores de de L ₁	33
Figura 28 Espectros de RMN ¹ H de BS ₁ y L ₁	35
Figura 29 Espectros de RMN ¹ H de L ₂ y L ₃	37
Figura 30 Reacción de ATH con catalizador de Ru(II)	38
Figura 31 Espectros de UV-Vis de la fuente de [Ru(p-cymene)Cl ₂] ₂ y el complejo	39
Figura 32 Cromatograma de la acetofenona y el RS-1-feniletanol.....	40
Figura 33 Cromatograma de ambos enantiómeros del RS-2-clorofenietanol.....	41

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Resultados de las evaluaciones catalíticas para la síntesis de alcoholes quirales por ATH.	42
Tabla 2 Resultados de las evaluaciones catalíticas para la síntesis de alcoholes quirales por ATH	43

RESUMEN

Se evaluó la actividad como catalizadores asimétricos de tres complejos de rutenio(II) sintetizados *in situ*, en la formación de los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol, los cuales se utilizan como intermediarios en la síntesis de fármacos quirales como el isoprotenerol y sotalol; como primer paso, se sintetizaron tres bases de Schiff mediante la reacción entre el salicilaldehído y las aminas aromáticas bencilamina, (*R*)-(+)- α -etilbencilamina y (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina, para su posterior reducción con NaBH₄, dando lugar a los ligantes L₁, L₂ y L₃, respectivamente. La caracterización de estos compuestos incluyó las técnicas espectroscópicas de UV-Vis, IR y RMN de ¹H, las cuales permitieron corroborar la identidad de los compuestos sintetizados, asimismo, se obtuvo el punto de fusión, como indicativo de la pureza. Una vez sintetizadas las bases de Schiff reducidas, se realizaron las evaluaciones catalíticas, utilizando [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ como fuente de rutenio(II) para la formación de los complejos *in situ*, las cetonas acetofenona y 2-cloroacetofenona como sustratos, 2-propanol como fuente de hidrógeno y llevando a cabo la reacción a 82 °C por tres horas. La conversión de los sustratos a alcoholes y excesos enantioméricos se determinaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), utilizando una columna quiral y se encontró que todos los complejos fueron activos como catalizadores. En todos los casos, el enantiómero mayoritario se obtuvo con una configuración *R* tanto para el 1-feniletanol como para el 2-cloro-1-feniletanol. Para la síntesis de 1-feniletanol, el ligante L₃ formó el mejor catalizador teniendo una conversión del 45% y ee de 11 %, seguido de L₂ con una conversión de 42% y ee de 4 % y por último el L₁ con una conversión del 11% y ee <1 %. Para la síntesis de 2-cloro-1-feniletanol, el ligante L₁ formó el mejor catalizador teniendo una conversión del 7% y ee de 7 %, seguido de L₂ con una conversión de 13% y ee de 5 % y por último el L₁ con una conversión del 44% y ee <1 %.

ABSTRACT

Three ruthenium(II) complex formed *in situ* were evaluated in asymmetric catalysts in the formation of chiral alcohols 1-phenylethanol and 2-chloro-1-phenylethanol, which are used as intermediates in the synthesis of chiral drugs such as isoprotenerol and sotalol. First, three Schiff bases were synthesized by the reaction between salicylaldehyde and the aromatic amines benzylamine, (*R*)-(+)- α -ethylbenzylamine and (*R*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthylamine, for its subsequent reduction with NaBH₄, giving rise to the ligands L₁, L₂ and L₃, respectively; the characterization of these compounds including UV-Vis, IR and ¹H NMR spectroscopy, which allowed to corroborating the identity of the compounds, using the melting point as an indication of purity. Once the reduced Schiff bases were synthesized, the catalytic evaluations were carried out using [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ as a source of ruthenium(II) for the formation of the *in situ* complex, the ketones acetophenone and 2-chloroacetophenone as substrates, 2-propanol as hydrogen source and carrying out the reaction at 82 °C for three hours. The conversion and enantiomeric excesses were determined by high performance liquid chromatography (HPLC), using a chiral column, and it was found that all the complexes were active as catalysts where, in all cases, the majority enantiomer had an *R* configuration for 1-phenylethanol and 2-chloro-1-phenylethanol. For the synthesis of 1-phenylethanol, ligand L₃ formed the best catalyst having a conversion of 45% and ee of 11%, followed by L₂ with a conversion of 42% and ee of 4%, finally L₁ with a conversion of 11% and ee <1%. For the synthesis of 2-chloro-1-phenylethanol, ligand L₁ formed the best catalyst having a conversion of 7% and ee of 7%, followed by L₂ with a conversion of 13% and ee of 5%, finally L₁ with a 44% conversion and ee <1%.

INTRODUCCIÓN

Los alcoholes quirales son una familia de compuestos muy importantes por sus aplicaciones en la industria química como fármacos o intermediarios en la síntesis de otras moléculas valiosas. La importancia de sintetizar alcoholes homoquirales radica en la alta especificidad en el reconocimiento molecular de los receptores químicos en los sistemas biológicos; un fármaco con quiralidad equivocada será inocuo para el cuerpo humano en el mejor de los casos o provocará reacciones adversas en el peor.

En la actualidad, la obtención de alcoholes homoquirales requiere costosas técnicas de separación como cromatografía quiral de alta resolución o el uso de agentes derivatizantes para la producción de diastereómeros. Para eludir el uso de estos métodos, se desarrolló la síntesis enantioselectiva, la cual provee metodologías que producen enantiómeros en cantidades desiguales (idealmente, la obtención de sólo uno de los enantiómeros, tal como sucede en los sistemas bioquímicos). La síntesis enantioselectiva utiliza catalizadores y auxiliares para la producción de compuestos homoquirales, y entre los más destacados se encuentran los complejos metálicos con ligantes quirales. Entre los principales ligantes quirales para la síntesis enantioselectiva se encuentran las bases de Schiff reducidas, que son compuestos que poseen bondades como ser muy económicos, fáciles de sintetizar y no tóxicos.

Los ligantes tipo base de Schiff reducidas y sus complejos de rutenio(II) han mostrado ser capaces de llevar a cabo la transferencia asimétrica de hidrógeno (ATH), una de las principales técnicas para la síntesis de alcoholes quirales; la ATH es una reacción sencilla que prescinde del hidrógeno gaseoso y en su lugar utiliza alcoholes y ácidos carboxílicos como fuente de hidrógeno para la reducción de cetonas proquirales, tampoco necesita altas presiones por lo que puede realizarse en laboratorios sin equipos especializados.

En este trabajo se sintetizaron los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol mediante transferencia asimétrica de hidrógeno con 2-propanol como

fuelle de hidrógeno, con catalizadores de rutenio(II) y ligantes tipo base de Schiff reducidas derivadas del salicilaldehído y aminos quirales.

HIPÓTESIS

Los complejos de rutenio(II) con ligantes tipo base de Schiff reducidas pueden catalizar la transferencia asimétrica de hidrógeno utilizando 2-propanol como fuente de hidrógeno, hacia cetonas proquirales para la síntesis de alcoholes quirales.

OBJETIVOS

Objetivo general

Sintetizar alcoholes quirales mediante catálisis asimétrica por complejos de rutenio(II) con bases de Schiff reducidas.

Objetivos específicos

- Sintetizar tres bases de Schiff a partir de salicilaldehído y las aminas bencilamina, (R)- α -etilbencilamina y (R)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina.
- Reducir las bases de Schiff sintetizadas y caracterizar los productos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas IR, UV-Vis, RMN de ^1H y punto de fusión.
- Sintetizar *in situ* complejos de rutenio(II) con los ligantes sintetizados.
- Sintetizar los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol mediante transferencia asimétrica de hidrógeno catalizada por los complejos de rutenio(II) formados *in situ*.

ANTECEDENTES

Quiralidad: Concepto e historia.

En 1848 Louis Pasteur separó dos cristales de ácido tartárico y observó que las soluciones de estos rotaban el plano de la luz polarizada en sentidos opuestos, designando este tipo de moléculas como *dissymétrie moléculaire*, pero fue hasta 1884, casi cuarenta años después, William Thomson, Lord Kelvin, acuñó los términos de quiral y quiralidad en su libro "*The molecular tactics of a crystal*" donde escribió en un pie de página lo siguiente: (Busch, 2011)

"Llamo quiral a cualquier figura o grupo de puntos y digo que tiene quiralidad si su imagen en un espejo plano obtenida idealmente no puede coincidir con sigo misma" (Kelvin, 1894)

Etimológicamente quiral y quiralidad se originan de la palabra griega *cheir*, que significa mano, ya que nuestros pares de manos son el ejemplo más sencillo de la quiralidad propuesta por Lord Kelvin: son idénticas y opuestas, imágenes especulares las unas de las otras. Un término asociado a la quiralidad es enantiómero o enantiomorfo, el cual también tiene raíces griegas que pueden separarse en *enantios* (opuesta) y *morphe* (forma), por lo que enantiómero significa formas opuestas (Merriam-Webster.com Dictionary, n.d.)

Cuatro años antes de los experimentos de Pasteur, el químico alemán Eilhard Mitscherlich pensó haber aislado los dos isómeros del tartrato de sodio y amonio, asegurando que uno de ellos era ópticamente activo y el otro no. El error de Eilhard Mitscherlich fue que solo aisló uno de los enantiómeros del ácido tartárico, mientras el otro isómero era realmente una mezcla racémica de los dos enantiómeros del tartrato; en estas mezclas la cantidad de cada uno de los enantiómeros es la misma, por lo que la desviación de la luz polarizada se cancela y se comportan como un compuesto ópticamente inactivo (Jozwiak, 2012). Eilhard Mitscherlich no encontró diferencias en la composición, pesos específicos, refracción y forma de los cristales

del tartrato, solo la rotación óptica, en retrospectiva es comprensible la dificultad a la que se enfrentaban los científicos de aquella época estudiando los enantiómeros, en la actualidad sabemos que las propiedades físicas como punto de fusión o evaporación, la reactividad química, los espectros de infrarrojo, resonancia magnética y ultravioleta-visible son los mismos para cada par de enantiómeros y su mezcla racémica. (Lewis, 2013).

Estructuralmente un compuesto que es enantiómero está compuesto por uno o más centros quirales, el cual es un átomo de carbono con hibridación sp^3 con sus cuatro sustituyentes distintos, como el ácido láctico de la Figura 1. Al ser solamente imágenes especulares no hay cambios en la composición elemental ni en otras características físicas o químicas, como ángulos o longitudes de enlaces, momento dipolar, acoplamiento de hidrógenos, etc. por ello presentan las mismas propiedades químicas y físicas, así como los mismos espectros de infrarrojo, UV-Vis y resonancia magnética nuclear.



Figura 1 Moléculas del ácido láctico.

Fármacos quirales.

Una de las consecuencias de la quiralidad en los sistemas biológicos es la especificidad en la interacción entre especies quirales. Las proteínas, por ejemplo, tienen sitios activos específicos y solo pueden reconocer o sintetizar un enantiómero, de ahí que solo puedan interactuar con *L*-aminoácidos y con *D*-carbohidratos, descartando a sus respectivos pares enantioméricos. No es de extrañar que moléculas bioactivas como los fármacos presenten situación similar en su interacción con los organismos, desencadenando cada enantiómero diferentes acciones o presentando toxicología o farmacocinéticas particulares. La interacción

del par de enantiómeros de un fármaco quiral se clasifica en tres grupos (Nguyen et al., 2006).

1. **Fármacos racémicos con un enantiómero de mayor actividad.** Uno de los enantiómeros es el agente bioactivo principal (llamado eutómero), el otro es inactivo, menos activo (distómero) o puede ejercer otras propiedades farmacológicas. El (S)-propranolol es un beta-bloqueador 100 veces más potente que su enantiómero (R)-propranolol. Figura 2.

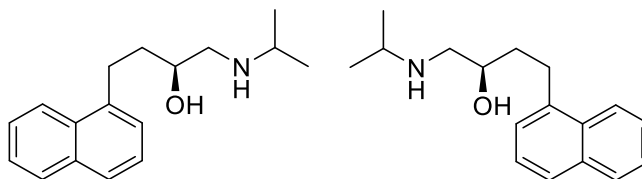


Figura 2 Estructura de (S)-propranolol (izquierda) y (R)-propranolol (derecha).

2. **Fármacos racémicos con bioactividad equivalente enantiomérica:** Ambos enantiómeros tienen el mismo efecto. La ciclofosfamida es un agente alquilante utilizado en la quimioterapia y sus enantiómeros poseen el mismo efecto terapéutico. Figura 3.

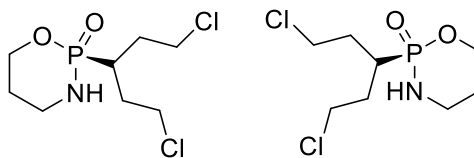


Figura 3 Estructura de (S)-ciclofosfamida (izquierda) y (R)-ciclofosfamida (derecha).

3. **Fármacos racémicos con inversión quiral:** Las enzimas convierten las moléculas en su enantiómero, como (R)-Ibuprofeno que es convertido en (S)-Ibuprofeno por las enzimas hepáticas y éste último es un inhibidor de la ciclooxigenasa 100 veces más potente que su enantiómero. Figura 4.

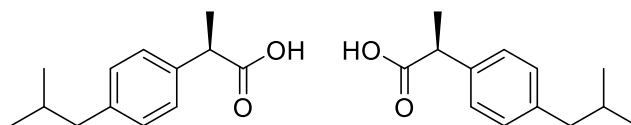


Figura 4 Estructura de (*R*)-ibuprofeno (derecha) y (*S*)-ibuprofeno (izquierda)

El interés por estudiar la quiralidad en los fármacos surgió en la década de los 60's a raíz de la comercialización de un calmante para las náuseas llamado talidomida (Figura 5); mientras que la (*R*)-talidomida cumplía con su propósito, la (*S*)-talidomida resultó ser un teratógeno y fue retirada del mercado. Este caso orillo a la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) a publicar en 1992 un documento donde se exponía la necesidad de estudiar las características farmacológicas de cada uno de los enantiómeros y sus racematos, así como cambios en la legislación involucrados con el etiquetado y comercialización de fármacos quirales (Center for Drug Evaluation and Research., 2018). Hoy en día la talidomida se utiliza como inmunoregulator y tratamiento de algunos tipos de cáncer.

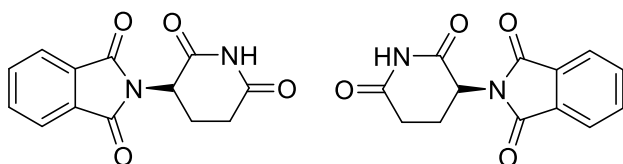


Figura 5 Estructura de (*S*)-talidomida (izquierda) y (*R*)-talidomida (derecha)

En la Figura 6 se ejemplifica la disposición espacial de un enantiómero para interactuar con un sitio activo específico y la incapacidad de su imagen especular para interactuar de la misma manera, desencadenando un efecto menor respecto al deseado, ninguno o contraproducente como en los ejemplos anteriores (Nguyen et al., 2006).

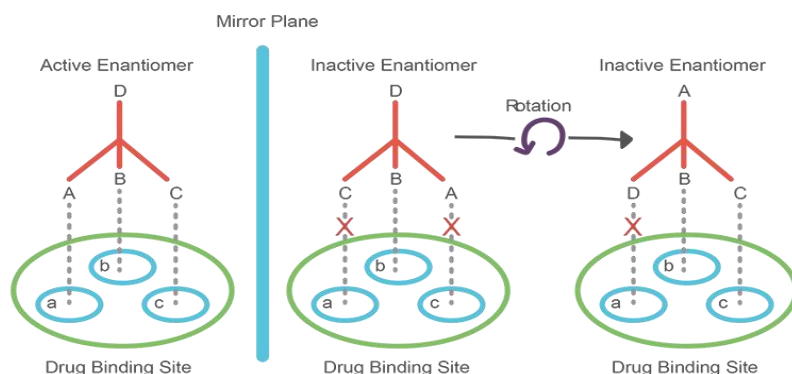


Figura 6 Interacción del par de enantiómeros con un sitio activo

Síntesis enantioselectiva

Para economizar y evitar los aspectos adversos de los enantiómeros no deseados, los químicos se han visto en la necesidad de obtener enantiómeros puros, lo cual resulta complicado por métodos tradicionales ya que la energía de formación de cada par de enantiómeros es la misma y se obtienen mezclas racémicas (J. Ashenurst, 2022). Esta problemática dio paso al desarrollo de la síntesis enantioselectiva o asimétrica, definida por la IUPAC (2019) como “Reacción química o secuencia de reacciones donde se producen enantiómeros en cantidades desiguales”. Existen cuatro criterios que deben seguirse para que la síntesis enantioselectiva sea efectiva:

1. La síntesis debe ser altamente estereoselectiva.
2. Si se utiliza un catalizador, debe permanecer en baja concentración y ser fácil de separar del producto.
3. Si se utiliza un auxiliar quiral, este debe poder removerse sin afectar el nuevo estereocentro y recuperarse en buena proporción y sin racematos.
4. El catalizador y/o auxiliar debe ser económico y fácil de obtener.

El primer criterio es el más importante de todos y es el que da sentido a la síntesis enantioselectiva, el segundo y tercero son importantes en la industria farmacéutica para economizar costos (Robert Gawley, 2012). Estos criterios están íntimamente relacionados con los 12 principios de la química verde propuestos por

Anastas y Werner en la década de los 90's, donde se destaca que debe evitarse producirse subproductos en las reacciones, obtener altos rendimientos y utilizar la menor cantidad de catalizadores y auxiliares posibles (Erythropel et al., 2018).

Los catalizadores con ligantes y complejos derivados de bases de Schiff han resultado una excelente opción para la síntesis asimétrica, principalmente por ser fáciles de preparar, económicos y mostrar buena estereoselectividad, cumpliendo así con los criterios de la síntesis asimétrica. El primer reporte de un complejo de un metal de transición con un ligante tipo base de Schiff surgió en la década de los 60's, cuando H. Nozaki utilizó un complejo de cobre(II) para la síntesis de *cis/trans* ciclopropanocarboxilatos aromáticos a partir de estireno y etildiazoacetato, obteniendo un exceso enantiomérico de 10 y 6% respectivamente (Noyori, 2002).
Figura 7.

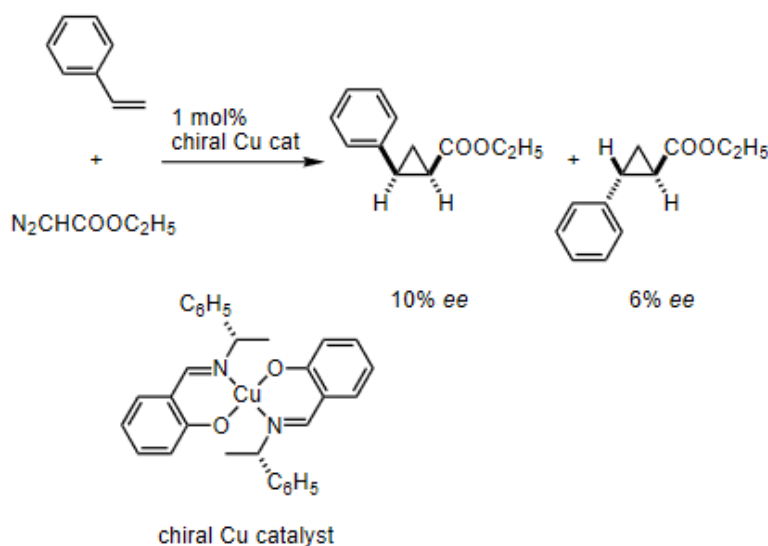


Figura 7 Diagrama general de la reacción reportada por H. Nozaki.

Una alternativa interesante sobre los complejos con ligantes tipo base de Schiff es utilizar sus análogos reducidos. Las bases de Schiff presentan el inconveniente de ser sensibles al pH, solventes próticos y altas temperatura, por lo que utilizar sus aminas secundarias es conveniente en sistemas catalíticos en condiciones más extremas. La presencia de un enlace N-H también puede ayudar a estabilizar los complejos por puentes de hidrógeno y orientar el sistema catalítico (Sreenivasulu, 2012). Un caso donde podemos observar este fenómeno es el

reportado por Lu en el 2016, que presentó un ligante derivado del 1,3-ftalaldehído y fenilglicinol que catalizó la reacción de Henry con distintos aldehídos y nitrometano en presencia de cobre(II) (Figura 8). El grupo nitro forma puente de hidrógeno con la amina secundaria y orienta el nucleófilo hacia el carbonilo del aldehído para producir nitroalcoholes con excesos enantiomérico mayores al 90%.

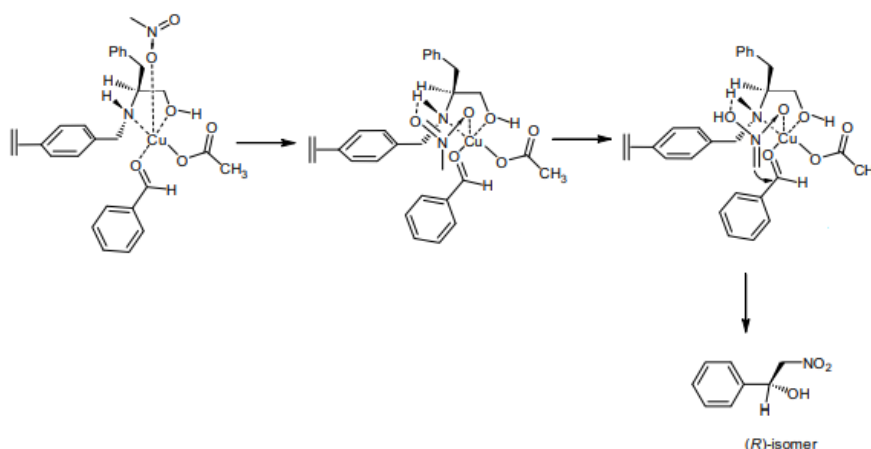


Figura 8 El grupo nitro es orientado al coordinar al átomo de cobre(II) y formar puente de hidrógeno de la amina secundaria para promover el ataque del nucleófilo en una sola dirección.

Alcoholes quirales

Los alcoholes quirales son una familia de compuestos muy valiosos tanto por sus aplicaciones farmacéuticas directas, como por su función como intermediarios y materiales de partida para la síntesis de otros fármacos quirales (Baydaş et al., 2020). Entre los fármacos que se administran como un alcohol quiral podemos encontrar el (*R*)-isoproterenol de la Figura 9(a), que se utiliza para tratar problemas relacionados al asma y debe administrarse enantioméricamente puro para potenciar su efecto. Es importante señalar que la síntesis industrial actual de este fármaco requiere técnicas de purificación de enantiómeros plasmada en la patente *WO 2018127806A1: Process for preparation of isoproterenol hydrochloride* (Gurjar, 2017); otro ejemplo de un alcohol quiral es sotalol, que se prepara reduciendo el 4-(2-isopropilaminoacetil)metanosulfonanilida y se purifica mediante cromatografía

quiral de alta resolución, ambos enantiómeros son beta bloqueadores de la epinefrina, no obstante el enantiómero L-sotalol es de 30 a 60 veces más afín a los receptores betabloqueantes (Figura 9(b)) (Blay et al., 2010).

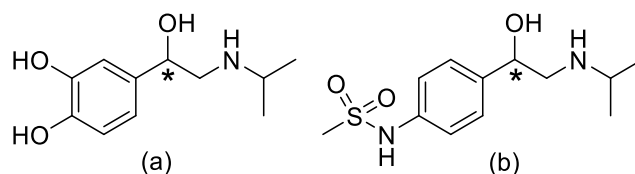


Figura 9 (a) estructura de isoprotenerol y (b) estructura de sotalol.

Entre los derivados de alcohol quiral podemos encontrar la fluoxetina (Figura 10), un éter del (R)-N-Metil-1-fenil-3-amino-1-propanol cuya síntesis se encuentra en la *US Patent US5225585A: Production of fluoxetine and new intermediates* (Schwartz, 1991) y requiere cristalización fraccionada con ácido mandélico para poder separar sus enantiómeros (Vardanyan & Hraby, 2016). Se utiliza para tratar diversos trastornos psicológicos como depresiones mayores, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa, entre otros, y aunque el efecto terapéutico de ambos enantiómeros es el mismo, la (R)-fluoxetina tiene una vida media cuatro veces más grande que la (S)-fluoxetina, por lo que el enantiómero R es el elegido para administrarse a los pacientes que lo requieran (Cârcu-Dobrin et al., 2017). El evitar procesos de purificación enantiomérica mediante la síntesis enantioselectiva es una estrategia cada vez más utilizada por la industria farmacéutica.

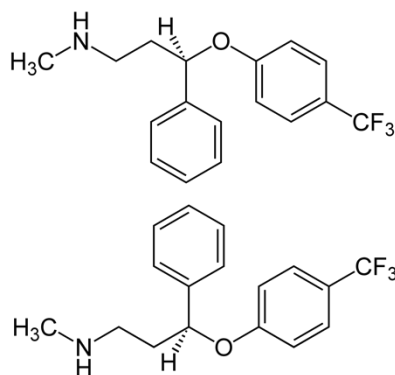


Figura 10 Enantiómeros de la fluoxetina. Superior: R; inferior: S.

Transferencia asimétrica de hidrógeno

La transferencia asimétrica de hidrógeno, por sus siglas en inglés ATH, fue definida por Wu en 2010 como la reducción de cetonas proquirales con un donador de hidrógeno diferente a hidrógeno molecular en presencia de un catalizador quiral. La transferencia asimétrica de hidrógeno se ha convertido en una de las técnicas más utilizadas para la síntesis de alcoholes quirales de alta pureza (Wu et al., 2010). La reacción general de la ATH está representada en la Figura 11, y procede principalmente mediante dos mecanismos: transferencia directa de hidruro o formación de hidruro.

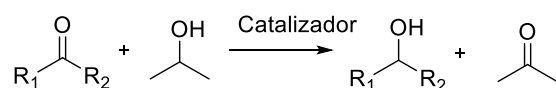


Figura 11 Reacción de ATH.

En la transferencia directa de hidruro se forma un ciclo de seis átomos donde sustrato y donador se encuentran coordinando simultáneamente al metal, como se muestra en la Figura 12 (Palmer & Wills, 1999).

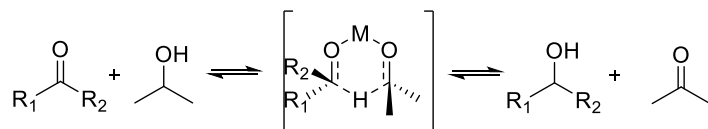


Figura 12 Mecanismo de ATH por transferencia directa de hidruro.

La formación del monohidruro puede seguir un mecanismo similar al de $\text{RuCl}[(R,R)\text{-TsDPEN}](\text{mesitileno})$ ejemplificado en la Figura 13, donde la presencia de una base fuerte conduce a la desprotonación de la amina unida y a la pérdida del ligando de cloruro, dando lugar a un complejo "insaturado" de 16 electrones (complejo **2** de la figura). La adición de un alcohol reductor (en este caso 2-propanol) a **2** da lugar a la formación del complejo monohidruro de 18 electrones **3** junto con la cetona correspondiente. **3** puede transferir los equivalentes reductores a otra cetona, lo que lleva a la re-formación de **2** y el alcohol correspondiente (con stereocontrol en este caso) (Hall et al., 2019).

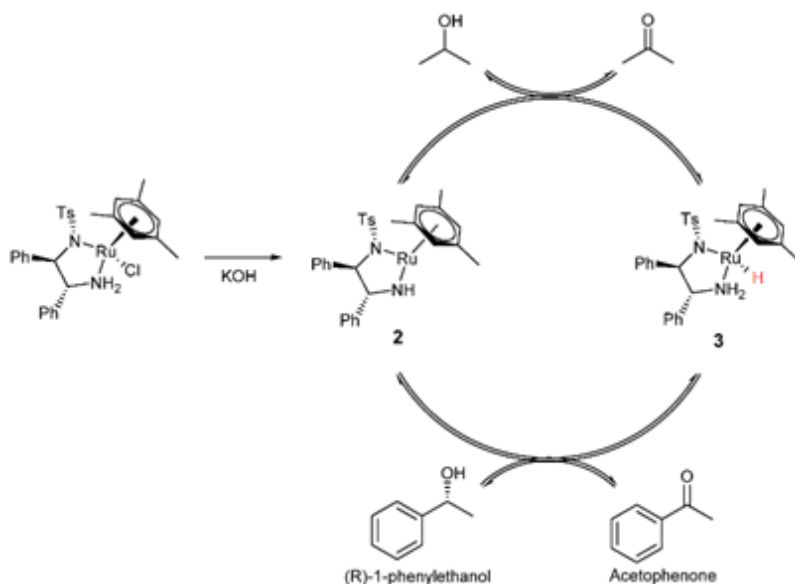


Figura 13 Mecanismo de ATH mediante monohidruro.

Los ligantes que se evaluarán en este trabajo son del tipo bases de Schiff reducidas quirales, esta característica permite la posibilidad de que durante el proceso catalítico el catalizador haga contacto con solo una de las caras enantiotópicas del sustrato quiral, produciéndose idealmente solo uno de los enantiómeros (Gennari & Piarulli, 2003). Estos ligantes llevan a cabo la vía del monohidruro representada en la Figura 14, donde el donador se coordina con el átomo de rutenio para la transferencia de hidruro y protón, el donador oxidado sale de la esfera y se coordina el aceptor que recibe el hidruro y el protón, restaurándose el catalizador para comenzar con el proceso una vez más. Para este mecanismo es indispensable la presencia del areno con hapticidad de 6 (η^6 -areno), pues estabiliza el estado de transición mediante las interacciones π (Gladiali & Alberico, 2006).

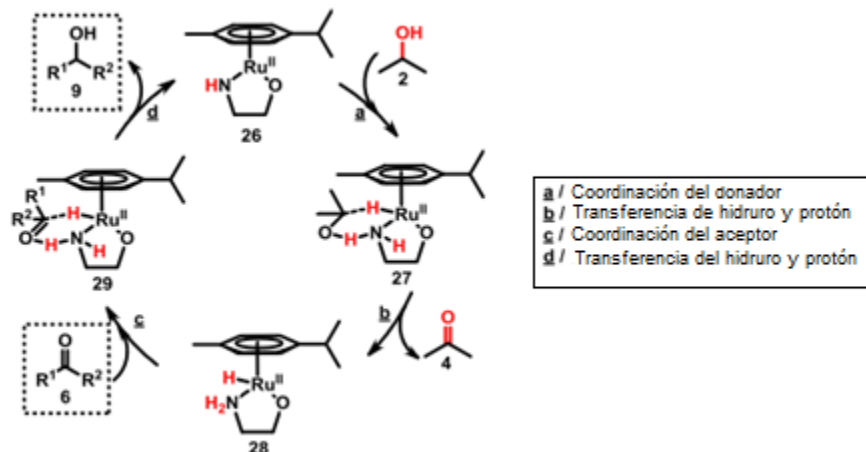


Figura 14 ATH por la vía del hidruro de la esfera externa. Diagrama por Baráth (2018)

Los alcoholes representan el principal donador de hidrógeno para las reacciones de ATH, y aunque pueden utilizarse tanto alcoholes secundarios como primarios, los últimos presentan el inconveniente de la descarboxilación que obstaculiza el proceso catalítico, por ello los alcoholes secundarios suelen ser la elección predilecta; entre los alcoholes secundarios el 2-propanol es el más económico y menos tóxico de ellos, se convierte en acetona al llevar a cabo la catálisis que puede destilarse del sistema. En procesos donde se da una alta conversión de la cetona proquiral la reacción procede en sentido inverso, por lo que la acetona formada debe ser eliminada tan pronto como se forme o trabajarse con concentraciones muy diluidas. El ácido fórmico y sus sales también representan una fuente de hidrógeno interesante por el hecho de producir CO_2 que es eliminado fácilmente del sistema, sin embargo, algunos complejos sufren descomposición en soluciones concentradas de ácido fórmico o pierden completamente su funcionalidad posiblemente por la inhibición de uno de los pasos del proceso catalítico (Gladiali & Alberico, 2006).

Es de destacarse que los ejemplos de alcoholes quirales presentados en la sección anterior corresponden a la estructura general de la Figura 15 (a), por lo que pueden ser fácilmente obtenidos mediante la ATH a cetonas proquirales con la estructura general de la Figura 15 (b); el compuesto más sencillo con esa estructura

es la acetofenona, la cual es un reactivo muy accesible que permite realizar gran cantidad de pruebas preliminares.

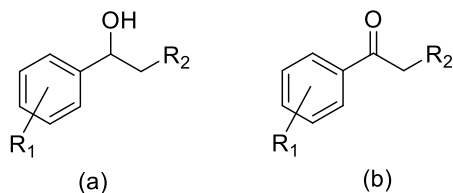


Figura 15 Estructura general de los alcoholes quirales deseados (a) y cetonas proquirales utilizadas en ATH (b).

Técnicas de caracterización.

Es indispensable la correcta caracterización de los productos obtenidos, materias primas y auxiliares, afortunadamente en la actualidad, además de los ensayos químicos que se utilizan para la identificación sistemática de compuestos químicos, tenemos accesos a técnicas espectroscópicas y cromatográficas, por lo que se describirá el fundamento y ejemplos de cómo se utilizan las técnicas que ayudaron a la realización de este trabajo.

Espectroscopía de UV-Vis

Las técnicas espectroscópicas son procedimientos que permiten estudiar la materia y su interacción con el espectro electromagnético; como su nombre lo indica, la espectroscopía de UV-Vis estudia la interacción de la materia con la radiación ultravioleta y visible, la cual es solo una pequeña fracción del espectro electromagnético donde también existen otras formas de radiación como el infrarrojo, rayos x, rayos gamma, etc. La región de trabajo de los espectrofotómetros modernos UV-Vis se encuentra entre los 180 y 1200 nm. Cuando este tipo de radiación electromagnética interactúa con la materia puede sufrir diversos procesos: reflexión, dispersión, absorción; la absorción de esta radiación provoca en las moléculas transiciones electrónicas (Agilent Technologies, 2021). En el caso particular de las bases de Schiff presentan transiciones electrónicas del tipo $n \rightarrow \pi^*$ debido al par de electrones no apareados del nitrógeno, esta transición suele encontrarse entre los 400 y 480 nm, que corresponden al color amarillo. Para el

caso de las bases de Schiff reducidas, desaparecerá la banda sobre los 400 nm debido a la ausencia de la transición $n \rightarrow \pi^*$ provocada por los electrones no apareados del nitrógeno que tenían transiciones hacia los orbitales π^* del doble enlace carbono-nitrógeno, acompañado de la desaparición del característico color amarillo; por ejemplo, (Sk et al., 2020) preparó una base de Schiff a partir de 4-aminofenol y 5-nitrosalicilaldehído que mostraba una banda a 410 nm correspondiente al grupo imina que desapareció al reducirla con borohidruro de sodio. En la Figura 16 se muestran las estructuras de la base de Schiff y su reducción, así como sus espectros de UV-Vis.

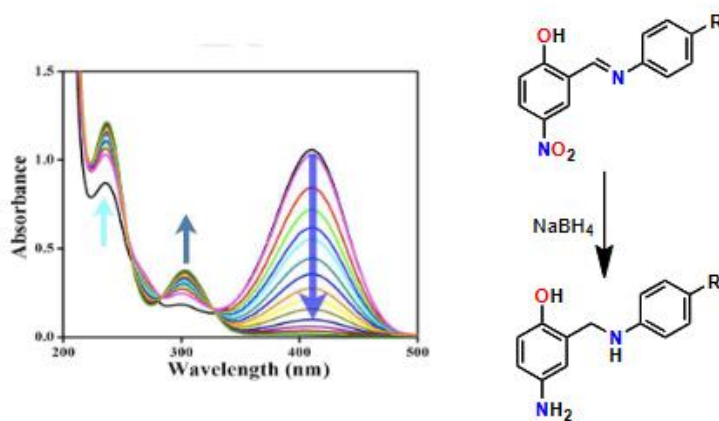


Figura 16 Espectros de UV-Vis del ligante y ligante reducido de Sk.

Los complejos de rutenio(II) con ligantes donadores de nitrógeno presentan transiciones de transferencia de carga metal \rightarrow ligante; Selvi presentó un complejo de rutenio (II) con ligante tipo base de Schiff derivado del salicilaldehído, 2-hidroxianilina y cloruro bencensulfónico, presentó una banda entre los 480 y 580 nm asignada a una transición $4d \rightarrow \pi^*$, como se observa en el espectro de la Figura 17.

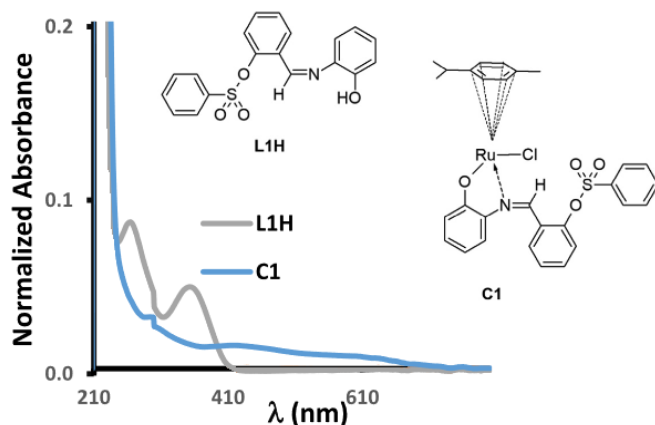


Figura 17 Ligante (L1H) y complejo (C1) de Selvi con sus respectivos espectros de UV-Vis.

Espectroscopía de Infrarrojo

A diferencia de la luz de UV-Vis, la luz infrarroja no es lo suficientemente energética para producir transiciones electrónicas, pero sí para provocar transiciones de estados vibracionales y rotacionales, encontrándose su región del espectro electromagnético entre los 10 y 128000 cm^{-1} , siendo el infrarrojo medio entre los 400 y 4000 cm^{-1} el de interés químico para la determinación de grupos funcionales que poseen las moléculas. Para que una molécula pueda absorber radiación infrarroja es necesario que esta posea un momento dipolar cuando sus enlaces vibran, giren o se estiren, solo en esta condición la radiación puede interactuar con las moléculas y modificar la amplitud de sus movimientos vibracionales. Moléculas como el oxígeno o nitrógeno moleculares son invisibles para esta técnica al no poseer cambios en sus momentos dipolares. La frecuencia de vibración se obtiene mediante la ley de Hooke $\nu = 1/2\pi c (k/\mu)^{1/2}$ donde k es la constante de fuerza del enlace y μ la masa reducida. Con estos datos se puede calcular la frecuencia de una serie de átomos unidos con fuerza y tamaños similares y determinar los grupos funcionales presentes en una molécula, siendo esta la principal utilidad de la espectroscopía de IR (Skoog, 2001).

La espectroscopía de IR puede utilizarse para dar seguimiento a una reacción, verificando la aparición o desaparición de frecuencias asociadas a grupos

funcionales de interés, como los compuestos preparados por Keleş, los cuales eran una serie de iminofosfinas sintetizadas a partir de 2-(difenilfosfina)benzaldehído y diferentes aminoalcoholes quirales, los cuales redujo con borohidruro de sodio para obtener sus aminofosfinas quirales; las iminofosfinas presentaban una señal intensa alrededor de 1656 cm^{-1} que correspondía al enlace doble carbono-nitrógeno, mientras que las aminofosfinas ya no presentaban esa señal a 1656 cm^{-1} debido a la ausencia de dicho enlace. En la Figura 18 se pueden observar los espectros de infrarrojo de una de las iminofosfinas y su aminofosfinas.

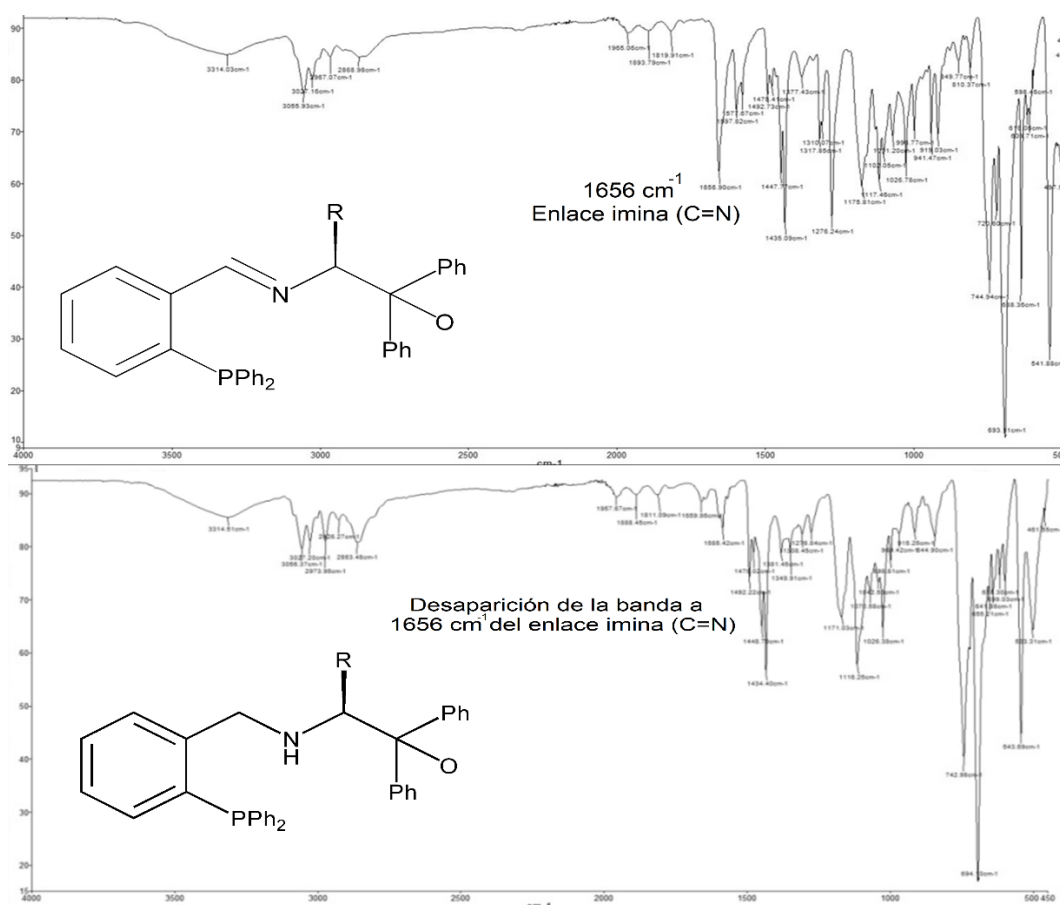


Figura 18 Iminofosfina y su aminofosfina preparadas por Keleş.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia magnética nuclear (RMN) permite estudiar los núcleos atómicos que posean un número impar de protones, neutrones o ambos como ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B , ^7Li y ^{31}P , ya que estos núcleos poseen un espín diferente de cero y son magnéticamente activos, por lo que se comportan como pequeños imanes. Los núcleos más estudiados son de hidrógeno y carbono por ser los más abundantes en los compuestos orgánicos. El RMN proporciona información sobre la cantidad y el ambiente químico de los núcleos estudiados, por lo que, combinado con la espectroscopía de infrarrojo, permite determinar la estructura de una molécula desconocida

Haciendo énfasis en el estudio del hidrógeno, el RMN nos da la siguiente información (Donald L. Pavia, 2009):

- El número de diferentes tipos de hidrogeno, representado en el número de señales.
- El desplazamiento de las señales indica el ambiente químico de los hidrógenos.
- La cantidad relativa de hidrógenos representada por la integral de la señal.
- El patrón de acoplamiento nos dice el número de hidrógenos en átomos vecinos.

Por medio de RMN de ^1H se puede monitorear la reducción de imina a amina con la señal del hidrógeno unido al carbono de la imina, como las bases de Schiff y sus aminas derivadas del 1,2-diaminoetano preparadas por Yiğit, donde la base de Schiff presenta la señal del hidrógeno imina a 8.2 ppm y al reducirse desaparece para dar lugar a dos nuevas señales; el hidrógeno de la amina a 1.7 ppm y los hidrógenos del metileno a 3.7 ppm. En la Figura 19 se muestran los espectros de RMN de ^1H de ambos compuestos y el cambio de sus señales.

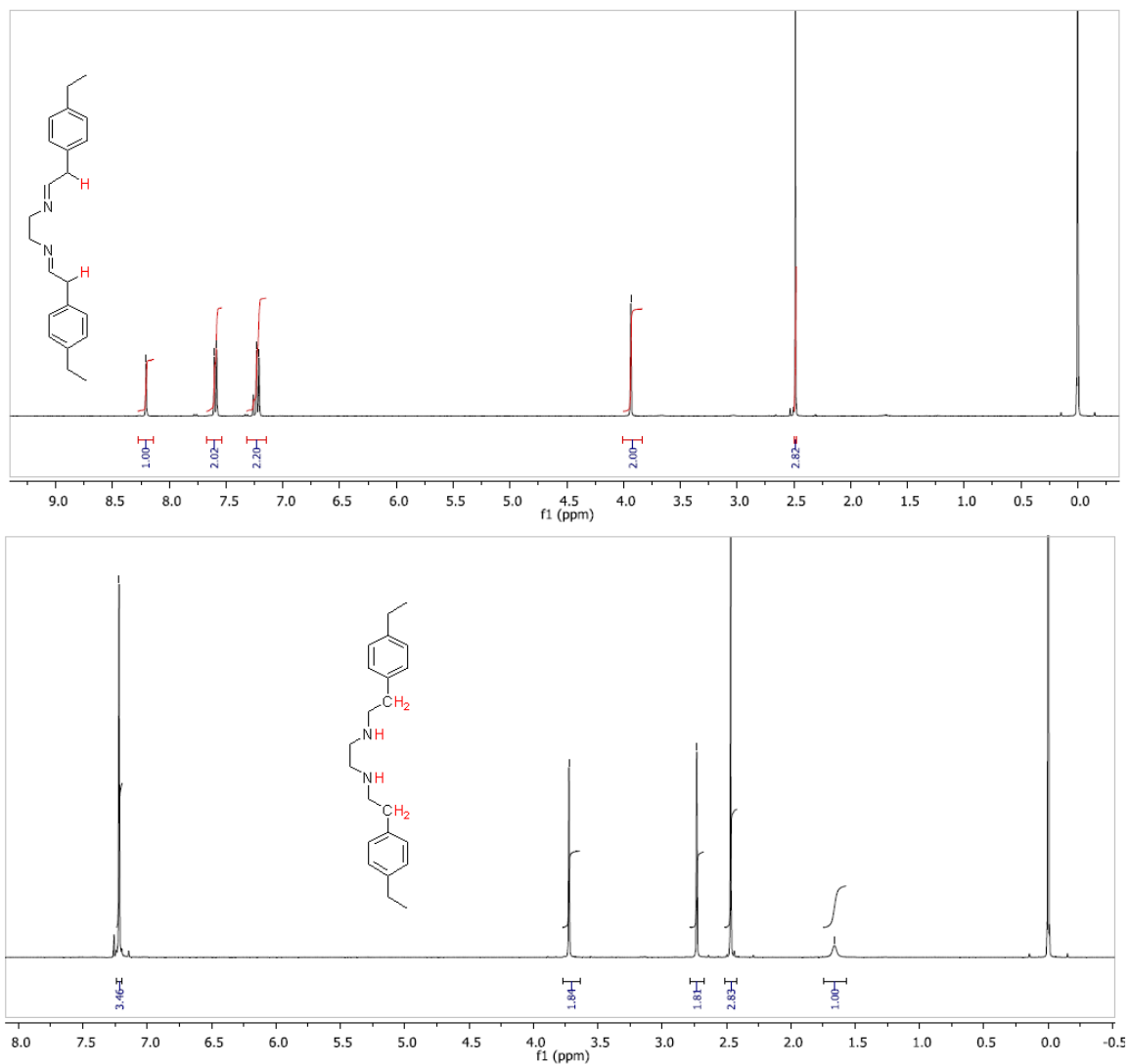


Figura 19 Base de Schiff y amina preparadas por Yigit.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La cromatografía líquida de alta resolución, o HPLC por sus siglas en inglés, es una técnica analítica muy importante para el estudio de biomoléculas, fármacos, polímeros, productos naturales, etc. Consiste en una fase estacionaria por la cual viajan los componentes de una mezcla a distintas velocidades junto a una fase móvil; el desarrollo de las columnas para la separación de enantiómeros representó un gran avance para la industria farmacéutica y la síntesis de fármacos quirales, estas columnas suelen estar formadas por sílice que tiene unidas moléculas quirales como carbohidratos, antibióticos, proteínas, etc., que interactúan con mezclas de

enantiómeros para su separación (Michael W. Dong, 2006). En 2019, Liu utilizó una columna quiral OD-H de sílice con tamaño de poro de 5 μM recubierta con celulosa tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) para separar los productos de la reducción asimétrica de ciclopropil vinil cetonas, obteniendo conversiones del 90% con 85 ee (Figura 20).

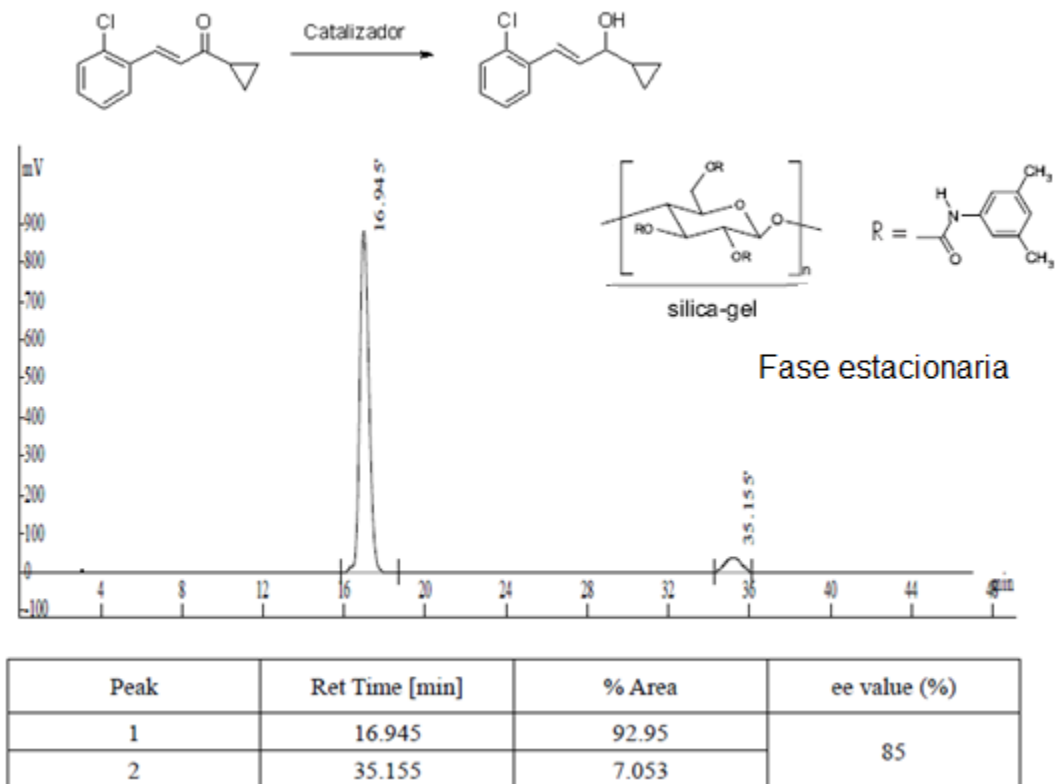


Figura 20 Cromatograma de los enantiómeros del ciclopropilvinil alcohol.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

A continuación, se hará una descripción de los materiales, equipos y procedimientos realizados en este trabajo.

Materiales

Los reactivos utilizados en este trabajo, todos ellos fueron de la marca Sigma-Aldrich con pureza >99 % a excepción del hidróxido de potasio con una pureza del 88%.

- Salicilaldehído.
- Bencilamina.
- (*R*)-(+)- α -etilbencilamina.
- (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina.
- Dímero de dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II) [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂
- Borohidruro de sodio (NaBH₄).
- Metóxido de sodio.
- Acetofenona.
- 2-cloroacetofenona.
- Hidróxido de potasio (KOH).

Métodos

Para la síntesis de las bases de Schiff reducidas se siguió el método modificado de Lu (2016) haciendo adecuaciones en la purificación de cada ligante. Se sintetizaron tres bases de Schiff reducidas a partir de salicilaldehído y las aminas bencilamina, (*R*)-(+)- α -etilbencilamina y (*R*)-1,2,3,4-Tetrahidronaftilamina y cada ligante se designó como L₁, L₂ y L₃ respectivamente. Para la transferencia asimétrica de hidrógeno se siguió la metodología reportada por Keleş (2021), los estándares de 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol se prepararon con el método de Yuki (2018)

Síntesis de ligantes

En un matraz de 100 mL con 30 mL de metanol se disolvieron 1 mmol de salicilaldehído (0.1221 g), 1 mmol de la amina (109.0 μ L para bencilamina, 143.6 μ L para (*R*)- (+)- α -etilbencilamina y 147.0 μ L para (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina) y 1 mmol de metóxido de sodio (0.054 g); se dejó reaccionar en agitación constante por 4 horas para L₁ y por 2 horas a reflujo para L₂ y L₃. Posteriormente se colocó el matraz en un baño de hielo, se le agregó 2 mmol de borohidruro de sodio (0.0757 g) y se dejó reaccionar en agitación constante por 24 horas. Transcurrido este tiempo se acidificó la solución hasta pH 2.0 y se evaporó el solvente; L₁ se lavó con agua fría y se secó en estufa de vacío; L₂ y L₃ se extrajeron con cloroformo y después de evaporar el disolvente orgánico, los sólidos se secaron en estufa de vacío.

Síntesis de alcoholes quirales mediante ATH.

En un matraz bola de 100 mL con agitación constante se agregaron 10 mL de 2-propanol, 0.0300 mmol de ligante (0.0045 g de L₁, 0.0072 g de L₂ o 0.0076 g de L₃) y 0.0100 mmol de [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ (0.0061 g), se calentó la mezcla a 82 °C por 20 minutos y se adicionó 1 mmol de la cetona (117.0 μ L de acetofenona o 0.1550 g de 2-cloroacetofenona); para activar el catalizador se agregó 0.0500 mmol de KOH (0.0028 g) y se dejó reaccionar por tres horas. Una vez pasado el tiempo, se neutralizó la solución con HCl 1M, se evaporó el solvente, se purificaron los alcoholes y restos de cetona mediante cromatografía líquida para medir los porcentajes de conversión y excesos enantioméricos por HPLC.

Preparación de referencias para HPLC

En un matraz bola de 100 mL con agitación constante se agregaron 20 mL de metanol, 1 mmol de cetona (117.0 μ L de acetofenona o 0.1550 g de 2-cloroacetofenona) y 2 mmoles de borohidruro de sodio (0.0757 g), se dejó reaccionar por 24 horas y se adicionaron 10 mL de agua para neutralizar el

borohidruro, se realizó una extracción con 10 mL x 3 con diclorometano y se evaporó la fase orgánica. Los productos se purificaron por LC y se obtuvieron los tiempos de retención en el HPLC de los alcoholes y cetonas.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo (IR). Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo Frontier FT-IR/FIR marca PerkinElmer. Las muestras fueron medidas mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR)

Resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de RMN de ^1H de los ligantes se obtuvieron disolviendo la muestra en DMSO-d y analizando en un equipo Bruker Avance 400 que opera a 400 MHz para ^1H , se utilizó TMS como estándar interno.

Espectroscopía de UV-Vis. Los espectros de UV-Vis se obtuvieron en un equipo UV-Vis Agilent 8453 (Agilent Technologies) de arreglo de diodos con lámpara de deuterio y tungsteno.

Punto de fusión. Los puntos de fusión de los ligantes $L_{(1-3)}$ se obtuvieron por triplicado en un equipo BÜCHI Melting Point B-540.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los cromatogramas se obtuvieron con un equipo Shimadzu LC-20 AT acoplado a un detector SPD-20A UV-VIS con una columna quiral Atec Cellulose DMP, 4.6 mm x 25 cm. La temperatura de la columna fue configurada a 25°C, la longitud de onda del detector fue configurada a 225 nm. Se utilizó una mezcla Hexano:2-propanol 95:5 como fase móvil.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describirán los resultados de la síntesis de los ligantes y su caracterización, así como los resultados de la síntesis de los alcoholes quirales.

Síntesis de Ligantes

En la Figura 21 se muestra la reacción para la obtención de los tres ligantes. La reacción consistió en un proceso de dos pasos donde primero se formó una base de Schiff (BS₁₋₃), la cual después se redujo adicionando borohidruro de sodio, para obtener los ligantes (L₁₋₃); cualitativamente se pudo observar en el matraz la formación de la base de Schiff por la coloración amarilla que tomó la solución, como también se observó la desaparición de este cuando se añadió el borohidruro de sodio como se muestra en la Figura 22.

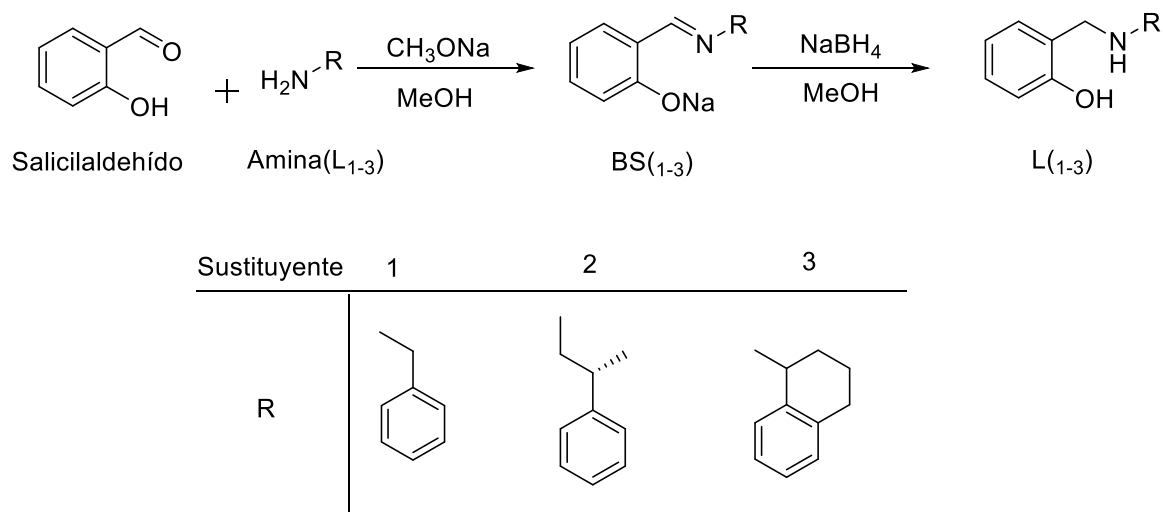


Figura 21 Reacción de dos pasos para la formación de ligantes tipo base de Schiff reducidas.



Figura 22 (A) Mezcla de reacción inicial (aldehído + amina), (B) base de Schiff formada, (C) base de Schiff reducida.

El ligante L_1 se obtuvo en forma de sólido blanco con un rendimiento del 82% y punto de fusión de 194.0 ± 0.6 , L_2 también se obtuvo en forma de sólido blanco con un rendimiento del 93% y punto de fusión 163.3 ± 1.0 , teniendo ambos un intervalo de fusión menor a 2°C , lo cual es un importante criterio de pureza (Ralph J. Fessenden, 2000), finalmente L_3 se obtuvo como un aceite amarillo con rendimiento del 42%.

Espectros UV-Vis

Los espectros de UV-Vis se obtuvieron de soluciones metanólicas con una concentración de 1×10^{-4} M de las sustancias indicadas. En Figura 23 se presentan los espectros correspondientes a reactivos, base de Schiff intermedia y producto final de L_1 . La bencilamina muestra una banda de absorción con un máximo a los 254 nm correspondiente a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los enlaces dobles del anillo aromático, el salicilaldehído muestra la misma banda de absorción a los 254 nm además de una a 325 nm correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$ de los electrones del oxígeno hacia los orbitales π^* del doble enlace, la base de Schiff BS_1 conserva la banda a 254 nm, se alcanza ver un hombro a 280 nm de la transición $n \rightarrow \pi^*$ de los electrones del oxígeno hidroxilo hacia el anillo aromático, una banda centrada en 317 nm de los electrones n del nitrógeno imina hacia los orbitales π^* del anillo aromático y a 400 nm la banda de la transición $n \rightarrow \pi^*$ del nitrógeno imina hacia los orbitales π^* del doble enlace carbono-nitrógeno, es esta última la que se encuentra en la región visible y le otorga su color amarillo característico a las bases de Schiff.

Por último, la reducción de la base de Schiff para dar origen al ligante L_1 va acompañada de la desaparición de la banda de los 400 nm al ya no presentar el enlace imina. El mismo comportamiento se observa en el resto de los espectros de UV-Vis de los ligantes L_{2-3} de la Figura 24. Macroscópicamente, la desaparición de la banda a 400 nm en la reducción de imina a amina se observa en la pérdida del color amarillo de las bases de Schiff.

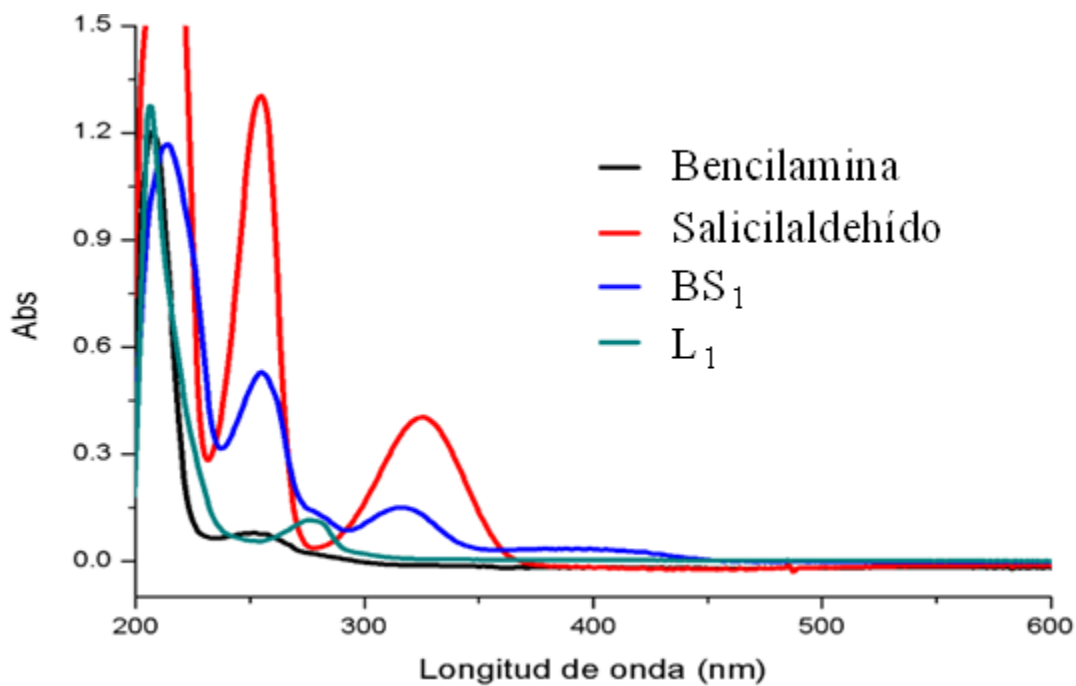


Figura 23 Espectros de UV-Vis de los reactivos precursores, BS_1 y L_1 .

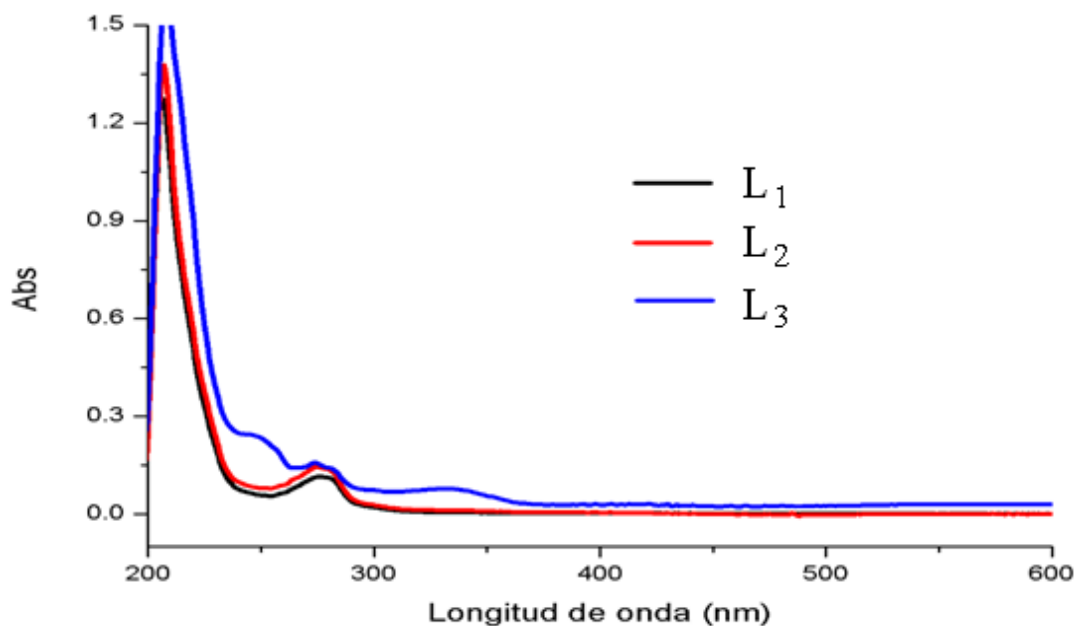


Figura 24 Espectros de UV-Vis de $L_{(1-3)}$.

Espectros de Infrarrojo

En la Figura 25 se presentan los espectros infrarrojos de las materias primas bencilamina y salicilaldehído, así como del producto intermedio, la base de Schiff BS_1 , y del producto final, el ligante L_1 ; la bencilamina muestra una doble señal del estiramiento N-H de aminas primarias en 3365 y 3281 cm^{-1} , además de la señal del estiramiento C-N a 1250 cm^{-1} , concordantes con el grupo funcional NH_2 de su estructura; el salicilaldehído presenta señales a 2848 y 2754 cm^{-1} correspondientes al doblete de Fermi provocado por el estiramiento C-H de aldehídos y a 1661 cm^{-1} correspondiente al estiramiento el grupo carbonilo C=O; la formación de la imina BS_1 puede ser identificada en el espectro gracias la desaparición de las señales de estiramiento de los grupos funcionales NH_2 , y C=O señalados en los espectros de los materiales de partida, así como la aparición de la señal del estiramiento del grupo imina C=N a 1618 cm^{-1} ; por último, el espectro de L_1 muestra la aparición de la señal del estiramiento N-H de aminas secundarias a 3190 cm^{-1} , la aparición de la señal del estiramiento C-N a 1250 cm^{-1} y la desaparición de la señal a 1618 cm^{-1} del estiramiento del doble enlace C=N de iminas, la cual no se debe confundir con la señal a 1600 cm^{-1} del estiramiento del enlace doble C=C aromático, con lo que se

confirma la reducción de la base de Schiff para general al ligante. En la Figura 26 se muestran los espectros de infrarrojo de L₂ y L₃, que exhiben las principales señales de aminas secundarias, de la misma manera que L₁.

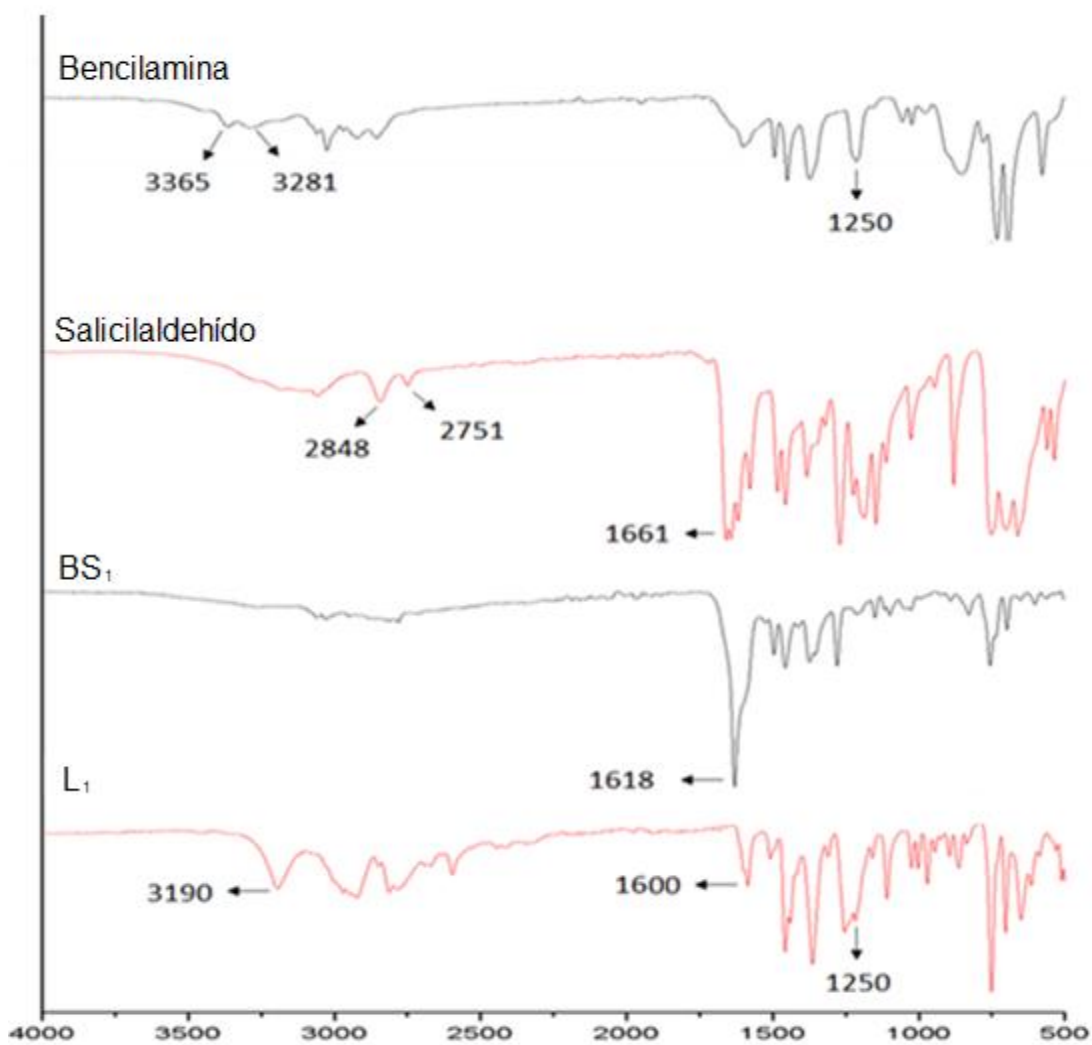


Figura 25 Espectro de infrarrojo de L₁ y sus precursores.

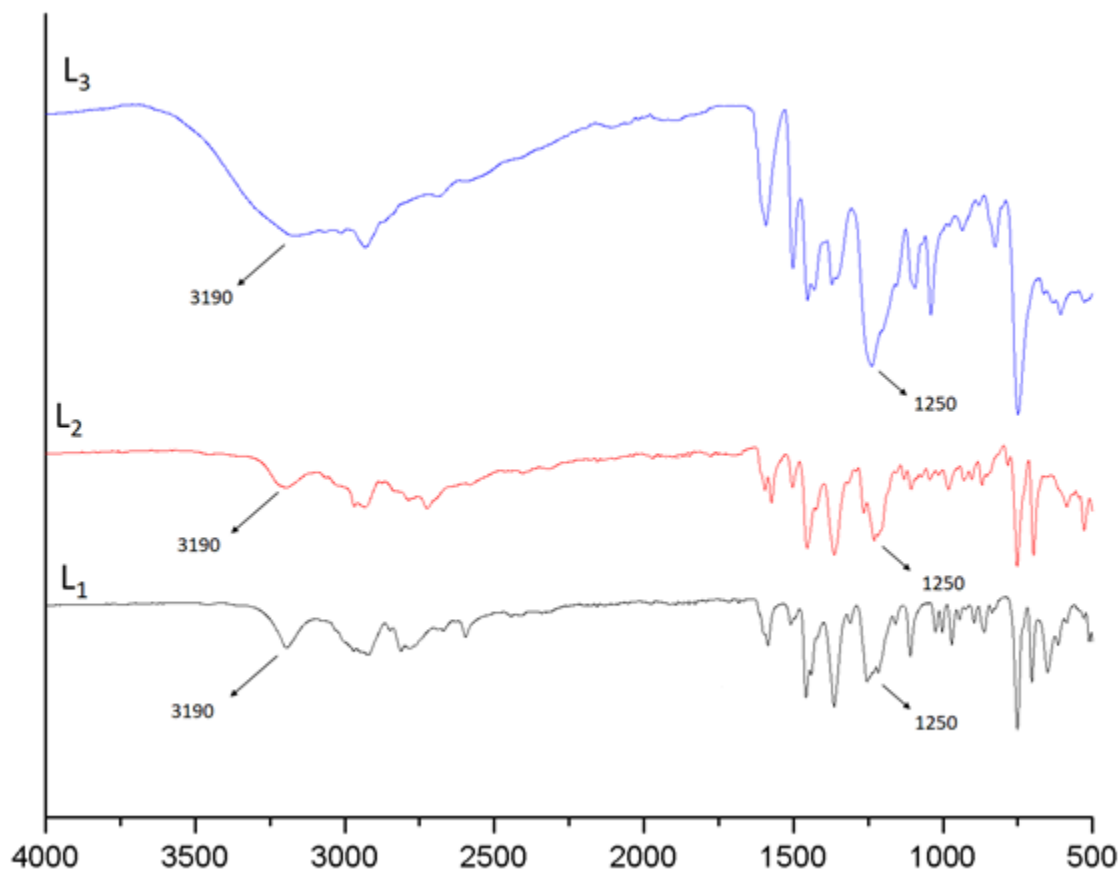


Figura 26 Comparación de los espectros de infrarrojo de $L_{(1-3)}$.

Espectros de RMN ^1H

En la Figura 27 se presentan los espectros de RMN ^1H de las materias primas bencilamina y salicilaldehído. La bencilamina, con cinco hidrógenos aromáticos, muestra tres señales en esta región: el hidrógeno 1 tiene un desplazamiento de 7.32 ppm (d, 2H), el hidrógeno 2 de 7.36 ppm (t, 2H) y el hidrógeno 3 de 7.22 ppm (t, 1H); fuera de la región aromática se encuentran una señal a 3.79 ppm (s, 2H) correspondiente a los hidrógenos 4 del grupo metileno, la señal de los hidrógenos 5 aparece a 2.11 ppm (s, 2H) y corresponden al grupo amina. El espectro del salicilaldehído cuenta con cuatro señales en la región aromática, que integran cada una para un hidrógeno, y que son afectadas por los sustituyentes hidroxilo y formilo, por lo que el hidrógeno 2 se encuentra en 7.00 ppm, el hidrógeno 3 en 7.47 ppm, el hidrógeno 4 en 6.91 ppm y por último hidrógeno 5 a 7.65 ppm. Las señales restantes corresponden al hidrógeno 6 (s, 1H) del grupo aldehído que aparece a 10.24 ppm

debido a la anisotropía creada por los electrones π del enlace C=O y a la inducción causada por el átomo de oxígeno, altamente electronegativo y a 10.74 ppm la señal del hidrógeno 1 (s, 1H) correspondiente al grupo hidroxilo, que al estar formando un puente de hidrógeno intramolecular con el grupo carbonilo, aparece en esa región.

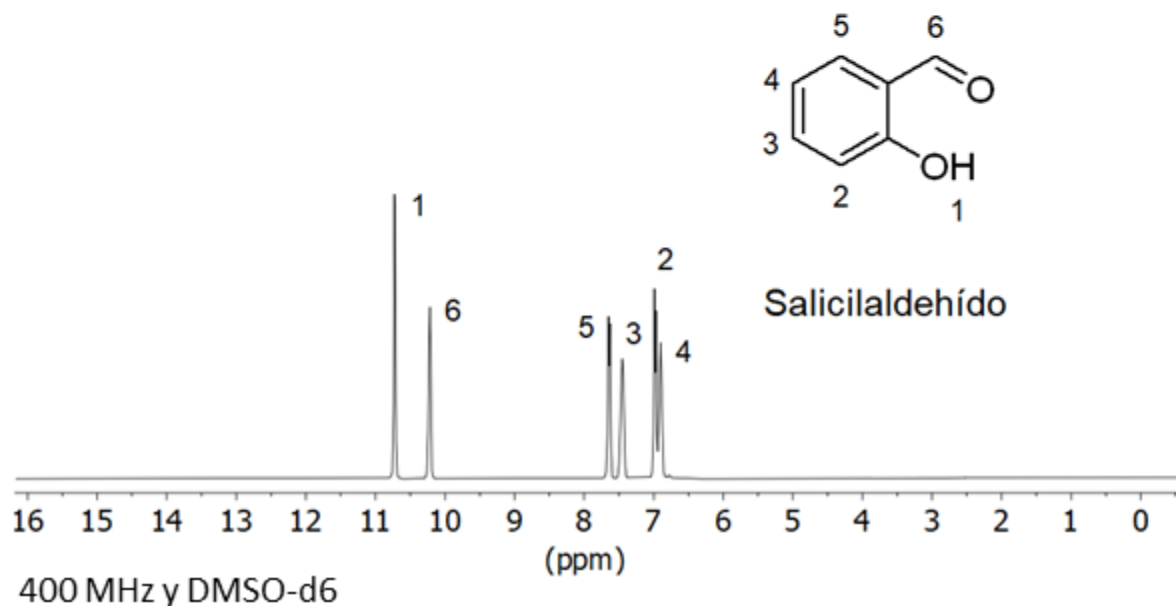
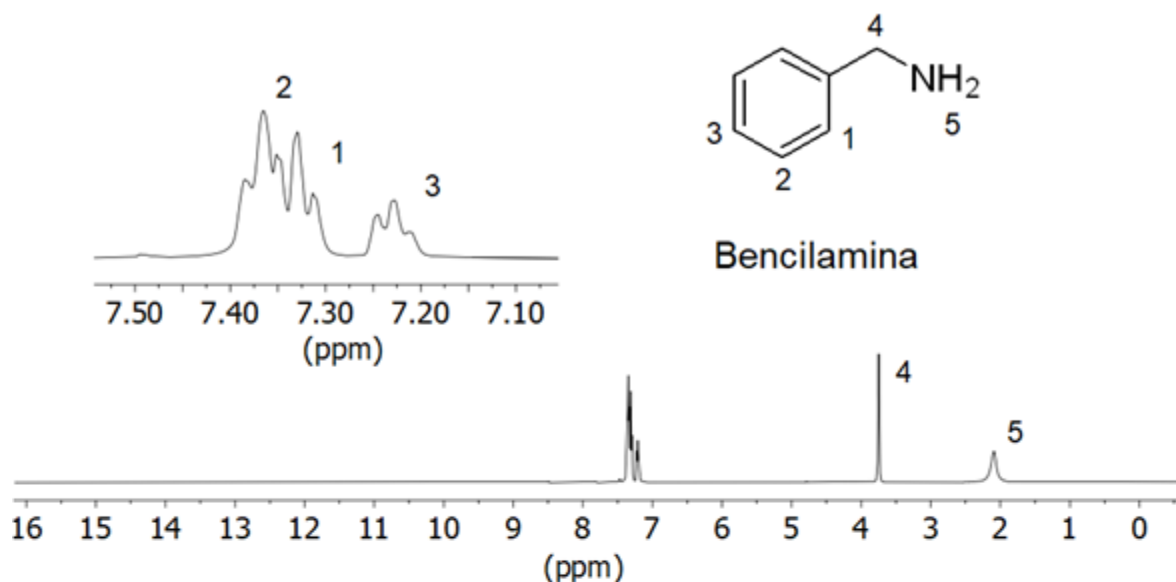


Figura 27 Espectros de RMN ^1H de bencilamina y salicilaldehído, precursores de de L1.

En la Figura 28 se muestran los espectros de RMN ^1H de BS_1 y L_1 . En el espectro de RMN ^1H de la base de Schiff BS_1 , básicamente se observan las señales correspondientes a las unidades bencilamina y el salicilaldehído, el hidrógeno 2 (d, 1H) aparece a 6.93 ppm y el hidrógeno 4 (t, 1H) a 6.90 ppm aparecen parcialmente traslapados y es posible identificarlos gracias a su patrón de acoplamiento; el hidrógeno 5 es el de mayor desplazamiento a 7.49 ppm (d, 1H); las señales de los hidrógenos 3, 9, 10 y 8 aparecen como un multiplete entre 7.26 y 7.41 ppm que integra para 7 hidrógenos. El singulete a 4.82 (s, 2H) corresponde a los hidrógenos 7, pertenecientes al grupo metileno. La señal más importante, que corrobora la formación de la base de Schiff, es la del hidrógeno 6, unido al carbono del grupo imina, que aparece a 8.72 ppm (s, 1H). Por último, la señal del hidrógeno 1 aparece a 13.46 ppm como una banda ancha, la cual es también una señal distintiva de las bases de Schiff derivadas de salicilaldehído.

Con relación al espectro de RMN ^1H del ligante L_1 , tiene grandes similitudes con el espectro de BS_1 , pero la desaparición del grupo imina desplaza a campo más alto las señales asociadas al anillo aromático proveniente de la unidad salicilaldehído. El hidrógeno 4 se mantiene a campo más alto que el 2 estando las señales a 6.83 (t, 1H) y 6.96 (d, 1H) ppm, respectivamente; el hidrógeno 3 aparece en 7.23 ppm (t, 1H) y el hidrógeno 5 aparece en 7.38 ppm (d, 1H). Los hidrógenos 11 y 9 aparecen como un multiplete entre 7.40 y 7.47 ppm con una integral de 3H; finalmente el hidrógeno 10 aparece en 7.57 ppm (t, 2H). Los hidrógenos 6 (s, 2H) y 8 (s, 2H) provienen de dos metilenos en ambiente químico muy similar y sin acoplamientos; dado que el grupo OH aumenta la densidad electrónica del anillo aromático (debido a que los pares electrónicos no enlazantes en el átomo de oxígeno entran en resonancia con los electrones pi del anillo aromático), la señal a 4.04 ppm se asigna a los hidrógenos 6 (mayor protección) y por lo tanto la señal a 4.16 ppm corresponde a los hidrógenos 8. A 9.42 ppm se encuentra el hidrógeno 1 (s, 1H) como una banda ancha, la señal del hidrógeno 7 del grupo amino no aparece, lo cual probablemente obedece al ensanchamiento de la señal por el cuadrupolo magnético del nitrógeno debido a su espín mayor a $+3/2$, el mismo fenómeno se observa en el resto de los ligantes L_2 y L_3 .

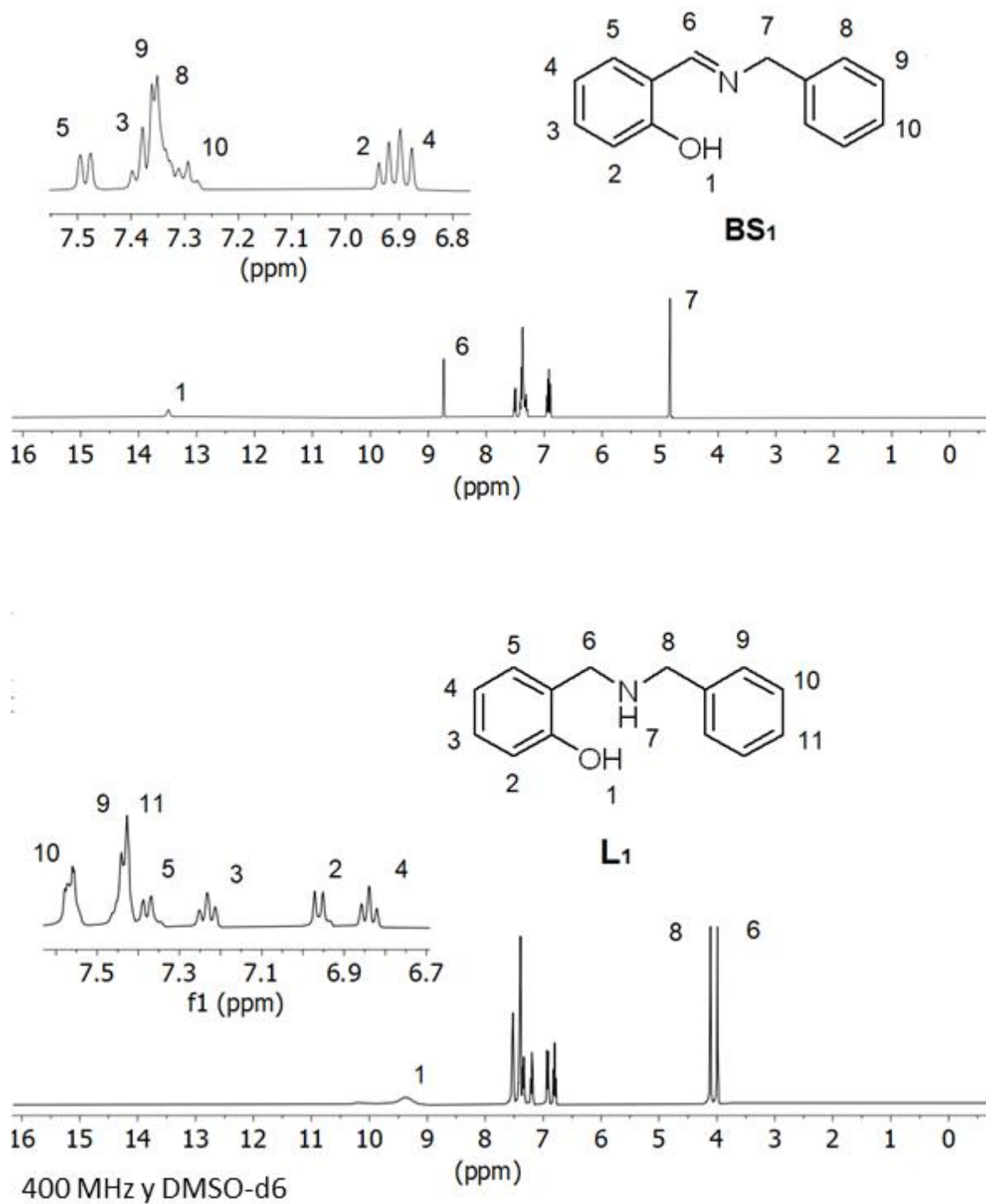


Figura 28 Espectros de RMN ¹H de BS₁ y L₁

En la Figura 29 se muestra el espectro de L₂ y L₃. En el espectro de L₂ el hidrógeno 4 (t, 1H) se mantiene a campo más alto que el 2 (d, 1H) estando las

señales a 6.83 y 6.88 ppm respectivamente, el hidrógeno 3 (t, 1H) aparece en 7.23 ppm y el hidrógeno 5 (d, 1H) aparece en 7.27 ppm. Los hidrógenos 13 y 11 aparecen como un multiplete entre 7.42 y 7.47 ppm con una integral de 3H; finalmente el hidrógeno 12 aparece en 7.58 ppm (t, 2H). Los hidrógenos 6 (s, 2H) se encuentran a 4.18 ppm, a 3.82 ppm se encuentra el hidrógeno 8 (t, 1H) el cual está enlazado a un carbono quiral, los hidrógenos 9 (m, 2H) son diastereotópicos y tienen diferente desplazamiento estando uno a 1.75 y otro a 2.25 ppm, los hidrógenos 10 (t, 3H) pertenecen a un metilo y se encuentran a campo alto por debajo de 1.00 ppm. Por último, la señal del hidrógeno 1 (s, 1H) se encuentra más allá de los 10.00 ppm.

En el espectro de L_3 la región aromática integra para 8 hidrógenos y las señales traslapadas aparecen entre 6.72 y 7.40 ppm; En 3.71 ppm se encuentran los hidrógenos 6 (s, 2H) y en 3.92 ppm está la señal del hidrógeno 8 (q, 1H) unido al carbono quiral. Los hidrógenos de los metilenos que forman el anillo de ciclohexano se encuentran en posiciones axiales y ecuatoriales, por ello tienen diferentes desplazamientos y constantes de acoplamiento, esto repercute en la señal del hidrógeno 8, que aparece como un doblete de dobletes en lugar de triplete; en cuanto al desplazamiento de estos, los hidrógenos 11 y 12 (m, 2H) se encuentran a campo más alto que sus vecinos, a 1.67 ppm, por estar más alejados del grupo amino y el anillo aromático, le siguen los hidrógenos 9 y 10 (m, 2H) a 1.91 ppm y finalmente los hidrógenos 13 y 14 (m, 2H) a 2.71 ppm.

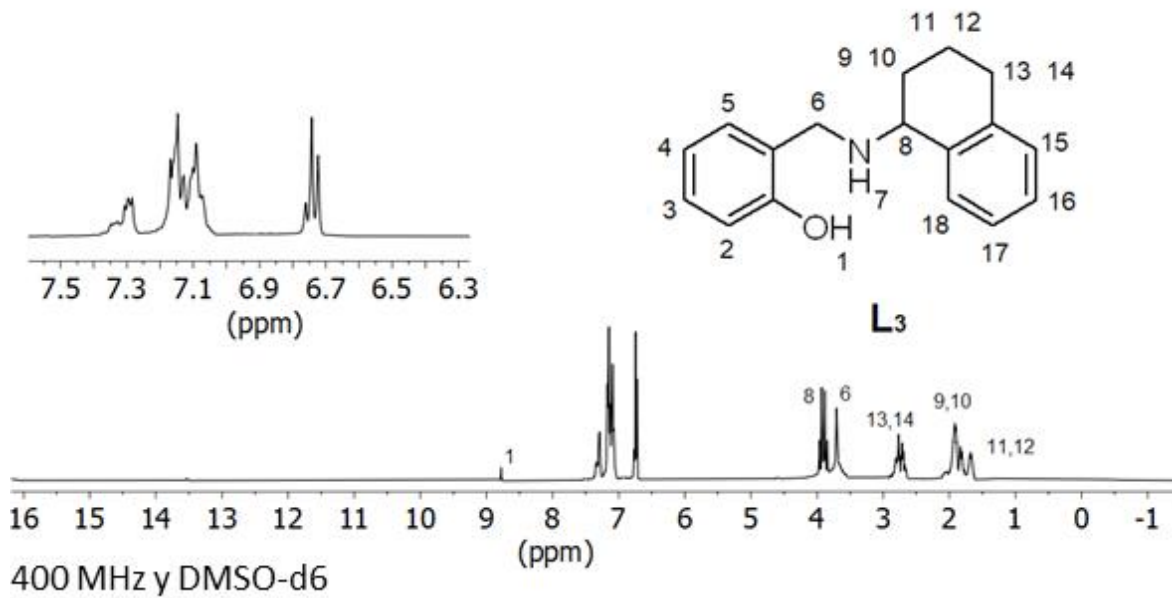
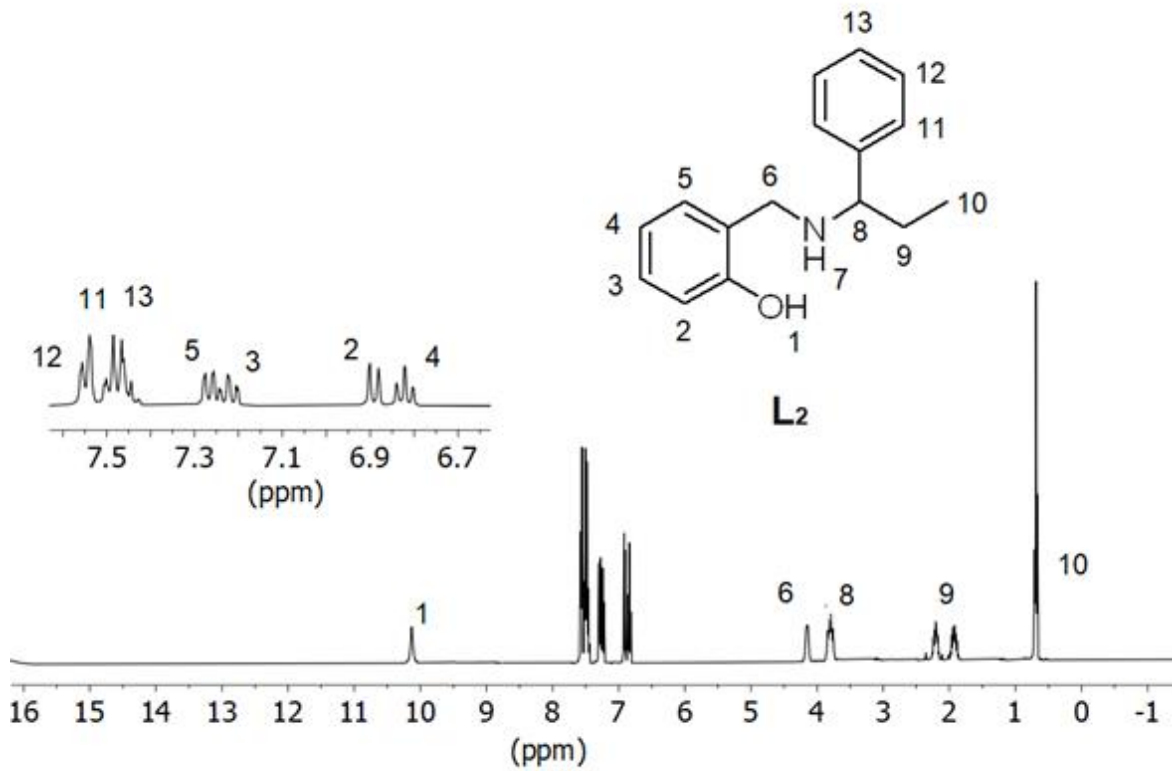
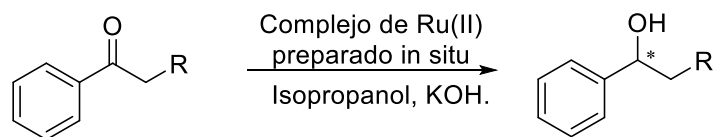


Figura 29 Espectros de RMN ¹H de L₂ y L₃.

Los resultados obtenidos mediante las técnicas de caracterización nos dan la evidencia suficiente para asegurar que se sintetizaron los ligantes propuestos.

Síntesis de alcoholes quirales

La síntesis de los alcoholes quirales 1-feniletanol y 2-cloro-1-feniletanol, mediante la ATH, se llevó a cabo utilizando los complejos de rutenio(II) preparados *in situ*. En la Figura 30 se muestra la reacción general.



R: H, Cl.

Figura 30 Reacción de ATH con catalizador de Ru(II)

Como evidencia de la formación de los complejos, se observó un cambio en la coloración, de naranja claro a rojo oscuro cuando se le añadió el ligante a la solución isopropanólica de rutenio(II). En la figura 31 se muestran los espectros de UV-Vis del material de partida para la síntesis de los complejos de rutenio(II) y el complejo formado con el ligante L₁; se observa la aparición de una banda ancha centrada a 480 nm, que se extiende hasta los 600 nm, la cual es la responsable de la coloración y ha sido descrita como debida a una transición de transferencia de carga metal-ligante $d \rightarrow \pi$ (Selvi et al., 2020).

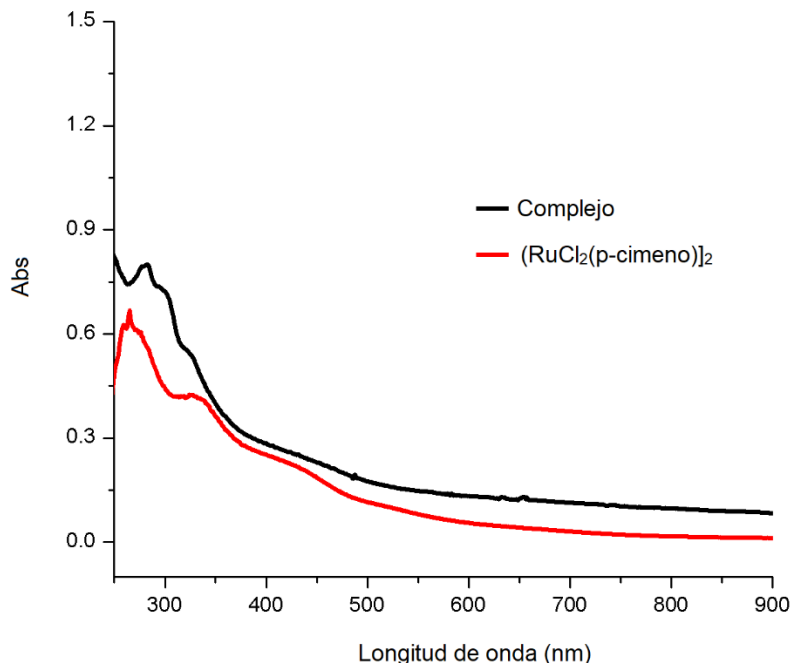


Figura 31 Espectros de UV-Vis de la fuente de $[Ru(p\text{-cymene})Cl_2]_2$ y el complejo

Una vez observado el cambio de color, se añadió la cetona y la base para iniciar con el proceso catalítico; transcurrido el tiempo correspondiente, el sustrato remanente y los productos quirales resultantes fueron aislados mediante cromatografía en columna.

Como se indicó en la sección experimental, los porcentajes de conversión y excesos enantioméricos fueron estimados mediante HPLC, utilizando una columna quiral. En primer lugar, se determinaron los tiempos de retención de las cetonas, inyectando cada una en forma pura; después se determinaron los tiempos de retención de los enantiómeros de cada uno de los alcoholes quirales, los cuales se prepararon en forma de mezcla racémica reduciendo las cetonas con $NaBH_4$. La Figura 32 muestra los cromatogramas de la acetofenona (superior) y del *RS*-1-feniletanol (inferior); la acetofenona presenta un tiempo de retención de 7.6 minutos, mientras que el 1-feniletanol muestra picos a 10.8 y 13.1 minutos, los cuales, al ser comparados con los cromatogramas reportados por Huang (2000), quién utilizó las mismas fases estacionaria y móvil, han sido etiquetados como los isómeros *R* y *S*,

respectivamente. El resto de las señales que aparecen en los cromatogramas corresponden a los disolventes utilizados en el HPLC y el proceso de purificación.

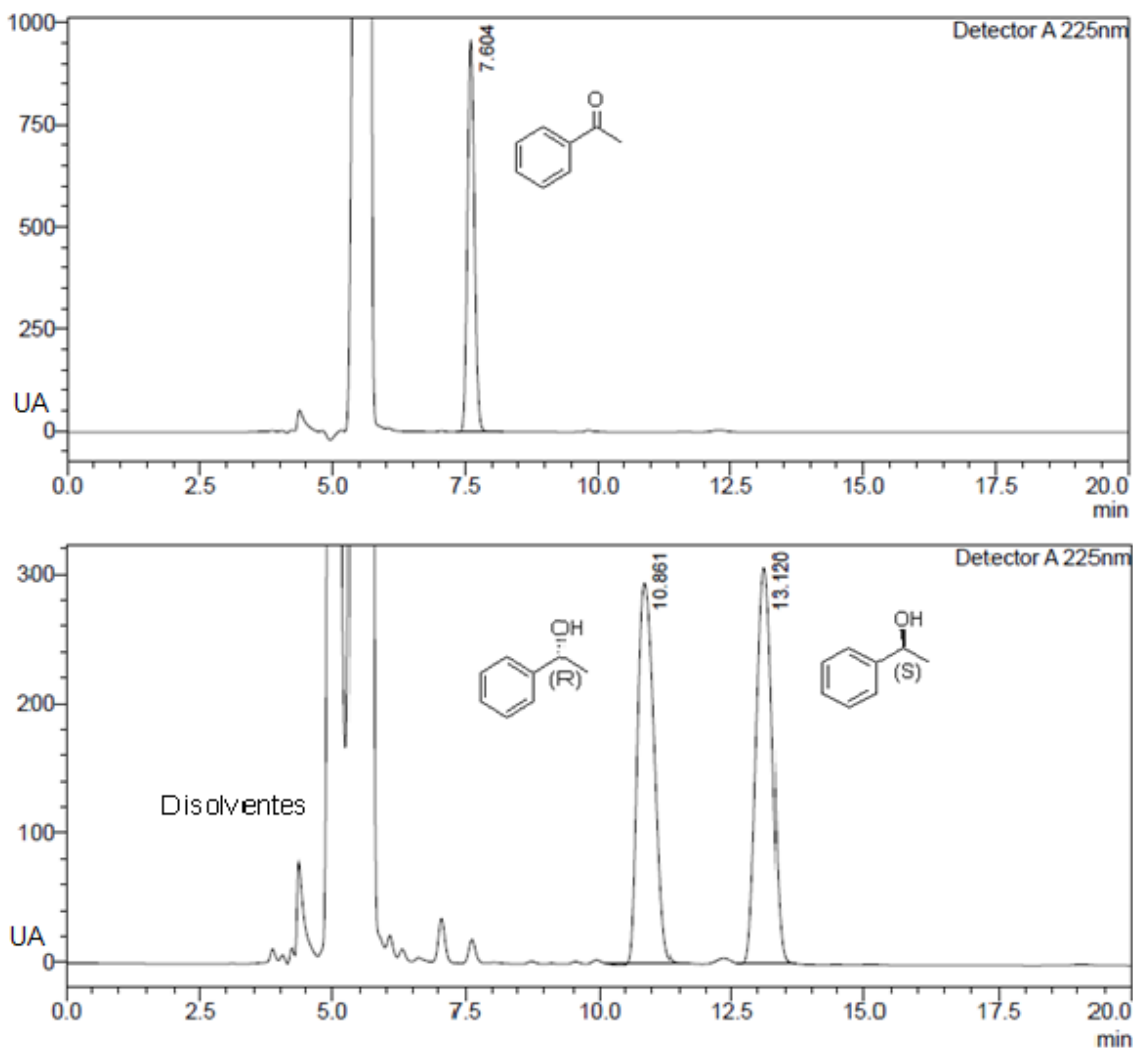


Figura 32 Cromatograma de la acetofenona y el RS-1-feniletanol.

La Figura 33 muestra los cromatogramas de la 2-cloroacetofenona (superior) y del RS-2-clorofenietanol (inferior); la cetona presenta un tiempo de retención de 10.9 minutos mientras que la mezcla racémica del alcohol muestra picos a 13.9 y 17.6 minutos, los cuales fueron asignados a los isómeros R y S, respectivamente, de acuerdo con lo reportado por Yuki (2018) quién también usó las mismas fases

móvil y estacionaria. El resto de las señales que aparecen en los cromatogramas corresponden a los disolventes utilizados en el HPLC y el proceso de purificación.

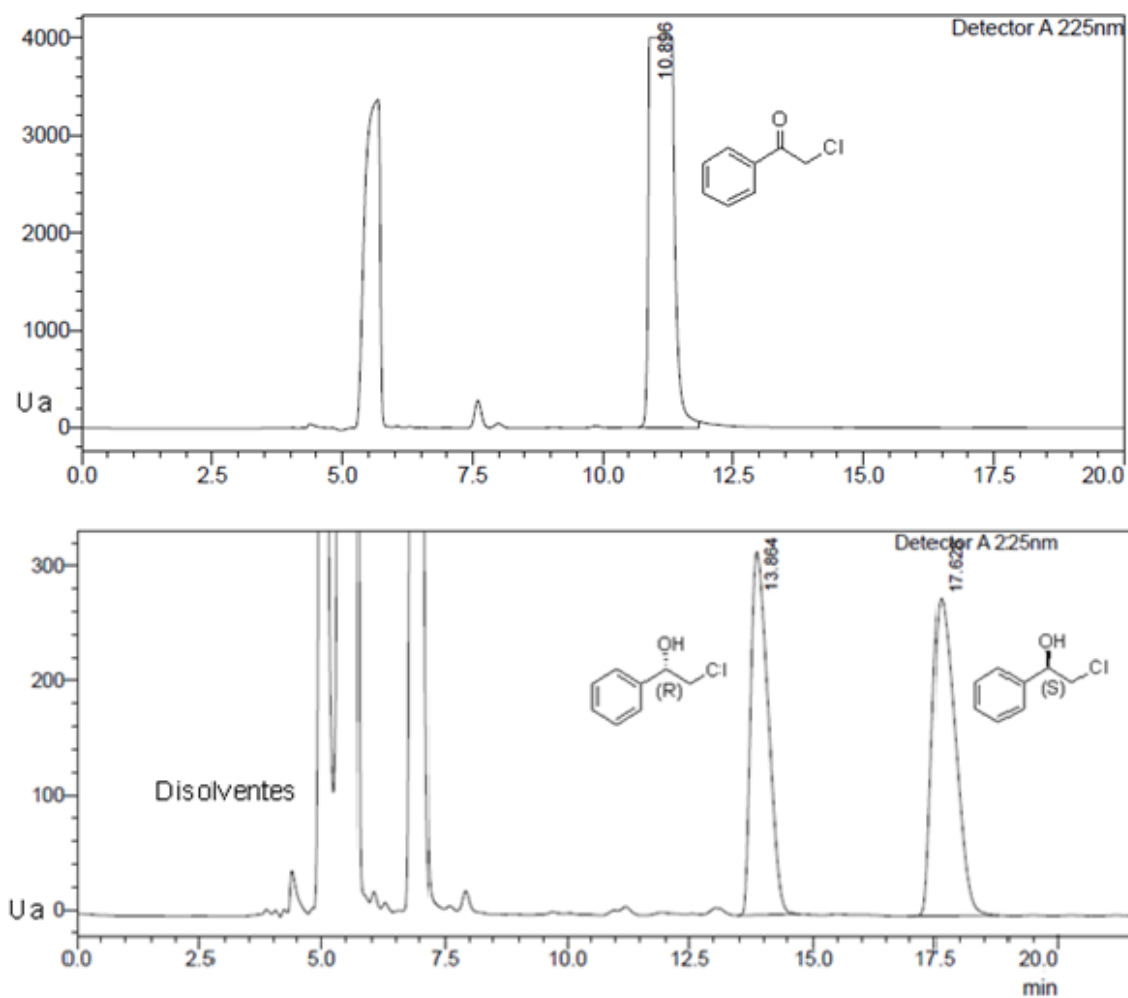


Figura 33 Cromatograma de ambos enantiómeros del RS-2-clorofenietanol.

Una vez establecidos las condiciones de análisis, se inyectaron las mezclas de reacción de las evaluaciones catalíticas en la formación de los alcoholes quirales por ATH, separando previamente la cetona y los alcoholes producidos mediante cromatografía líquida. Los resultados de las evaluaciones catalíticas realizadas a reflujo por tres horas son plasmados en la Tabla 1.

Tabla 1 Resultados de las evaluaciones catalíticas para la síntesis de alcoholes quirales por ATH.

Alcohol obtenido	Ligante del complejo	% de conversión**	% de ee***
1-feniletanol	L ₁	4	<1
	L ₂	42	4
	L ₃	45	11
2-cloro-1-feniletanol	L ₁	7	7
	L ₂	13	5
	L ₃	44	<1

* Condiciones de reacción: reflujo, 3 horas.

** % de conversión = $\frac{\sum A_{\text{alcoholes}}}{\sum A_{\text{alcoholes+cetona}}}$

*** % de ee = $\frac{\Delta A_{\text{alcoholes}}}{\sum A_{\text{alcoholes}}}$

Se puede observar que los tres complejos de ruteno(II) formados *in situ* fueron activos como catalizadores para la reacción de ATH; el complejo formado con el ligante L₃ fue el de mayor actividad, con 45% de conversión. Sin embargo, respecto a la asimetría, esta fue, en todos los casos, baja; el ee más alto fue del 11 %, también para el complejo formado con L₃ en la síntesis de 1-feniletanol. En pos de aumentar el exceso enantiomérico, las catálisis se realizaron a menor temperatura (50°C y temperatura ambiente), además, se realizaron otros ensayos utilizando formato de sodio como donador de hidrógeno, sin embargo, bajo ninguna de las condiciones probadas se observó la conversión a los alcoholes quirales. Las reacciones también se llevaron a cabo durante 24 horas y los resultados se muestran en la Tabla 2, donde se observó un aumento significativo en la conversión, pero el exceso enantiomérico se mantuvo bajo.

Tabla 2 Resultados de las evaluaciones catalíticas para la síntesis de alcoholes quirales por ATH

Alcohol obtenido	Ligante del complejo	% de conversión	% de ee
1-feniletanol	L ₁	93	14
	L ₂	85	11
	L ₃	90	<1
2-cloro-1-feniletanol	L ₁	93	<1
	L ₂	52	<1
	L ₃	48	4

* Condiciones de reacción: reflujo, 24 horas.

Aunque el diseño del catalizador para la reacción de ATH incluyó el uso de ligantes quirales, los cuales limitan las vías de coordinación del sustrato con el centro metálico aumentando la enantioselectividad, los excesos enantioméricos resultaron bajos pese a la alta conversión observada a las 24 horas. La información obtenida con estos datos nos demuestra que los catalizadores pudieron llevar a cabo efectivamente la reducción de cetonas proquirales, pero no se logró un buen exceso enantiomérico, probablemente porque el catalizador resultó ineficaz en limitar las vías de coordinación sustrato-centro metálico.

Entre las opciones que ayudan a limitar la forma en la que interactúan el sustrato con el centro metálico es el uso de ligantes con simetría C₂, los cuales se ven potenciados si son quirales para limitar las vías de interacción (Pfaltz & Drury, 2004). Otra opción es aumentar el impedimento estérico, ya sea agregando grupos voluminosos al ligante o al sustrato, lo cual ocasiona que este último solo pueda interactuar con el centro metálico por una de sus caras (Chen et al., 2014).

CONCLUSIONES

Se sintetizaron tres ligantes tipo base de Schiff reducida a partir de salicilaldehído y las aminas bencilamina, (*R*)-(+)- α -etilbencilamina y (*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftilamina. La síntesis de los ligantes se corroboró mediante las técnicas espectroscópicas de UV-Vis, IR y RMN de ^1H donde dieron las señales esperadas.

Se sintetizaron *in situ* los complejos de rutenio(II) para la transferencia asimétrica de hidrógeno y se realizaron las catálisis utilizando 2-propanol como fuente de hidrógeno.

Los complejos metálicos fueron activos como catalizadores de la reacción de transferencia de hidrógeno, todos los catalizadores orientaron a la formación del enantiómero *R*, sin embargo, en todos los casos, los excesos enantioméricos fueron bajos.

PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo son interesantes y dan hincapié a realizar otros experimentos. Entre los experimentos complementarios a este trabajo se encuentran:

- Evaluación de los ligantes tipo base de Schiff: es probable que la mayor la rigidez del enlace C=N y la posible coplanaridad, conduzcan a un aumento de la asimetría, debido a las más limitadas posibilidades de acercamiento del sustrato al catalizador.
- Formación de nuevos ligantes tipo base de Schiff y base de Schiff reducida. Pueden ser con grupos voluminosos como sustituyentes para aumentar el impedimento estérico, o simetría C₂ para limitar las vías de interacción del sustrato con el centro metálico.
- Utilizar como sustrato otras cetonas α sustituidas o con sustituyentes en el anillo aromático.

REFERENCIAS

- Agilent Technologies. (2021). *The Basics of UV-Vis Spectrophotometry*.
- Baráth, E. (2018). Hydrogen Transfer Reactions of Carbonyls, Alkynes, and Alkenes with Noble Metals in the Presence of Alcohols/Ethers and Amines as Hydrogen Donors. *Catalysts*, 8(12), 671. <https://doi.org/10.3390/catal8120671>
- Baydaş, Y., Dertli, E., & Şahin, E. (2020). Green synthesis of chiral aromatic alcohols with *Lactobacillus kefir* P2 as a novel biocatalyst. In *Synthetic Communications*. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1729809>
- Blay, G., Hernández-Olmos, V., & Pedro, J. R. (2010). Synthesis of (S)-(+)-sotalol and (R)-(-)-isoproterenol via a catalytic enantioselective Henry reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 21(5), 578–581. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.02.027>
- Busch, K. W. , & B. M. A. (2011). *Chiral Analysis (English Edition)* (1st ed.). Elsevier Science.
- Cârcu-Dobrin, M., Budău, M., Hancu, G., Gagyí, L., Rusu, A., & Kelemen, H. (2017). Enantioselective analysis of fluoxetine in pharmaceutical formulations by capillary zone electrophoresis. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(3), 397–403. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.09.007>
- Center for Drug Evaluation and Research. (2018). *Development of New Stereoisomeric Drugs*. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-new-stereoisomeric-drugs>. U.S. Food and Drug Administration. .
- Chen, X., Zhou, H., Zhang, K., Li, J., & Huang, H. (2014). Highly Enantioselective Hydrogenation of Steric Hindrance Enones Catalyzed by Ru Complexes with Chiral Diamine and Achiral Phosphane. *Organic Letters*, 16(15), 3912–3915. <https://doi.org/10.1021/ol501648a>

- Donald L. Pavia, G. M. L. G. S. K. J. R. V. (2009). *INTRODUCTION TO SPECTROSCOPY* (Fifth edition). Cengage Learning.
- Erythropel, H. C., Zimmerman, J. B., de Winter, T. M., Petitjean, L., Melnikov, F., Lam, C. H., Lounsbury, A. W., Mellor, K. E., Janković, N. Z., Tu, Q., Pincus, L. N., Falinski, M. M., Shi, W., Coish, P., Plata, D. L., & Anastas, P. T. (2018). The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. *Green Chemistry*, *20*(9), 1929–1961. <https://doi.org/10.1039/C8GC00482J>
- Gennari, C., & Piarulli, U. (2003). Combinatorial Libraries of Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis. *Chemical Reviews*, *103*(8), 3071–3100. <https://doi.org/10.1021/cr020058r>
- Gladioli, S., & Alberico, E. (2006). Asymmetric transfer hydrogenation: chiral ligands and applications. *Chem. Soc. Rev.*, *35*(3), 226–236. <https://doi.org/10.1039/B513396C>
- Gurjar, M. K. (2017). *Process for preparation of isoproterenol hydrochloride*. Google Patents. <https://patents.google.com/patent/WO2018127806A1/en>.
- Hall, A. M. R., Dong, P., Codina, A., Lowe, J. P., & Hintermair, U. (2019). Kinetics of Asymmetric Transfer Hydrogenation, Catalyst Deactivation, and Inhibition with Noyori Complexes As Revealed by Real-Time High-Resolution FlowNMR Spectroscopy. *ACS Catalysis*, *9*(3), 2079–2090. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03530>
- Huang, S., Wang, B., Shan, Z., & Zhao, D. (2000). Asymmetric Reduction of Acetophenone with Borane Catalyzed by Chiral Oxazaborolidinones Derived from L- α -Amino Acids. *Synthetic Communications*, *30*(13), 2423–2429. <https://doi.org/10.1080/00397910008086884>
- IUPAC. (2019). *Compendium of Chemical Terminology*. <https://goldbook.iupac.org/>. Blackwell Scientific Publications.

- J. Ashenurst. (2022). *What's a Racemic Mixture?*
<https://www.masterorganicchemistry.com/2012/05/23/whats-a-racemic-mixture/#one>.
- Jozwiak, K. , S. J. , L. W. J. , & W. I. W. (2012). *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology* (Third Edition). CRC Press.
- Keleş, M., Yılmaz, M. K., İnce, S., Keleş, H., & Ünver, H. (2021). P,N,O type chiral imino- and aminophosphine ligands and their applications in Ru(II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogen reactions. *Inorganica Chimica Acta*, 514, 120022.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120022>
- Kelvin, W. T. (1894). *The molecular tactics of a crystal*. Oxford: Clarendon Press.
- Lewis, S. W. (2013). Nonchromatographic Separation Techniques. In *Encyclopedia of Forensic Sciences* (pp. 621–626). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382165-2.00254-3>
- Liu, S., Cui, P., Wang, J., Zhou, H., Liu, Q., & Lv, J. (2019). Asymmetric transfer hydrogenation of cycloalkyl vinyl ketones to allylic alcohols catalyzed by ruthenium amido complexes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(2), 264–267. <https://doi.org/10.1039/C8OB02604A>
- Lu, G., Zheng, F., Wang, L., Guo, Y., Li, X., Cao, X., Wang, C., Chi, H., Dong, Y., & Zhang, Z. (2016a). Asymmetric Henry reaction catalyzed by Cu(II)-based chiral amino alcohol complexes with C₂-symmetry. *Tetrahedron: Asymmetry*, 27(16), 732–739. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.06.018>
- Lu, G., Zheng, F., Wang, L., Guo, Y., Li, X., Cao, X., Wang, C., Chi, H., Dong, Y., & Zhang, Z. (2016b). Asymmetric Henry reaction catalyzed by Cu(II)-based chiral amino alcohol complexes with C₂-symmetry. *Tetrahedron: Asymmetry*, 27(16), 732–739. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2016.06.018>
- Merriam-Webster.com Dictionary, M.-W. (n.d.). *Enantiomorph*.
<https://www.Merriam-Webster.Com/Dictionary/Enantiomorph>. Accessed 12 Jan. 2022.

- Michael W. Dong. (2006). *MODERN HPLC FOR PRACTICING SCIENTISTS*. John Wiley & Sons, Inc.
- Neil E. Jacobsen. (2017). *NMR DATA INTERPRETATION EXPLAINED* (1st ed.). John Wiley & Sons.
- Nguyen, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 2(2), 85–100.
- Noyori, R. (2002). Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture) Copyright© The Nobel Foundation 2002. We thank the Nobel Foundation, Stockholm, for permission to print this lecture. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2008. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020617\)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020617)41:12<2008::AID-ANIE2008>3.0.CO;2-4)
- Palmer, M. J., & Wills, M. (1999). Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds. *Tetrahedron: Asymmetry*, 10(11), 2045–2061. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00216-5](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00216-5)
- Pfaltz, A., & Drury, W. J. (2004). Design of chiral ligands for asymmetric catalysis: From C₂-symmetric P,P- and N,N-ligands to sterically and electronically nonsymmetrical P,N-ligands. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(16), 5723–5726. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307152101>
- Ralph J. Fessenden. (2000). *Organic Laboratory Techniques* (3rd ed.). Brooks Cole.
- Robert Gawley, J. A. (2012). *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Edition).
- Schwartz, E. (1991). *Production of fluoxetine and new intermediates*. Google. <https://patents.google.com/patent/US5225585A/en>.
- Selvi, G., Özdemir, F. A., Aykutoglu, G., Özdemir, N., Şerbetçi, Z., Çetinkaya, B., & Dayan, O. (2020). A neutral arene ruthenium(II) complex with a sulfonated N,O-chelating ligand: Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antibacterial activity. *Polyhedron*, 176, 114300. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114300>

- Sk, I., Khan, M. A., Haque, A., Ghosh, S., Roy, D., Homechadhuri, S., & Alam, Md. A. (2020). Synthesis of gold and silver nanoparticles using *Malva verticillata* leaves extract: Study of gold nanoparticles catalysed reduction of nitro-Schiff bases and antibacterial activities of silver nanoparticles. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 3, 100006. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2020.05.003>
- Skoog, D. A. , H. F. J. , & N. T. A. (2001). *Principios de análisis instrumental* . McGraw-Hill Interamericana de España.
- Sreenivasulu, B. (2012). Schiff Base and Reduced Schiff Base Ligands. In *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470661345.smc051>
- Vardanyan, R., & Hruby, V. (2016). Antidepressants. In *Synthesis of Best-Seller Drugs* (pp. 111–143). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411492-0.00007-9>
- Wu, X., Wang, C., & Xiao, J. (2010). Asymmetric Transfer Hydrogenation in Water with Platinum Group Metal Catalysts. *Platinum Metals Review*, 54(1), 3–19. <https://doi.org/10.1595/147106709X481372>
- Yiğit, B., Yiğit, M., Taslimi, P., Gök, Y., & Gülçin, İ. (2018). Schiff bases and their amines: Synthesis and discovery of carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzymes inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 351(9), 1800146. <https://doi.org/10.1002/ardp.201800146>
- Yuki, Y., Touge, T., Nara, H., Matsumura, K., Fujiwhara, M., Kayaki, Y., & Ikariya, T. (2018). Selective Asymmetric Transfer Hydrogenation of α -Substituted Acetophenones with Bifunctional Oxo-Tethered Ruthenium(II) Catalysts. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(3), 568–574. <https://doi.org/10.1002/adsc.201701227>

ANEXO

Participación en congresos

2021 (Póster). "Síntesis de alcoholes quirales mediante catálisis asimétrica por complejos de rutenio(II) y rodio(III) con bases de Schiff reducidas. XII Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera. Jonathan Moreno Urbalejo, Fernando Rocha Alonzo. Tijuana, Baja California, México