

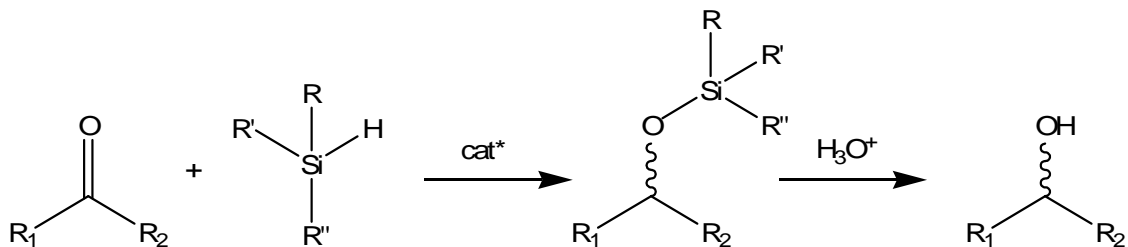
## CAPÍTULO 3

### Antecedentes

#### 3.1 La hidrosililación como método de reducción de cetonas

La reducción es un método eficiente para la interconversión de grupos funcionales, por lo que la búsqueda de métodos reductivos que sean limpios, seguros, eficientes y selectivos sigue siendo un área de oportunidad en la química orgánica sintética. Generar reducciones estereoselectivas con las características mencionadas en grupos carbonilo, resulta de gran interés al tener un sinnúmero de aplicaciones sintéticas, como por ejemplo, en la síntesis de fármacos.

La hidrosililación (esquema 2) de grupos carbonilo se basa en su reducción por la transferencia de hidruro mediante un agente hidrosililante, seguida de la protección del alcohol mediante la formación del silil-éter. Esta especie en una segunda etapa se puede convertir al alcohol, exponiendo al silil-éter a un medio ácido.

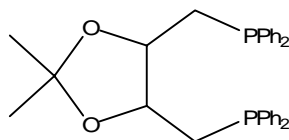


Esquema 2

## 3.2 Hidrosililación asimétrica en cetonas proquirales

### 3.2.1 Catalizadores de rodio, iridio y titanio.

En 1973 Kagan y colaboradores publicaron un artículo donde reportaron la hidrosililación asimétrica de la acetofenona usando un complejo soluble basado en Rh(I)-diop (diop = 4,5-Bis-[(difenilfosfanil)-metil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolano-**15**) como medio catalítico. El nuevo método ofrecía condiciones de catálisis más suaves y reproducibilidad.<sup>5</sup>



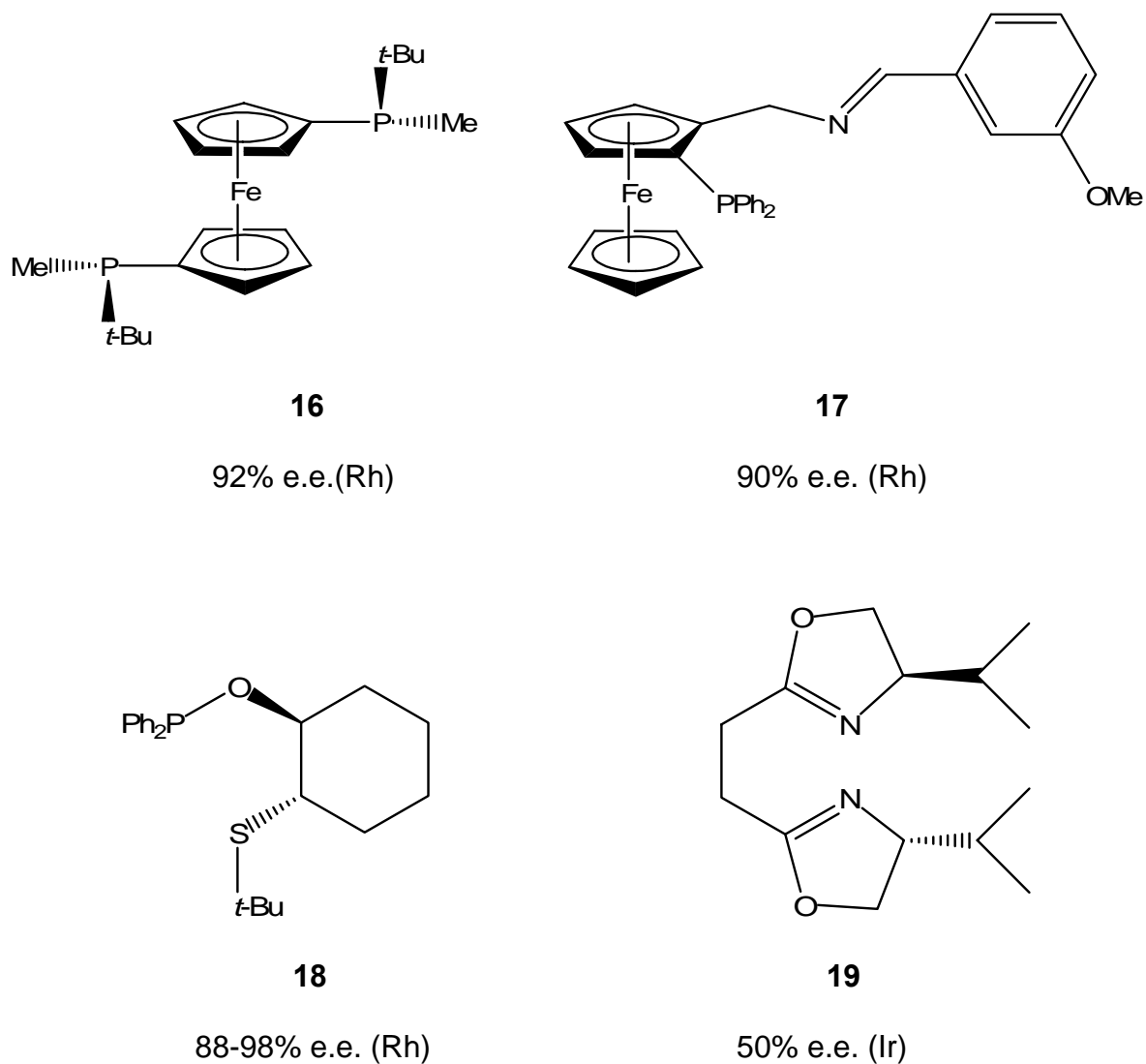
**15**

**Figura 6**

Este hecho abrió brecha a la investigación de medios catalíticos homogéneos para la reducción de grupos carbonilo en cetonas proquirales, como la acetofenona. A raíz de este descubrimiento, la hidrosililación se mantuvo centrada durante sus primeros 20 años principalmente en catalizadores de rodio usando difosfinas como ligantes.

Desde entonces se han desarrollado ligantes de *P,P*- *P,N*- *P,S*- *N,N*-, entre otros, que han demostrado muy buenos resultados, como los catalizadores de

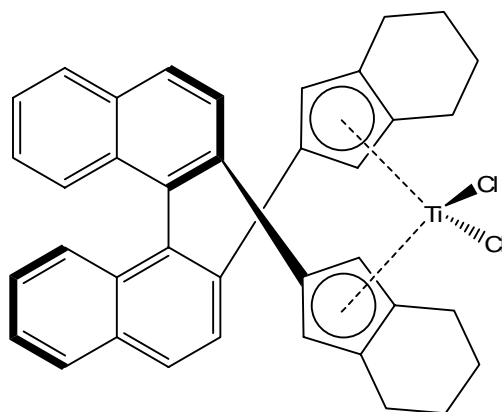
rodio o iridio en la reducción de la acetofenona, como por ejemplo **16**,<sup>10</sup> **17**,<sup>11</sup> **18**,<sup>12</sup> y **19**<sup>13</sup> respectivamente.



**Figura 7.** (e.e. = exceso enantiomérico y (M)= metal de transición)

Otros catalizadores desarrollados a partir de la década de los 90, fueron aquellos a base de titanio. En 1994, Halterman,<sup>14</sup> reportó diversos catalizadores

basados en cloruros de titanoceno, siendo **20** el complejo que mejor enantioselectividad presentó en la reacción de reducción de la acetofenona.



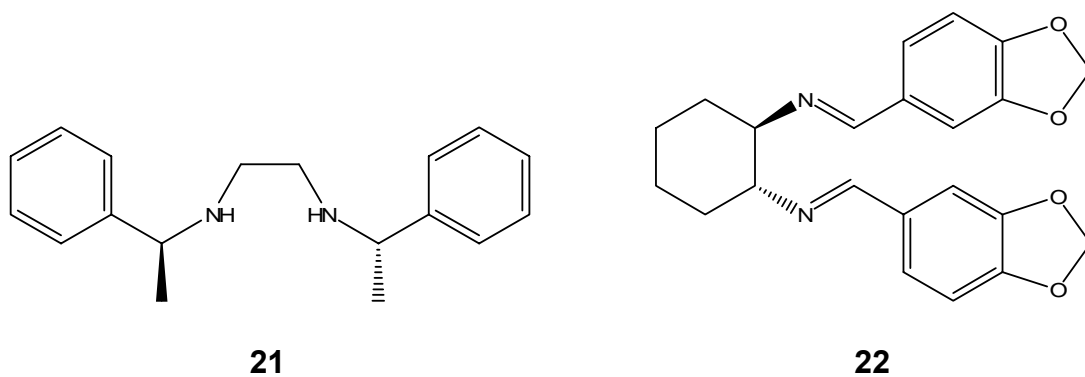
**20**

32% e.e.

**Figura 8.** (e.e.= exceso enantiomérico)

### 3.2.2 Catalizadores de zinc

En 1999 Mimoun et. al. reportaron por primera ocasión la formación de catalizadores de zinc usando diaminas como ligantes quirales, e.g. **21**, y diiminas, e.g. **22**, para la reducción de la acetofenona en presencia de PMHS, usando como fuente de zinc los  $ZnEt_2$  y  $ZnH_2$ .<sup>15</sup> Los rendimientos reportados son altos, pero las enantioselectividades no se pueden considerar las óptimas para una catálisis asimétrica eficiente; sin embargo abre la pauta en el estudio de un método mucho más económico, limpio y sencillo de reproducir, con la oportunidad de poder optimizar los resultados mediante modificaciones en los ligantes.

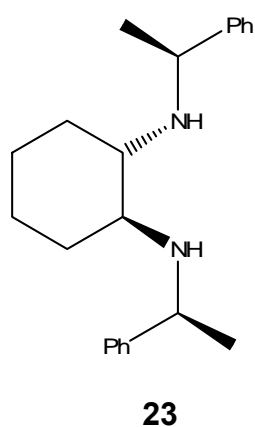


R= 99%, e.e.= 75%

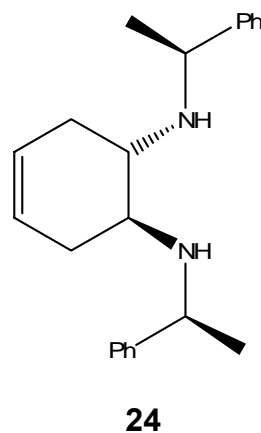
R=99%, e.e.= 72%

**Figura 9.** (R= rendimiento, e.e.=exceso enantiomérico)

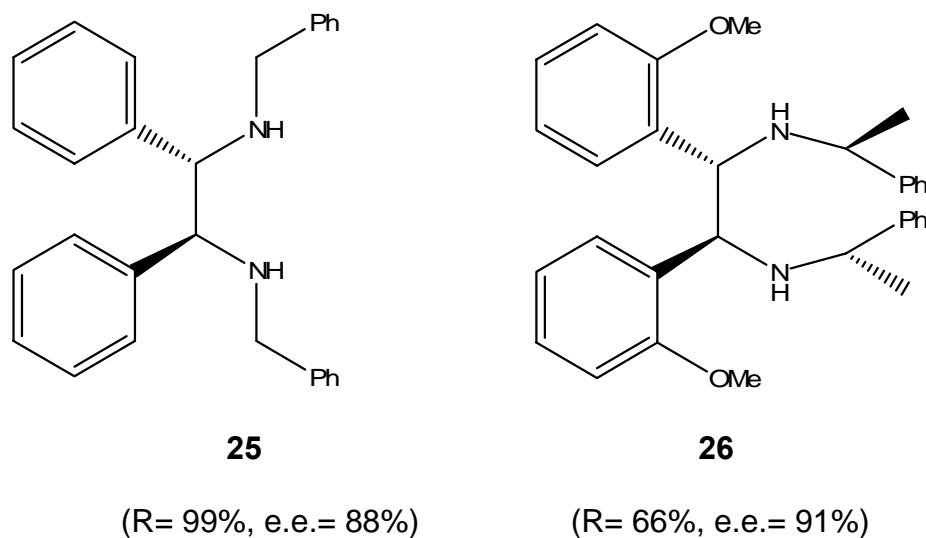
Desde entonces, diferentes ligantes quirales han sido sintetizados y reportados por diferentes grupos de investigación, utilizando el zinc como medio catalítico. Diversas diaminas quirales han sido usadas como ligantes mostrando conversiones y enantioselectividades altas. Walsh et al.<sup>16</sup> reportaron los ligantes **23** y **24** y Carpentier et al.<sup>17, 18</sup> los ligantes **25** y **26**.



(R= 90%, e.e.= 83%)



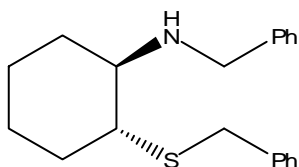
(R=90%, e.e.= 82%)



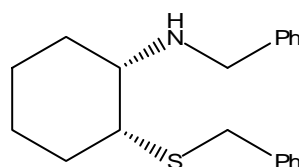
**Figura 10.** (R= rendimiento, e.e.=exceso enantiomérico)

### 3.2.3 Ligantes quirales derivados de $\beta$ -aminotioles.

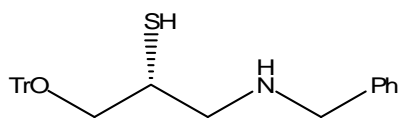
Se ha vuelto de gran interés estudiar ligantes que contengan azufre, en función a las diferencias en propiedades electrónicas que posee como ligante con respecto al oxígeno, así como la mayor afinidad de tioles y tiolatos hacia metales suaves como el zinc. Diferentes ligantes que contienen nitrógeno y azufre se han utilizado en catálisis asimétrica, como por ejemplo, en adiciones de dietilzinc a aldehidos<sup>19,20</sup>. En la literatura se ha reportado la utilización de aminotioles como ligantes quirales usados como catalizadores asimétricos en la hidrogenación asimétrica de la acetofenona mediante transferencia de hidruro en diferentes medios catalíticos como iridio, e.g. **27**,<sup>21</sup> y rutenio, e.g. **28**<sup>22</sup> y **29**,<sup>23</sup> con muy buenos rendimientos y enantioselectividad.

**27**

(R= 98%, e.e.= 70%)

**28**

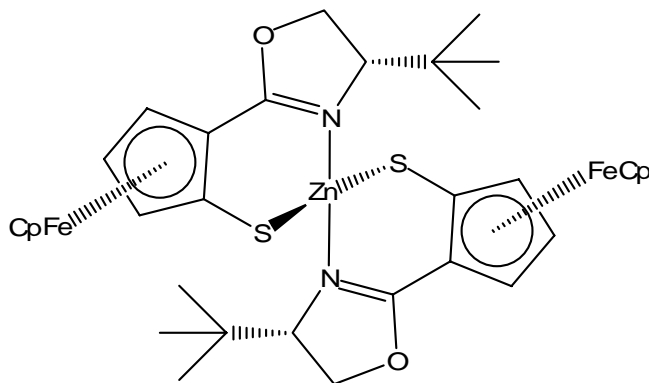
(R= 95%, e.e.= 80%)

**29**

(R= 86%, e.e.= 83%)

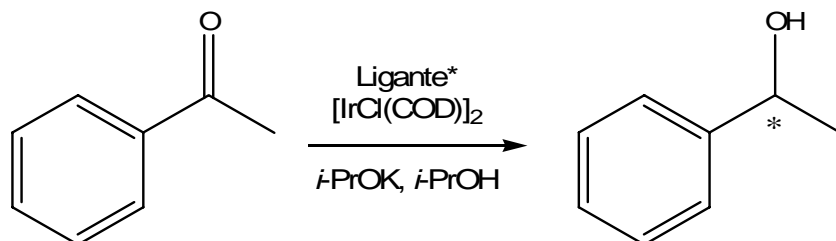
**Figura 10.** (R= rendimiento, e.e.=exceso enantiomérico)

Recientemente, Riant et al.<sup>24</sup> reportan la síntesis de una ferrocen-oxazolona acomplejada con zinc, **30**, ocupada como catalizador en la hidrosililación asimétrica de cetonas proquirales. Independientemente de la baja enantioselectividad de la reacción con el complejo **30**, el estudiar ligantes *N,S* como ligantes quirales ofrece un futuro prometedor en síntesis asimétrica.

**30**

(R= 100%, e.e.= 61%)  
**Figura 11.** (R= rendimiento, e.e.=exceso enantiomérico)

En específico, los ligantes sintetizados en este trabajo, fueron reportados previamente en la hidrogenación por transferencia (esquema 3) mostrando sus resultados en la tabla 1.<sup>21</sup>



**Esquema 3.**

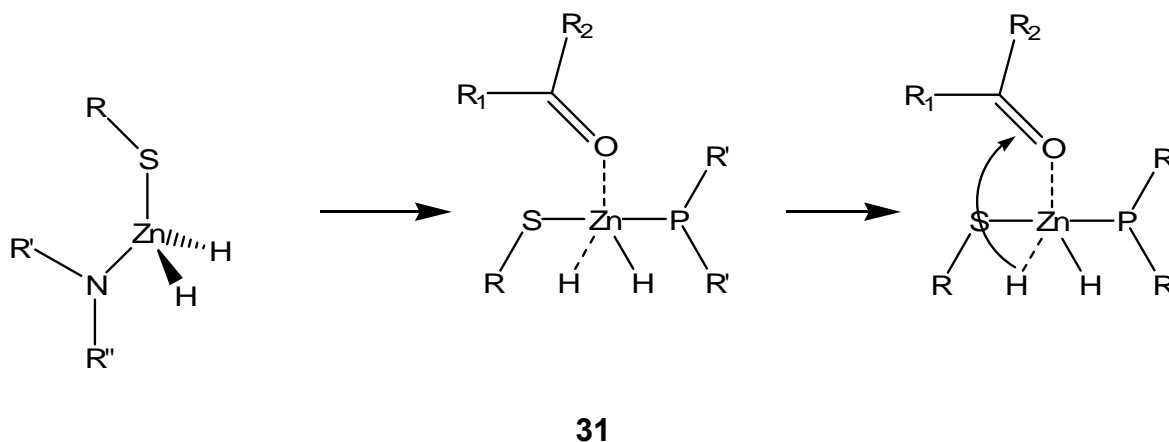
Entrada	Ligante	Tiempo (h)	Conv. (%)	E.e. (%)	Config. del producto
1	7	1	94	24	R
2	8	1	20	32	S

**Tabla 1.**

### 3.3 Sitio catalítico de la hidrosililación catalizada por zinc.

El entender el mecanismo de catálisis de una reacción es de suma importancia. En el caso de esta reacción catalizada, en el grupo de investigación se ha propuesto la formación de un complejo catalítico,<sup>25</sup> **31**, formado por los heteroátomos ligados al dihidruro de zinc. El dihidruro de zinc se forma por la transferencia del hidruro del agente hidrosililante al centro metálico. El caso propuesto es para un ligante de fósforo, azufre, pero aplicable al sistema nitrógeno, azufre de interés en este trabajo.





Esquema 4

### 3.4 El PMHS como agente hidrosililante

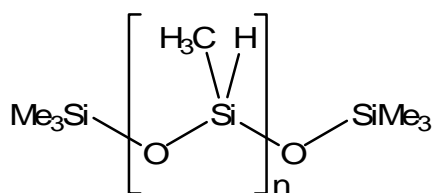


Figura 12.

El PMHS **32** ha resultado ser un agente reductor muy prometedor por diversas razones:<sup>26</sup>

- Su costo no es elevado, pues es un polímero generado como coproducto de la industria del silicón.
- No es tóxico, a diferencia de los trialcoxisilanos o los alcoxihidrosilanos.

- Es estable al aire y a la humedad, lo que favorece procesos limpios y seguros de reducción. Esta estabilidad explica su carencia de reactividad en la ausencia de catalizador.
- Es soluble en una gran variedad de disolventes orgánicos.
- Es el mejor donador de hidruro comparado con una serie de silanos, siendo los menos eficientes los trialquilsilanos.

La primera referencia que se tiene del PMHS como agente hidrosililante es por Buchwald et al.<sup>27</sup>, al reducir la acetofenona con un complejo de titanio. Desde entonces el PMHS ha sido ampliamente usado en diversas síntesis, siendo de particular interés en la hidrosililación.<sup>15,16</sup>