

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Instituto de Investigaciones Químicas (CICIC)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Química Inorgánica



COMPLEJOS DE RUTENIO CON LIGANDOS
FOSFINA-FOSFITO:
SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIÓN EN
CATÁLISIS ASIMÉTRICA

Mónica Vaquero Gutiérrez

Sevilla, 2013



COMPLEJOS DE RUTENIO CON LIGANDOS
FOSFINA-FOSFITO:
SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIÓN EN
CATÁLISIS ASIMÉTRICA

por

Mónica Vaquero Gutiérrez

Memoria presentada para aspirar al
Título de Doctor en Química.

Fdo. Mónica Vaquero Gutiérrez.

DIRECTORES:

Antonio J. Pizzano Mancera.

Científico Titular del CSIC.

Andrés L. Suárez Escobar.

Científico Titular del CSIC.

“Nunca es tarde para ser lo que podrías haber sido”

George Eliot.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que han contribuido de alguna manera al desarrollo de esta tesis doctoral, en el ámbito científico, técnico y personal.

En primer lugar, quisiera expresar mi agradecimiento a mis directores de Tesis Antonio Pizzano y Andrés Suárez. Su constante dedicación, ayuda y apoyo tanto en el terreno profesional como en el terreno personal ha hecho que el trabajo realizado durante estos años haya sido muy gratificante.

A Margarita Paneque, por darme la oportunidad de venir a Sevilla y comenzar aquí mi tesis doctoral, y a Ernesto Carmona, por su ayuda y colaboración en todo momento. A Luis Sánchez, por sus grandes ideas y por estar siempre dispuesto a resolver todos los problemas técnicos.

Quisiera agradecer al resto del personal científico del centro, todos ellos han contribuido de alguna manera al desarrollo de este trabajo, en especial al Dr. Eleuterio Álvarez. Al personal técnico: Justi, Fran, Flor, Javi, Gloria, José Tomás.

Al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, a la Universidad de Sevilla y al CSIC, por las becas concedidas durante este tiempo.

Agradecer de manera especial a José Gimeno y a Sergio García, por su acogida durante mi estancia en la Universidad de Oviedo; y a Pilar Gamasa y a Estefanía, por la

actual colaboración científica. No quiero pasar por alto, el agradecer a mis compañeros asturianos los buenos momentos vividos durante mi estancia.

Al personal de Seguridad, de Mantenimiento, y Limpieza, en especial a Ángeles por recibirnos siempre con una sonrisa.

A mis compañeros de laboratorio, Miguel, Patryk, Marian, Giovanni, Conchi, y a Cecilia... que hacíais más amenas las horas de trabajo.

A mis compañeros del resto de laboratorios del IIQ por todos los momentos vividos. A Patricia, por todos esos ratos compartidos desde los comienzos de la tesis y por sus consejos. A Irene, la niña flamenca que nos “martiriza” con ese zapateo que quita el sentío. A Orestes, que paciencia hay que tener para aguantarte...aunque en el fondo se te quiere. A Mario, chico elegante donde los haya y consejero durante la escritura de la tesis. A Crispín...que buenos momentos hemos pasado en la biblioteca. A Cristóbal...mi “muñequito” preferido. A “Johncito”, otro integrante más del laboratorio 10-11, por tu apoyo y todos los buenos momentos que hemos compartido. A Martín, por sus charlas científicas y las terapias que continúan en la distancia.

A mis amigas, Raquel y Conchi, que más allá de ser compañeras de máster o compañeras de laboratorio habéis sido mi segunda familia. Siempre recordaré esas conversaciones, esos congresos, esos bailes en la Feria.

A mis compañeros de la PPQF, que acabaron siendo grandes amigos, Pedro y Cristina.

A Emma y Noelia, por esas quedadas navideñas que nos sirven de excusa para reencontrarnos. A María, por todos estos años de amistad... y los que nos quedan.

En último lugar, y en este caso, el más importante, a mis padres. Habéis sido un ejemplo de sacrificio y perseverancia. Gracias por la educación que me habéis dado y por vuestra fe en mí. A mi hermano Edu, que aunque hemos pasado la mayor parte de la vida separados, siempre estás ahí. A mis abuelos, que a sus 90 años son un ejemplo de amor y dedicación. Os debo lo que soy.

PUBLICACIONES

- “*Synthesis, Characterization and Reactivity of Ruthenium Bis-allyl Complexes with Chiral Phosphine-Phosphite Ligands*”. Vaquero, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; García-Garrido, S.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 33551
- “*Highly Enantioselective Imine Hydrogenation catalyzed by Ruthenium phosphane-phosphite diamine complexes*”. Vaquero, M.; Suárez, A.; Vargas, S.; Bottari, G.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15586.
- “*Hydrogenation of imines catalysed by ruthenium(II) complexes based on lutidine-derived CNC pincer ligands*”. Hernández-Juárez, M.; Vaquero, M.; Álvarez, E.; Salazar, V.; Suárez, A. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 351.

PATENTES

- *Síntesis Enantioselectiva de Aminas Quirales mediante hidrogenación catalítica asimétrica con complejos de Rutenio*. Pizzano Mancera, A.; Gamasa Bandrés, P.; Lastra Bengoechea, E.; Menendez Pedregal, E.; Vaquero Gutiérrez, M.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad de Oviedo y Universidad de Sevilla.

Número de Publicación: P201330121.

ÍNDICE

Consideraciones Generales.	7
Capítulo 1.-	
1.1.-Introducción	
1.1.1.- Consideraciones generales.	25
1.1.2.- Síntesis, estructura y reactividad de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$	27
1.1.2.1.- <i>Síntesis y características estructurales de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$</i>	27
1.1.2.2.- <i>Reactividad de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$</i>	31
1.1.3.- Aplicaciones en catálisis homogénea de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$	38
1.1.3.1.- <i>Reacciones de hidrogenación</i>	38
a) <i>Hidrogenación enantioselectiva de olefinas</i>	38
b) <i>Hidrogenación enantioselectiva de cetonas</i>	41
1.1.3.2.- <i>Reacciones de transferencia de hidrógeno</i>	44
1.1.3.3.- <i>Reacciones de Mukaiyama</i>	44
1.1.3.4.- <i>Reacciones de adición a alquinos terminales</i>	45
1.1.3.5.- <i>Reacciones de deshidrogenación catalítica</i>	47
1.1.3.6.- <i>Reacciones de polimerización mediante metátesis con apertura de anillo (ROMP)</i>	49

1.1.4- Hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β -insaturados catalizada por complejos de rutenio	51
1.1.5- Polimerización de olefinas mediante reacciones de metátesis con apertura de anillo (ROMP) catalizada por complejos de rutenio	59
1.2.-Resultados y discusión	67
1.2.1.- Síntesis y caracterización de los complejos	
[Ru(η^3 -2-MeC ₃ H ₄) ₂ (P-OP)]	67
1.2.2.- Estudio de la reactividad de los complejos	
[Ru(η^3 -2-MeC ₃ H ₄) ₂ (P-OP)] frente a ácidos próticos	73
1.2.2.1.- <i>Síntesis y caracterización del complejo de formulación</i>	
[Ru(κ^2 -O,Cl-OC ₆ Cl ₅)(η^3 -2-MeC ₃ H ₄)(2j)]	73
1.2.2.2.- <i>Síntesis y caracterización de los complejos</i>	
[Ru(κ^2 -O ₂ CC(Me)=CHMe) ₂ (P-OP)]	82
1.2.2.3.- <i>Síntesis de los complejos RuCl₂(P-OP)(N-N)</i>	86
1.2.3.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β -insaturados	88
1.2.3.1.- <i>Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β-insaturados catalizadas por los complejos [Ru(η^3-2-MeC₃H₄)₂(P-OP)]</i>	88
1.2.3.2.- <i>Estudios sobre el mecanismo de la hidrogenación</i>	

<i>de ácidos carboxílicos α,β-insaturados catalizadas por los</i>	
<i>complejos $[Ru(\eta^3-2-MeC_3H_4)_2(P-OP)]$</i>	97
1.2.4.- Aplicación de los complejos $[Ru(\eta^3-2-MeC_3H_4)_2(P-OP)]$ en reacciones de polimerización mediante metátesis de apertura de anillo (ROMP)	102
1.3.- Procedimientos experimentales	111
1.3.1.- Consideraciones generales	111
1.3.2.- Síntesis de los complejos $[Ru(\eta^3-2-MeC_3H_4)_2(P-OP)]$	113
1.3.3.- Síntesis del complejo $[Ru(\kappa^2-O-CI-OC_6Cl_5)(\eta^3-2-MeC_3H_4)(\mathbf{1j})]$ (3j)	117
1.3.4.- Síntesis de los complejos $[Ru(\kappa^2-O_2CC(Me)=CHMe)_2(P-OP)]$	119
1.3.5.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β -insaturados	123
1.3.6.- Reacciones de polimerización mediante metátesis de apertura de anillo (ROMP) del 2-norborneno	123
1.4.- Referencias bibliográficas	127
Capítulo 2.-	
2.1.-Introducción	143
2.1.1.- Consideraciones generales	143
2.1.2.- Hidrogenación enantioselectiva de <i>N</i> -aril y <i>N</i> -alquil iminas	145

2.1.2.1.- Catalizadores basados en complejos de iridio	145
a) Catalizadores de iridio con ligandos difosfina	145
b) Catalizadores de iridio con ligandos P,N-donadores	148
c) Catalizadores de iridio con ligandos diamina monosulfonadas	152
2.1.2.2.- Catalizadores basados en complejos de rodio	154
2.1.2.3.- Catalizadores basados en complejos de rutenio	156
2.1.2.4.- Otros sistemas catalíticos empleados en la hidrogenación de iminas	160
a) Catalizadores basados en complejos de titanio	160
b) Catalizadores basados en complejos de oro	160
c) Catalizadores basados en complejos de hierro	161
d) Catalizadores basados en complejos de paladio	161
e) Catalizadores basados en pares de Lewis	163
2.1.3.- Síntesis y aplicaciones en reacciones de hidrogenación enantioselectiva de los complejos $RuCl_2(P-P)(N-N)$	164
2.1.3.1- Síntesis de complejos de formulación $RuCl_2(P-P)(N-N)$	164
2.1.3.2.- Aplicación de los complejos $RuCl_2(P-P)(N-N)$ en reacciones de reducción enantioselectiva de diversos sustratos orgánicos	167
a) Hidrogenación enantioselectiva de cetonas	167
b) Reacciones enantioselectivas de transferencia de hidrógeno a cetonas	173
c) Hidrogenación enantioselectiva de iminas	175
d) Hidrogenación enantioselectiva de aldehídos	176
e) Desimetrización de imidas cíclicas	177

<i>d) Desracemización de alcoholes</i>	178
2.2.- Resultados y discusión	183
2.2.1.- Síntesis de los ligandos fosfina-fosfito 1k y 1l	183
2.2.2.- Síntesis, caracterización y estudios estructurales de los complejos $RuCl_2(P-OP)(N-N)$	184
2.2.2.1.- <i>Síntesis y caracterización de los complejos $RuCl_2(POP)(N-N)$</i>	184
2.2.2.2.- <i>Características estructurales de los complejos $[RuCl_2(P-OP)(N-N)]$</i>	196
2.2.3.- Reacciones de reducción enantioselectiva de la acetofenona catalizadas por los complejos $RuCl_2(P-OP)(N-N)$	216
2.2.4.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de iminas	221
2.2.4.1.- <i>Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de iminas catalizadas por los complejos $RuCl_2(P-OP)(N-N)$</i>	221
2.2.4.2.- <i>Consideraciones mecanicistas sobre la hidrogenación de las N-aril-iminas catalizada por los complejos $RuCl_2(P-OP)(DPEN)$</i>	235
2.2.5.- Reacciones de reducción enantioselectiva de N-aril iminas con aductos de borano del amoníaco y de aminas	245
2.3.- Procedimientos experimentales	251
2.3.1.- Consideraciones generales	251

2.3.2.- Síntesis de los ligandos fosfina-fosfito	252
2.3.3.- Síntesis de los complejos RuCl ₂ (P-OP)(N-N)	255
2.3.4.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de la acetofenona	280
2.3.5.- Reducción de la acetofenona mediante reacciones de transferencia de hidrógeno	280
2.3.6.- Síntesis de las iminas 15 y 18	281
2.3.7.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de <i>N</i> -aril iminas	285
2.3.8.- Reacciones de reducción de la imina 15e con NH ₃ ·BH ₃ y morfolina·BH ₃	288
2.3.9.- Reacción de hidrogenación de la imina 15a con D ₂	288
2.4.- Referencias bibliográficas	293
Conclusiones	305
Lista de Abreviaturas	311

CONSIDERACIONES GENERALES

La preparación de moléculas quirales con un grado elevado de pureza óptica posee una importancia significativa en sectores como el de la industria farmacéutica, agroquímica y de aromas.¹ Este hecho es debido a que los componentes de los seres vivos, como las proteínas, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, son quirales. En consecuencia, puede esperarse una respuesta distinta de un receptor biológico a la presencia de cada estereoisómero de una molécula quiral.²

En la actualidad existen un buen número de reacciones catalíticas que permiten la preparación de moléculas quirales con un grado de selectividad elevado.³ Entre estos procesos, las reacciones de hidrogenación ocupan un lugar destacado debido a los buenos niveles de actividad catalítica y selectividad asociados a estas transformaciones, así como a la considerable facilidad con la que puede llevarse a cabo la purificación de los productos obtenidos debida a la elevada economía atómica resultante de la utilización de H₂ como agente reductor en estos procesos.⁴ Desde los primeros estudios sobre estas transformaciones, el desarrollo de las reacciones de hidrogenación ha estado asociado a la utilización de complejos de metales de transición basados en ligandos fosforados quirales, y muy particularmente al empleo de ligandos difosfina.⁵ Así, algunos ligandos como las difosfinas denominadas BINAP, DuPHOS, BisP*, DIOP, Josiphos o SDP han proporcionado catalizadores muy eficientes en un buen número de reacciones de hidrogenación (Figura 1). Sin embargo, una limitación importante de las reacciones catalíticas enantioselectivas reside en la elevada especificidad de los catalizadores respecto al tipo de sustrato e incluso respecto a sustratos de una misma clase. Este fenómeno hace que encontrar un ligando adecuado para un proceso catalítico

requiera un esfuerzo considerable, y que el diseño de nuevos ligandos ocupe por tanto un lugar destacado en el área de la Catálisis Asimétrica.

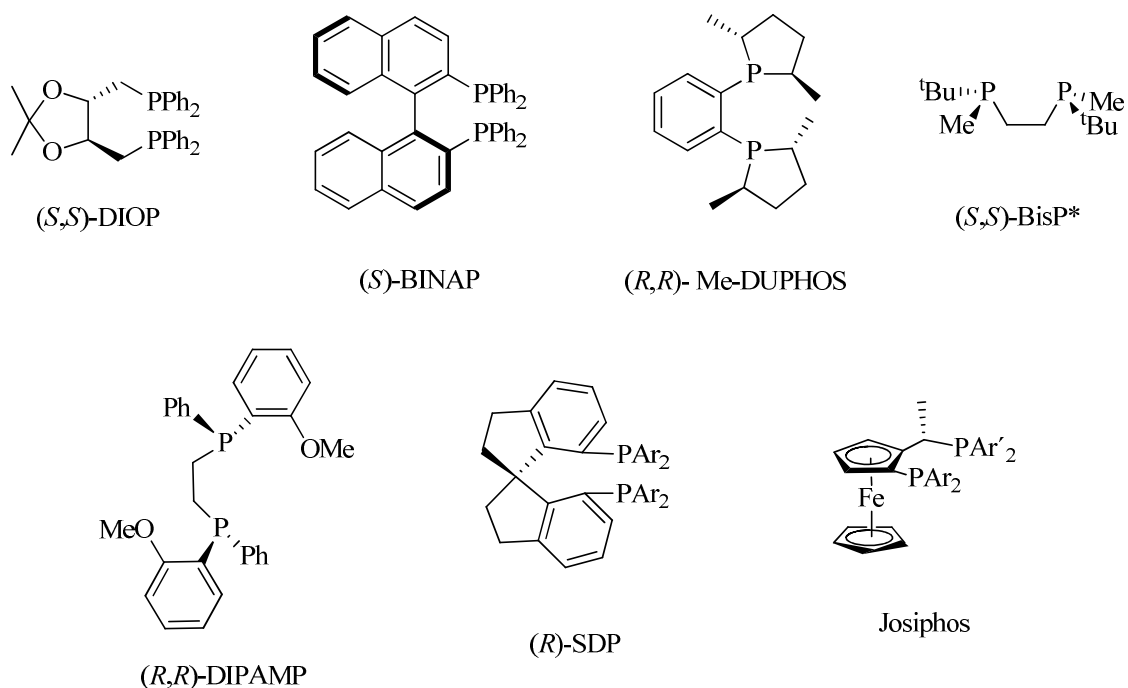


Figura 1. Ejemplos de ligandos difosfina eficientes en procesos de hidrogenación enantioselectiva.

Una estrategia que ha ganado una considerable aceptación para el desarrollo de nuevos catalizadores consiste en el empleo de ligandos que presentan dos funcionalidades coordinantes diferentes, tales como un fragmento fosfino y otro grupo donador de distinta naturaleza (P-X, X = C, N, S, O, P). La disimilitud electrónica entre los fragmentos coordinantes de estos ligandos puede inducir una reactividad diferente del catalizador a la proporcionada por los ligandos difosfina. Además, la presencia de

dos grupos donadores diferentes facilita la generación de entornos estereoquímicos no accesibles con los ligandos de simetría C_2 de tipo difosfina.⁶

Una clase de ligandos que cumplen las características anteriores son los derivados que presentan dos funcionalidades fosforadas de distinta naturaleza de tipo fosfina-fosfito (P-OP).⁷ En estos derivados, el grupo fosfino es un buen donador σ , mientras que el fragmento fosfito posee buenas características π -aceptoras, aunque es un donador σ más débil. Por otra parte, la metodología sintética utilizada para la preparación de estos derivados permite, con notable facilidad, la variación estructural de los fragmentos donadores así como del puente que los une, con lo que puede llevarse a cabo fácilmente una optimización de la estructura del catalizador.⁸

A partir de los estudios pioneros del grupo de Nozaki sobre la aplicación de los ligandos de tipo BINAPHOS en la reacción de hidroformilación de vinil arenos,⁹ se han descrito en la bibliografía un número significativo de derivados fosfina-fosfito (Figura 2). Estos ligandos han encontrado aplicación, además de en la hidroformilación de olefinas,¹⁰ en otros procesos de interés sintético como las reacciones de sustitución alílica,¹¹ la adición conjugada a cetonas α,β -insaturadas,¹² la hidrobtoración de alquenos,¹³ y la hidrocianación de vinilarenos,¹⁴ entre otros.¹⁵ Sin embargo, ha sido en las reacciones de hidrogenación de enamidas y derivados del ácido itacónico catalizada por complejos de rodio, donde estos derivados han proporcionado una mayor generalidad y donde se han obtenido los mayores niveles de enantioselectividad y actividad catalítica (Figura 2).¹⁶ Contrariamente, a pesar del notable potencial demostrado por los complejos de rodio como catalizadores de hidrogenación de

olefinas, la aplicación de complejos de otros metales basados en estos ligandos en reacciones de hidrogenación ha sido poco estudiada.¹⁷

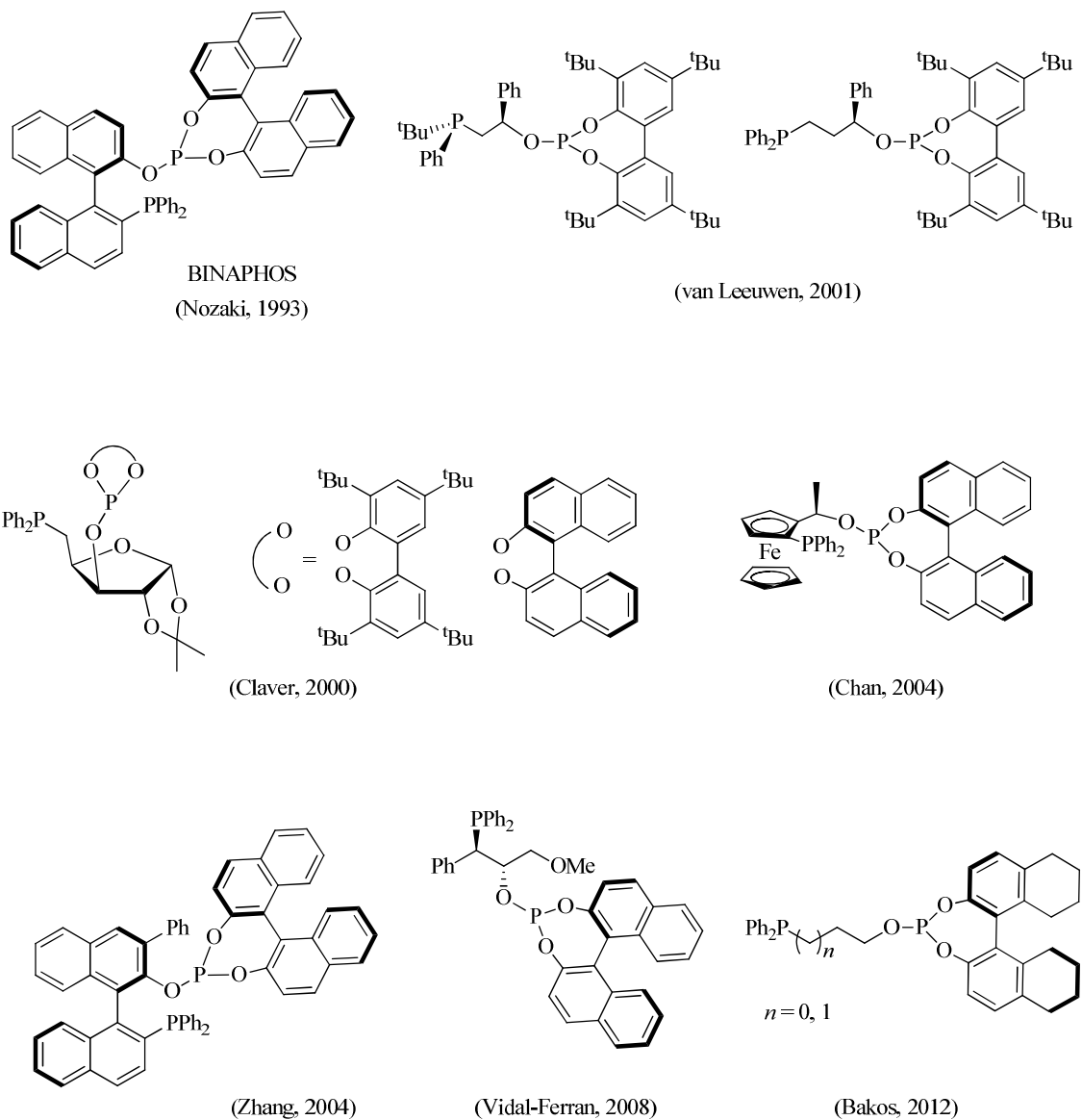


Figura 2. BINAPHOS y ligandos fosfina-fosfito eficientes en reacciones de hidrogenación enantioselectiva.

Una de las líneas de investigación de nuestro grupo tiene como finalidad el desarrollo de nuevos catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito (P-OP) eficientes en reacciones de hidrogenación enantioselectiva. En particular, hasta la fecha, se han sintetizado varias familias de derivados de este tipo (Figura 3), y se ha estudiado su utilidad en la hidrogenación de olefinas catalizada por especies de rodio. Así, mediante la optimización de la estructura de estos derivados se han obtenido catalizadores que operan con buenos niveles de actividad catalítica y enantioselectividad en la hidrogenación del itaconato de dimetilo,^{10e,18} del (*Z*)- α -*N*-acetamidocinamato de metilo,¹⁹ de derivados α -aciloxivinilfosfonatos²⁰ y de derivados de tipo β -aciloxi- y β -acilamino-vinilfosfonato²¹ (Esquema 1). Asimismo, nuestro grupo ha estudiado la hidrogenación de *N*-aril iminas y de la quinaldina catalizada por complejos de iridio basados en ligandos fosfina-fosfito (Esquema 2).²²

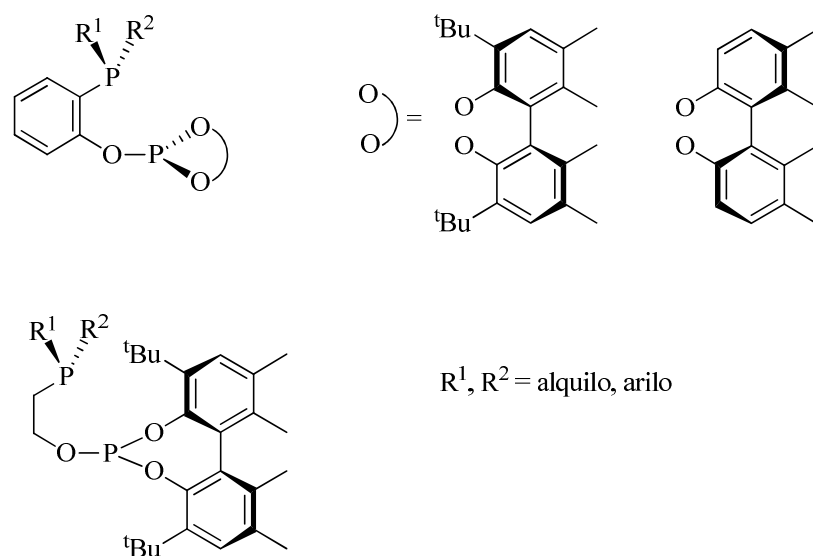
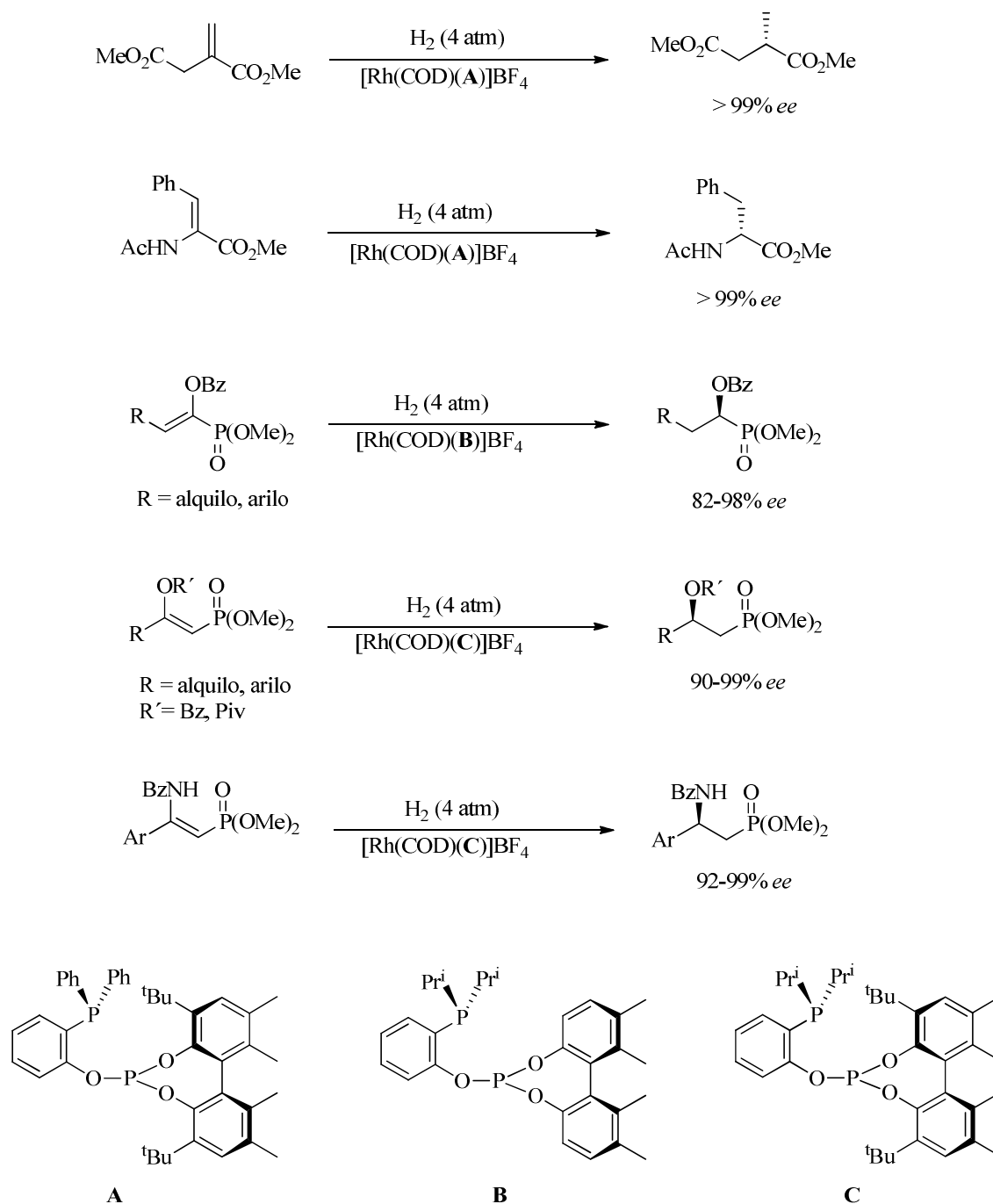
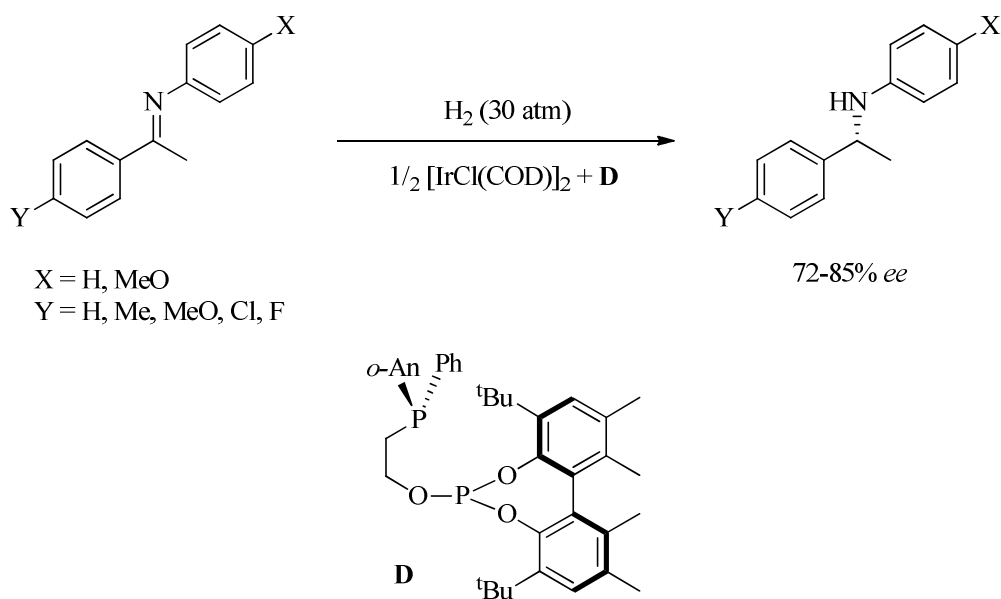


Figura 3. Estructuras generales de las clases principales de ligandos fosfina-fosfito preparados en nuestro laboratorio.



Esquema 1. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva catalizadas por rodio estudiadas por nuestro grupo.



Esquema 2. Hidrogenación enantioselectiva de iminas desarrollada en nuestro grupo.

Con la finalidad de extender las aplicaciones de los ligandos P-OP a otros procesos de hidrogenación asimétrica, se inició hace algunos años en nuestro laboratorio el estudio de la síntesis de complejos de rutenio de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$.²³ Como continuación de estas investigaciones, la presente Tesis Doctoral tiene como objetivo primordial el estudio de la aplicación de ligandos fosfina-fosfito en diversas reacciones de hidrogenación enantioselectiva mediadas por complejos de rutenio. Así, en el primer Capítulo de esta memoria se describen algunos estudios sobre la reactividad de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$, con especial énfasis en el empleo de estos derivados como precursores catalíticos para la hidrogenación asimétrica de ácidos carboxílicos α,β -insaturados. Por su parte, el segundo Capítulo de esta Tesis Doctoral está dedicado a la síntesis y caracterización estructural de complejos de rutenio que incorporan ligandos fosfina-fosfito y diamina quirales de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-}$

OP)(N-N). Estos derivados han sido estudiados en distintos procesos de reducción de cetonas e iminas, entre los que cabe destacar por los resultados obtenidos la hidrogenación de *N*-aril iminas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ (a) Challener, C.A. En *Chiral Drugs*; Ashgate, 2001. (b) Giordano, C.; Villa, M.; Panossian S. En *Chirality in Industry*; Collins, A. N., Sheldrake, G. N., Crosby, J., Eds; John Wiley & Sons: Chichester, 1992; Cap. 15. (c) Tombo, M. R.; Belluš, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1193.

² (a) Bentley, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4099. (b) Kurihara, N.; Miyamoto, J.; Paulson, G. D.; Zeeh, B.; Skidmore, M. W.; Hollingworth, R. M.; Kuiper, H. A. *Pure & Appl. Chem.* **1997**, *69*, 2007. (c) Mori, K. *Chirality* **1998**, *10*, 578. (d) Kraft, P.; Mannschreck, A. *J. Chem. Edu.* **2010**, *87*, 598.

³ *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds; Springer-Verlag 2000. Vols 1-3.

⁴ (a) Busacca, C. A.; R. Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayakea, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825. (b) Blaser, H-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103. (c) Blaser, H-U.; Pugin, B.; Spindler, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 1. (d) Jäkel, C.; Paciello, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912. (e) J. Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340. (f) Ciappa, A.; Bovo, S.; Bertoldini, M.; Scrivanti, A.; Matteoli, U. *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 1058. (g) Saudan, L. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309.

⁵ (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. (b) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.

⁶ Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1704.

⁷ Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119.

⁸ Gillespie, J. A.; Dodds, D. L.; Kamer, P. C. J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2751.

⁹ (a) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7033.

(b) Nozaki, K.; Sakai, N.; Nanno, T.; Higashijima, T.; Mano, S.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413.

¹⁰ (a) Deerenberg, S.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics*

2000, *19*, 2065. (b) Pàmies, O.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *Tetrahedron: Asymmetry*

2001, *12*, 3441. (c) Noonan, G. M.; Fuentes, J. A.; Copley, C. J.; Clarke, M. L. *Angew.*

Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 2477. (d) Noonan, G. M.; Newton, D.; Copley, C. J.; Suárez,

A.; Pizzano, A.; Clarke, M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1047. (e) Arribas, I;

Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Domene, C.; Álvarez, E.; Pizzano, A.

Organometallics **2010**, *29*, 5791. (e) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Bianchini, C.;

Oberhauser, W.; Peruzzini, M.; Pizzano, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 6428. (f) Doro,

F.; Reek, J. N. H.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 4440. (g)

Robert, T.; Abiri, Z.; Wassenaar, J.; Sandee, A. J.; Romanski, S.; Neudörfl, J-M.;

Schmalz, H-G.; Reek, J. N. H. *Organometallics* **2010**, *29*, 478. (h) Nozaki, K.;

Matsuo, T.; Shibahara, F.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *343*, 61. (i)

Higashizima, T.; Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2023.

(j) Nozaki, K.; Li, W.; Horiuchi, T.; Takaya, H.; Saito, T.; Yoshida, A.; Matsumura, K.;

Kato, Y.; Imai, T.; Miura, T.; Kumobayashi, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7658. (k)

Kless, A.; Holz, J.; Heller, D.; Kadyrov, R.; Selke, R.; Fischer, C.; Börner, A.

Tetrahedron: Asymmetry **1996**, *7*, 33. (l) Horiuchi, T.; Ohta, T.; Nozaki, T.; Takaya, T. *Chem. Commun.* **1996**, 155. (m) Horiuchi, T.; Ohta, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7795. (n) Nakano, K.; Tanaka, R.; Nozaki, K. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 1681. (o) Tanaka, R.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8671. (p) Yan, Y.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7198. (q) Nozaki, K.; Li, W.; Horiuchi, T.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4611. (r) Lambers-Verstappen, M. M. H.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 478. (s) Valk, J. M.; Whitlock, G. A.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2583. (t) Horiuchi, T.; Ohta, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4285.

¹¹ (a) Deerenberg, S.; Schrekker, H. S.; van Strijdonck, G. P. F.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Fraanje, J.; Goubitz, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810. (b) Pàmies, O.; van Strijdonck, G. P. F.; Diéguez, M.; Deerenberg, S.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8867. (c) Panossian, A.; Fernández-Pérez, H.; Popa, D.; Vidal-Ferran, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2281. (d) Arena, C. G.; Drommi, D.; Faraone, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2765. (e) Lölsberg, W.; Werle, S.; Neudörfl, J.-M.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5996. (f) Lölsberg, W.; Ye, S.; Schmalz, H.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2023.

¹² (a) Diéguez, M.; Deerenberg, S.; Pàmies, O.; Claver, C.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Kamer, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3161. (b) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 11. (c) Robert, T.; Velder,

J.; Schmalz, H-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718. (d) Naeemi, Q.; Robert, T.; Kranz, D. P.; Velder, J.; Schmalz, H-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 887. (e) Drusan, M.; Lölsberg, W.; Škvorcová, A.; Schmalz, H-G.; Šebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6285. (f) Naeemi, Q.; Dindaroğlu, M.; Kranz, D. P.; Velder, J.; Schmalz, H-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1179.

¹³ (a) Kranich, R.; Eis, K.; Geis, O.; Mühle, S.; Bats, J. W.; Schmalz, H-G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874. (b) Blume, F.; Zemolka, S.; Fey, T.; Kranich, R.; Schmalz, H-G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868. (c) Werle, S.; Fey, T.; Neudörfl, J. M.; Schmalz, H-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3555.

¹⁴ (a) Falk, A.; Göderz, A-L.; Schmalz, H-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1576. (b) Horiuchi, T.; Shirakawa, E.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 57.

¹⁵ (a) Falk, A.; Fiebig, L.; Neudörfl, J-M.; Adler, A.; Schmalz, H-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3357. (b) Shulyupin, M. O.; Franciò, G.; Beletskaya, I. P.; Leitner, W. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 667. (c) Barta, K.; Franciò, G.; Leitner, W.; Lloyd-Jones, G. C.; Shepperson, I. R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2013.

¹⁶ (a) Deerenberg, S.; Pàmies, O.; Diéguez, M.; Claver, C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7626. (b) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *Chem. Commun.* **2000**, 2383. (c) Pàmies, O.; Diéguez, M.; Net, G.; Ruiz, A.; Claver, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8364. (d) Jia, X.; Li, X.; Lam, W. S.; Kok, S. H. L.; Xu, L.; Lu, G.; Yeung, C-H.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2274. (e) Yan, Y.; Chi, Y.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*,

2173. (f) Fernández-Pérez, H.; Pericás, M. A.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1984. (g) Fernández-Pérez, H.; Donald, S. M. A.; Munslow, I. J.; Benet-Buchholz, J.; Maseras, F.; Vidal-Ferrán, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6495. (h) Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Vidal-Ferrán, A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6718. (i) Farkas, G.; Balogh, S.; Szöllösy, A.; Üрге, L.; Darvas, F.; Bakos, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2104. (j) Farkas, G.; Balogh, S.; Madarász, J.; Szöllösy, A.; Darvas, F.; Üрге, L.; Gouygou, M.; Bakos, J. *Dalton Trans.* **2012**, 9493.

¹⁷ Núñez-Rico, J. L.; Fernández-Pérez, H.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferrán, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 6627.

¹⁸ Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2501.

¹⁹ Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611.

²⁰ (a) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Commun.* **2005**, 628. (b) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821.

²¹ (a) Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9856. (b) Chávez, M. A.; Vargas, S.; Suárez, A., Álvarez, E.; Pizzano, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2775.

²² (a) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (b) Rubio, M.; Pizzano, A. *Molecules* **2010**, *15*, 7732.

²³ S. Vargas Rodríguez, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2008.

CAPITULO 1.

*Complejos bis-alilo de rutenio con ligandos fosfina-fosfito:
Síntesis, Reactividad y Aplicación en Hidrogenación Asimétrica y ROMP.*

1.1.-INTRODUCCIÓN

1.1.-INTRODUCCIÓN

1.1.1.- Consideraciones generales

Los complejos de rutenio que incorporan ligandos P-donadores constituyen uno de los principales grupos de compuestos dentro de la Química de Coordinación y Organometálica. Entre ellos, se conocen catalizadores eficientes para numerosas reacciones que tienen aplicación en síntesis orgánica.¹ Entre estas transformaciones merecen destacarse, por su relación con el contenido de esta Tesis Doctoral, las reacciones de hidrogenación enantioselectiva² y las de metátesis de olefinas.³ En ambos tipos de procesos, el empleo de catalizadores de rutenio ha dado lugar a extraordinarios avances en la eficiencia y versatilidad de estas transformaciones.

En nuestro grupo se inició hace algunos años una línea de investigación dedicada al estudio de complejos de rutenio con ligandos fosfina-fosfito (P-OP). Esta elección se realizó en base a la diversa reactividad catalítica de los complejos de Ru con ligandos fosforados, junto con la elevada modularidad de los ligandos P-OP preparados en nuestro laboratorio, que facilitan el proceso de optimización de un catalizador. Además, con anterioridad a nuestro trabajo no se habían descrito complejos de Ru con ligandos de esta clase. En una fase inicial, el trabajo se dedicó a la síntesis y la caracterización estructural de una serie de bis-alil complejos de rutenio de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$.⁴

La elección de estos derivados se debe a que los complejos análogos que incorporan ligandos difosfina $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ (P-P = difosfina) son activos en distintas reacciones catalíticas. Además, estos derivados resultan adecuados como

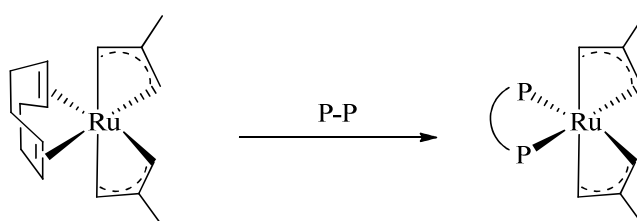
precursores sintéticos de otros complejos activos en distintos procesos catalíticos homogéneos.

Como continuación de estas investigaciones, en esta Tesis Doctoral se ha abordado el estudio de la reactividad de los derivados $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$, así como su aplicación en un par de reacciones catalíticas seleccionadas. Concretamente la hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β -insaturados y la polimerización del 1-norborneno mediante metátesis con apertura de anillo (ROMP). En la Introducción de este capítulo se comentarán, en primer lugar, los aspectos más significativos relacionados con la síntesis y la reactividad de los complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ y de su empleo en Catálisis. Finalmente, por su relación con los estudios presentados, se comentarán brevemente algunos aspectos relevantes de las reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β -insaturados y de las de polimerización de cicloolefinas mediante reacciones de metátesis, catalizadas por complejos de rutenio.

1.1.2.- Síntesis, estructura y reactividad de los complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$

1.1.2.1.- Síntesis y características estructurales de los complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$

En la bibliografía se han descrito un número elevado de alil complejos de rutenio de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$. El método general para la síntesis de estos derivados, descrita inicialmente por Genêt y colaboradores, consiste en el desplazamiento del ligando 1,5-ciclooctadieno del precursor $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2]$ con el ligando fosforado correspondiente P-P (Esquema 1).⁵ Este procedimiento es bastante general y se ha empleado en la preparación de una gama amplia de derivados que contienen ligandos P-donadores tanto aquirales como quirales (Figura 1).



Esquema 1

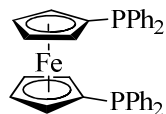
Ligandos P-donadores aquirales



R= Ph, $n = 1, 2, 4, 6$

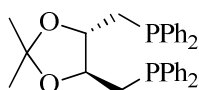
R= Cy, $n=1-3$

R= Me, $n = 2$

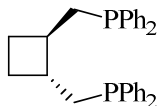


DPPF

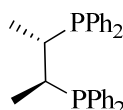
Ligandos P-donadores quirales



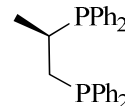
(*S,S*)-DIOP



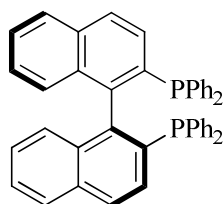
(*R,R*)-CBD



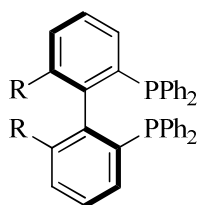
(*S,S*)-CHIRAPHOS



(*R*)-PROPHOS

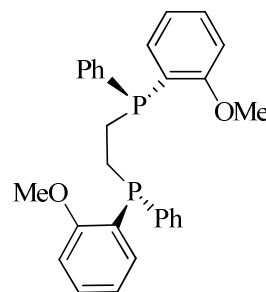


(*S*)-BINAP

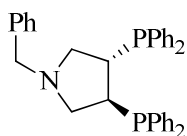


R= Me, (*S*)-BIPHEMP

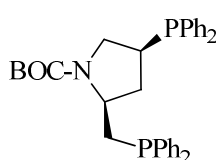
R= OMe, (*S*)-MeO-BIPHEMP



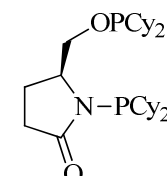
(*R,R*)-DIPAMP



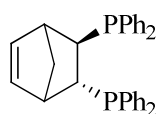
(*S,S*)-DEGUPHOS



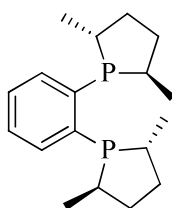
(*S,S*)-BPPM



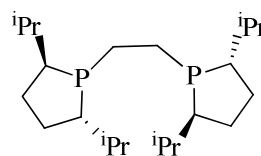
AMMP



(*R,R*)-NORPHOS



(*R,R*)- Me-DuPhos



(*S,S*)-*i*Pr-BPE

Figura 1. Ejemplos de ligandos utilizados en la preparación de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$.

Los estudios estructurales llevados a cabo con los derivados $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ muestran para estos complejos una estructura octaédrica definida por los dos átomos de fósforo y los cuatro carbonos terminales de los ligandos alilo, que se coordinan con una orientación *exo* respecto al fragmento $\text{Ru}(\text{P-P})$ (Figura 2).^{6,7} En consecuencia, estos complejos poseen un centro estereogénico situado en el átomo de rutenio, que puede adoptar dos configuraciones (Λ o Δ), por lo que si el ligando fosforado es quiral, son posibles cuatro estereoisómeros para estos complejos.⁸

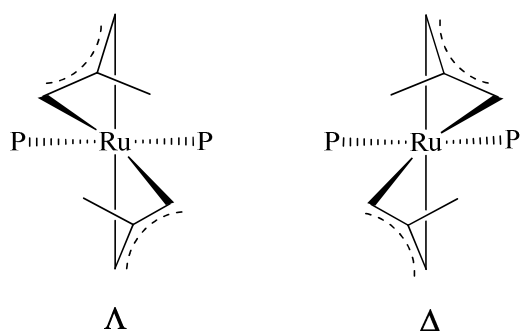
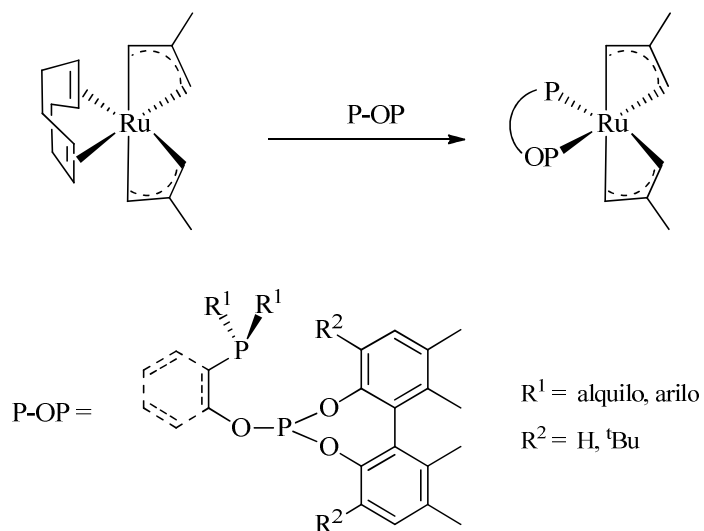


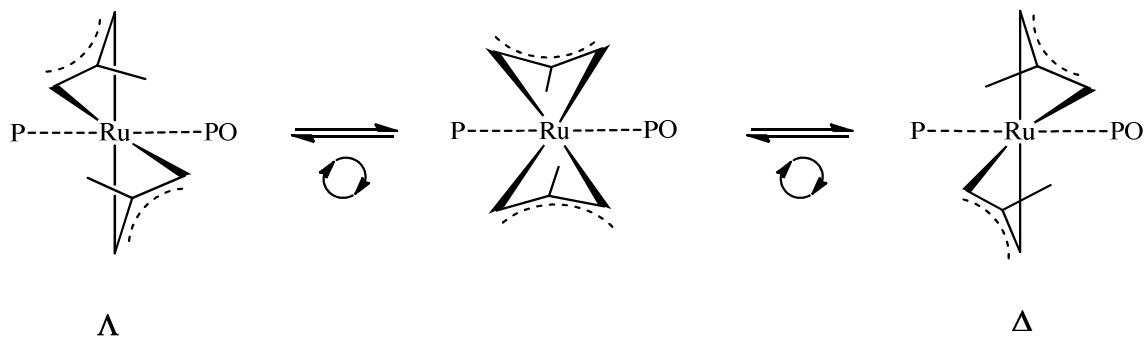
Figura 2. Configuraciones Δ y Λ de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$.

En nuestro grupo de investigación se ha preparado una serie de derivados de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ (P-OP = fosfina-fosfito) siguiendo la metodología desarrollada por Genêt (Esquema 2).⁴ En el caso de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ que contienen un ligando fosfina-fosfito quiral, se ha observado la formación de dos diastereoisómeros, que difieren en la configuración del metal. En disolución estas especies están en equilibrio en una proporción que depende del ligando fosfina-fosfito y del disolvente. Los datos obtenidos para la interconversión de los dos

diastereoisómeros se ajustan a la existencia de un proceso no disociativo en el que los ligandos alilo migran a través de las posiciones axiales del complejo (Esquema 3).



Esquema 2

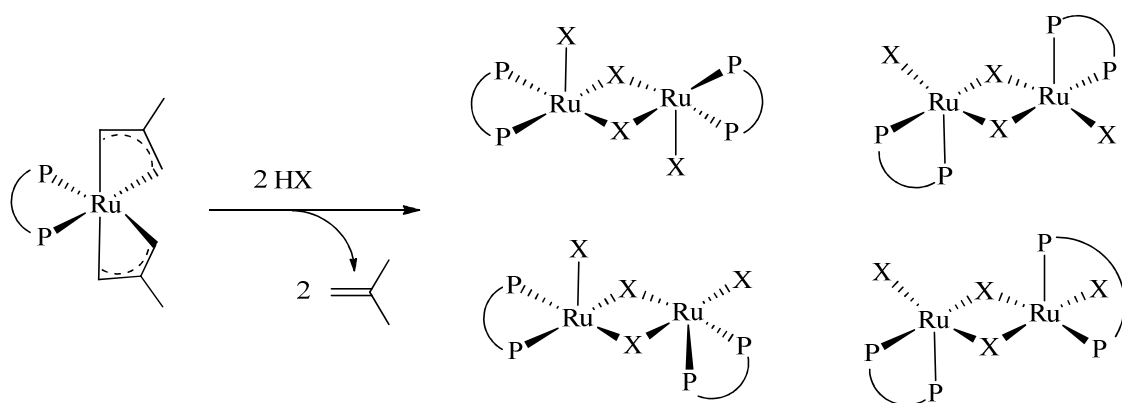


Esquema 3

1.1.2.2.- Reactividad de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$

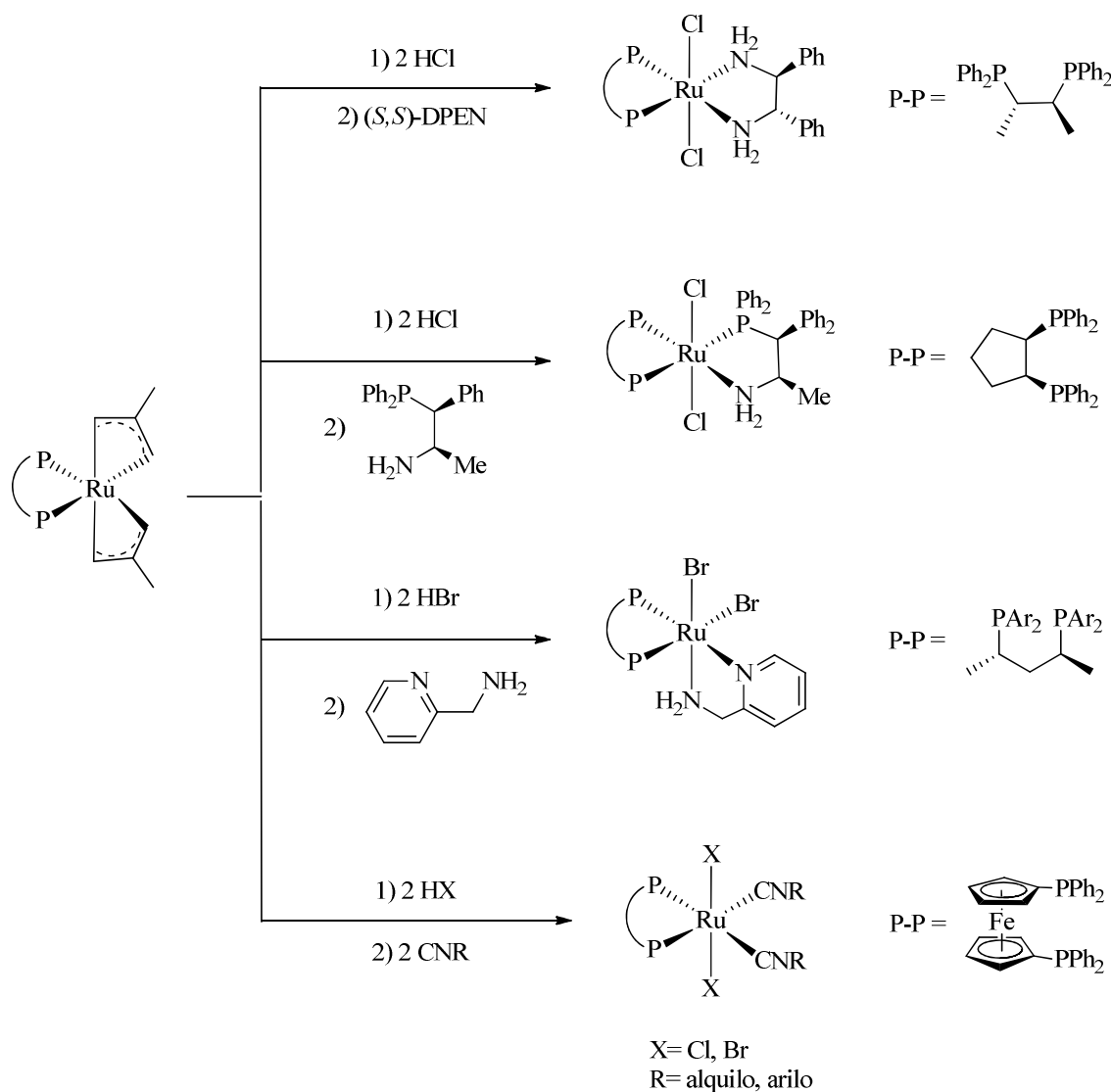
La reactividad más característica de los complejos de formulación $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ se debe a la considerable facilidad con que ocurre la protonación de los ligandos alilo de estos derivados. En esta reacción se libera isobuteno y se generan dos vacantes de coordinación, que pueden ser ocupadas por ligandos adecuados.^{5,7,9} Debido a la facilidad con la que proceden estas reacciones, este procedimiento ha resultado muy adecuado para la generación de especies activas en procesos catalíticos de distinta naturaleza.

La protonación de los ligandos alilo puede llevarse a cabo mediante el tratamiento del complejo $[Ru(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ con 2 equivalentes de un hidrácido HX (X= Cl, Br, I). Esta reacción conduce a los dihalocomplejos que contienen el fragmento $RuX_2(\text{P-P})$, en los que los ligandos halogenuros ocupan las vacantes de coordinación creadas tras la eliminación del isobuteno (Esquema 4). La estructura de estos derivados encierra, no obstante, una complejidad mayor que la que indica la fórmula. De esta forma, dependiendo del ligando y de las condiciones de reacción se han obtenido especies diméricas, poliméricas o aductos que contienen un coligando, como por ejemplo, una amina.^{9,10}



Esquema 4

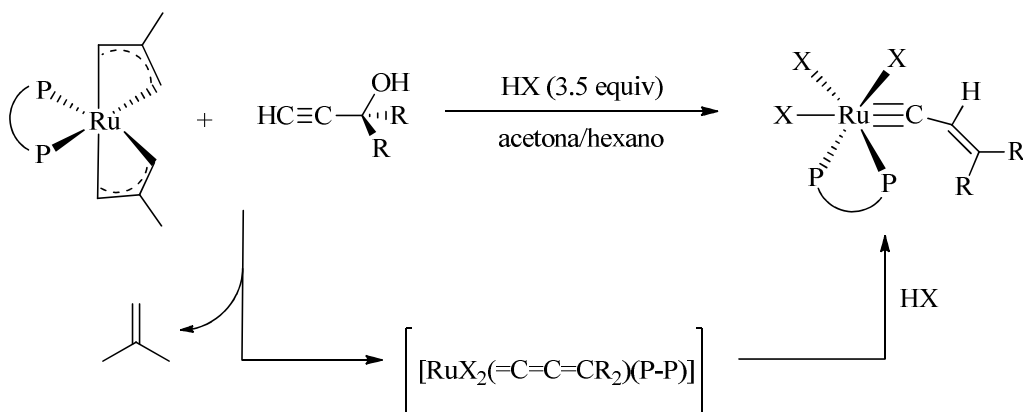
La adición de un ligando neutro (L) a los complejos $[\text{RuX}_2(\text{P-P})]_2$ conduce a la ruptura del dímero y a la formación de especies mononucleares de formulación $[\text{RuX}_2(\text{P-P})\text{L}_2]$ (Esquema 5).¹¹ Entre los distintos derivados obtenidos mediante este procedimiento de síntesis, cabe destacar a los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$, que contienen un ligando diamina N-N. Estos compuestos son precursores catalíticos muy eficientes para la hidrogenación enantioselectiva de cetonas.^{11a,12}



Esquema 5

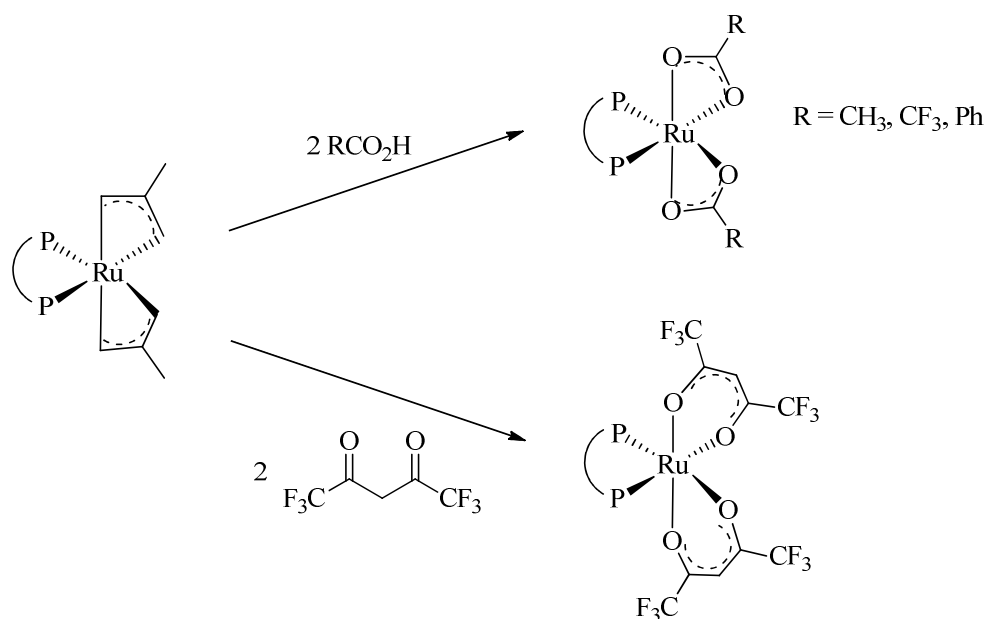
Otro ejemplo interesante de reacción de protonación de un alilo complejo ha sido descrito por el grupo de Gimeno, que ha estudiado la reacción del compuesto $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{dppf})]$ con un alcohol propargílico en presencia de un exceso de un hidrácido HX (Esquema 6).¹³ Esta reacción conduce a derivados de tipo carbino, cuya

formación ha sido propuesta a partir de la generación inicial de un intermedio de tipo alenilideno que reacciona con el exceso de ácido.



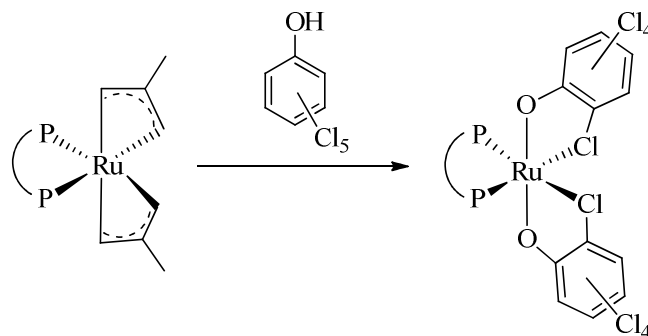
Esquema 6

La considerable facilidad con la que transcurre la protonación de los ligandos alilo de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ queda patente en la posibilidad de emplear un amplio rango de reactivos próticos, que incluye no sólo ácidos carboxílicos como el ácido acético,¹⁴ el benzoico¹⁵ y el trifluoroacético,^{14a,15} sino también otros reactivos como fenoles o compuestos 1,3-dicarbonílicos.^{15,16} En estas reacciones los complejos obtenidos contienen a la base conjugada del reactivo prótico coordinada al centro metálico (Esquema 7). Entre los derivados así obtenidos merece destacarse a los acetato complejos de formulación $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{P-P})]$. Estos compuestos, al igual que los dihaluros, son precursores catalíticos muy eficientes para la hidrogenación enantioselectiva de cetonas funcionalizadas y ácidos carboxílicos α,β -insaturados.¹⁷



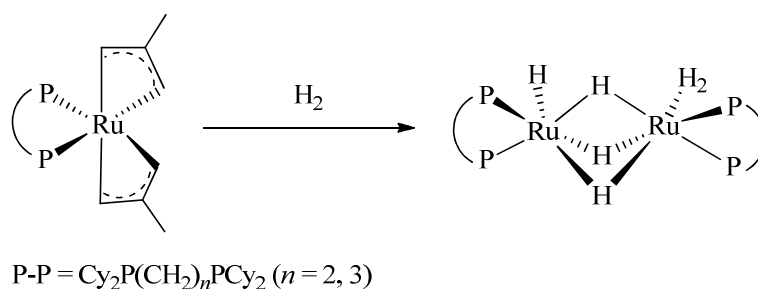
Esquema 7

Asimismo, Werner y colaboradores han empleado el pentaclorofenol para efectuar la protonación de los ligandos alilo en derivados de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{}^i\text{Pr}_2(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2, \text{Cy}_2(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2; n = 1, 2$) (Esquema 8).^{15,16,18} En los complejos resultantes de esta reacción, el ligando fenóxido se coordina de modo bidentado a través del átomo de oxígeno y uno de los átomos de cloro del anillo. Un aspecto interesante de estos complejos es la naturaleza hemilábil del ligando halo-fenóxido debido a la debilidad del enlace Ru-Cl .



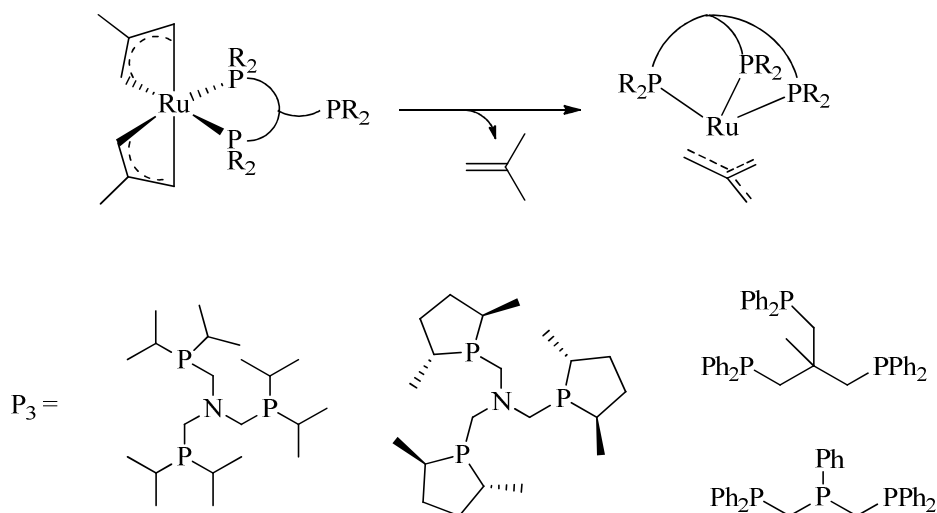
Esquema 8

Por otra parte, el grupo de Leitner ha estudiado la reactividad frente al hidrógeno molecular de diversos complejos de rutenio de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{Cy}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PCy}_2$, $n = 2, 3$) que contienen difosfinas fuertemente básicas (Esquema 9). Resulta interesante destacar que las especies aisladas en estas reacciones se caracterizan por poseer ligandos hidruro terminal y puente, así como otro de tipo dihidrógeno. Además, se ha observado el intercambio entre los distintos tipos de hidruro. Este proceso es muy rápido y ocurre incluso a temperaturas muy bajas.¹⁹

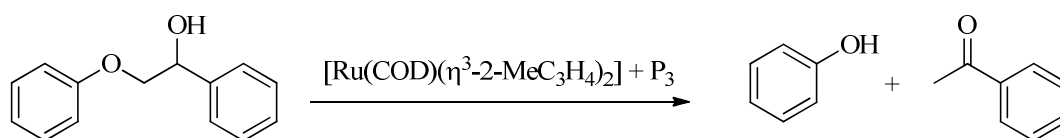


Esquema 9

Recientemente, los grupos de Leitner y Gade han descrito de manera independiente la síntesis de complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^4\text{-tmm})(\kappa^3\text{-P}_3)]$ (tmm = trimetilenmetano, P_3 = ligando fosforado tridentado) mediante el calentamiento prolongado del bis-alilo correspondiente $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\kappa^2\text{-P}_3)]$ (Esquema 10).²⁰ Entre los complejos obtenidos, algunos derivados presentan una reactividad de extraordinario interés, puesto que son capaces de catalizar la reducción de CO_2 a metanol.²¹ Por otra parte, también son capaces de catalizar la ruptura de enlaces C-O en sustratos modelo de la lignina (Esquema 11).^{20b}



Esquema 10



Esquema 11

1.1.3.- Aplicaciones en catálisis homogénea de los complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$

1.1.3.1.- Reacciones de hidrogenación

Una de las aplicaciones principales de los alil complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ (P-P = difosfina quiral) es su utilización como precursores catalíticos en la hidrogenación de olefinas y cetonas. Debido a la sencillez con que pueden prepararse estos complejos, la formación de estos derivados *in situ* a partir del precursor $[\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2]$ y el ligando difosfina correspondiente constituye un procedimiento bien establecido para la aplicación de los alilos mencionados en reacciones de hidrogenación. Además, la protonación de los derivados $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ con ácidos HX (X = Cl, Br) es también un procedimiento general para la preparación *in situ* de complejos del tipo $\text{RuX}_2(\text{P-P})$.

a) Hidrogenación enantioselectiva de olefinas

En el campo de la hidrogenación de olefinas, los alil-complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ se han empleado fundamentalmente en la hidrogenación de ácidos carboxílicos α,β -insaturados y alcoholes alílicos (Figura 3).^{5,22,23} Entre los catalizadores estudiados en estas reacciones, destacan especialmente, debido a los elevados niveles de enantioselectividad producidos, los basados en ligandos difosfina que basan su quiralidad en un fragmento binaftilo o bifenilo con un eje estereogénico, como las difosfinas BINAP y BIPHEMP. Una aplicación notable de estos catalizadores ha sido

descrita por Bulliard y colaboradores. Estos investigadores han llevado a cabo la hidrogenación a escala industrial de una sal de un ácido carboxílico β,γ -disustituido catalizada por el complejo $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2((S)\text{-MeO-BIPHEP})]$.²⁴ El producto obtenido en esta reacción es un intermedio de síntesis del fármaco Candoxatril, empleado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

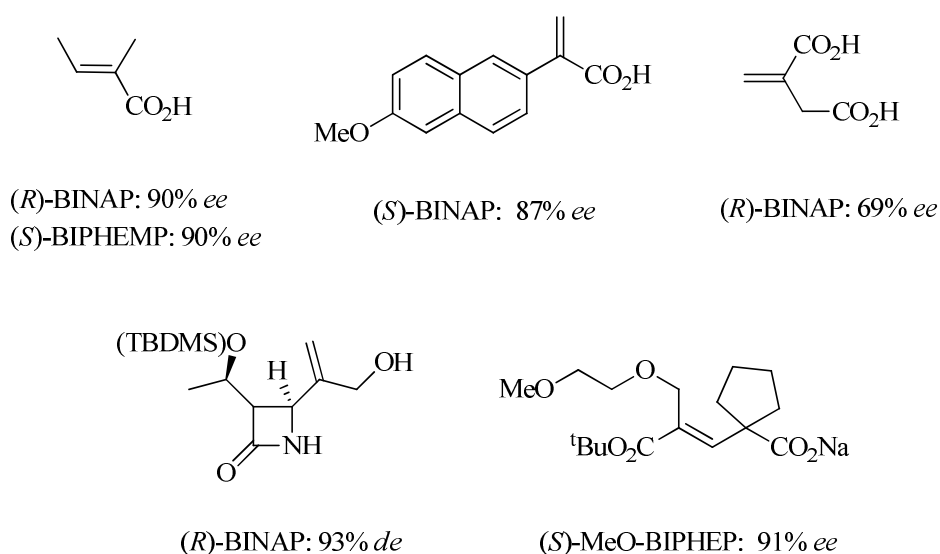
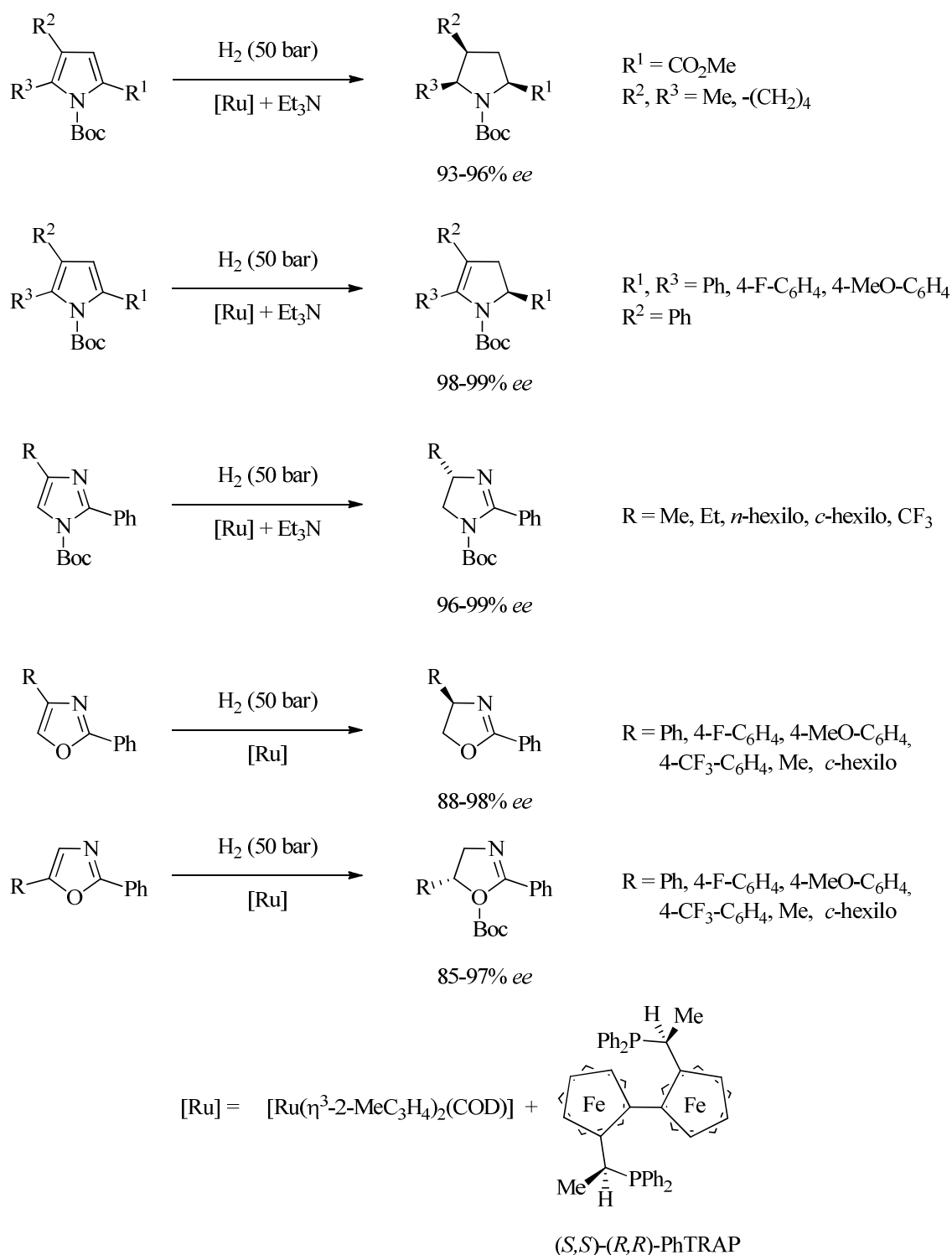


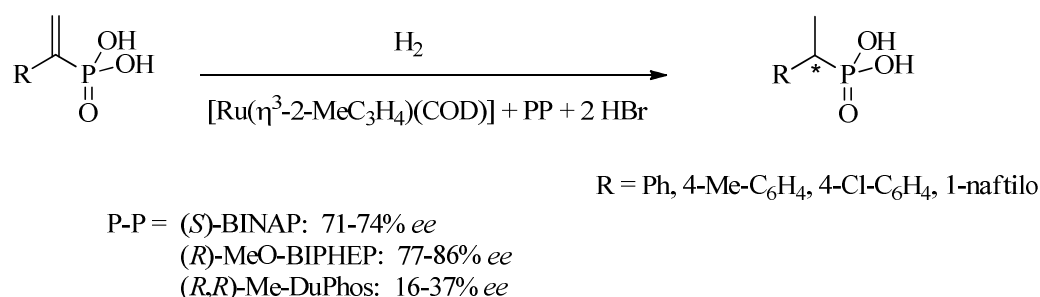
Figura 3. Hidrogenación de diversas olefinas con los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$.

Por otra parte, Kuwano y colaboradores han descrito la utilización de un catalizador formado *in situ* a partir del precursor $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})]$ y la difosfina quiral Ph-TRAP en la hidrogenación de distintos heterociclos nitrogenados. Por medio de este sistema catalítico estos investigadores han logrado la reducción de derivados del pirrol, del imidazol y de la oxazolina con niveles muy elevados de enantioselectividad, que son reacciones que ofrecen una notable dificultad (Esquema 12).²⁵



Esquema 12

Finalmente, como se ha mencionado en el apartado 1.1.2.2, la adición de 2 equivalentes de HBr a los derivados de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ permite la generación *in situ* de especies de formulación $\text{RuBr}_2(\text{P-P})$. A modo de ejemplo sobre la utilidad de este procedimiento, puede mencionarse la aplicación de los catalizadores obtenidos de este modo en la hidrogenación de derivados del ácido vinilfosfónico (Esquema 13).²⁶



Esquema 13.

b) Hidrogenación enantioselectiva de cetonas

Agbossou y colaboradores han descrito la hidrogenación de una serie de α - y β -cetoésteres mediada por complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ basados en ligandos de tipo aminofosfina-fosfinito denominados AMPP (Figura 4).^{14,27} Estos catalizadores conducen a los alcoholes correspondientes con niveles de enantioselectividad comprendidos entre el 60 y el 85% *ee*.

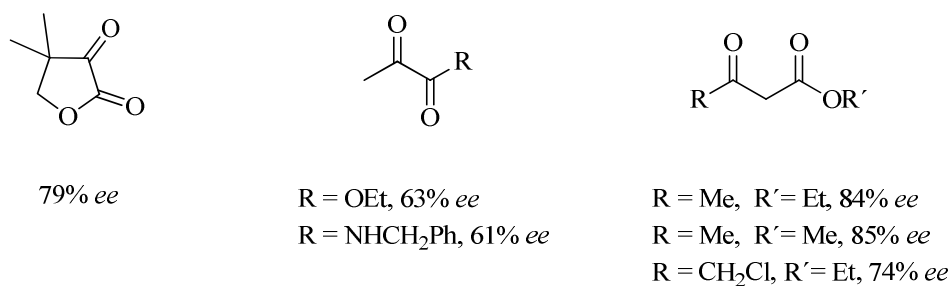
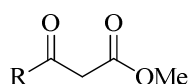
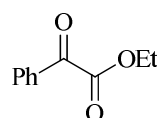


Figura 4. Ejemplos de cetonas hidrogenadas con el complejo [Ru((*S*)-Ph,Ph-oxoProNOP)(η^3 -2-MeC₃H₄)₂].

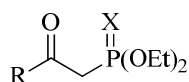
Por otra parte, tomando como base los estudios realizados por el grupo de Noyori sobre la hidrogenación de cetonas con derivados RuX₂(P-P) (X = halógeno),²⁸ varios grupos han examinado el comportamiento de una amplia variedad de complejos del tipo RuBr₂(P-P), bien aislados o generados *in situ* por protonación de los bis-alilo correspondientes, en la reducción de diversas cetonas α - y β -funcionalizadas. Algunos resultados significativos sobre estas reacciones, en los que se especifica el ligando fosforado empleado, se recogen en la Figura 5.^{10,22,29,30,31,32}



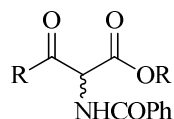
R= alquilo, arilo, heteroarilo
(*S*)-BINAP, (*S*)-MeO-BIPHEP: 87-99% *ee*



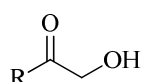
(*R*)-MeO-BIPHEP: 86% *ee*



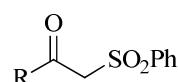
X = O; R= alquilo, heteroarilo
X = S; R= alquilo
(*S*)-BINAP, (*S*)-MeO-BIPHEP: 90-99% *ee*



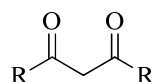
R, R' = alquilo, arilo
(*R*)-BINAP: 98 % *de (syn)*, 98% *ee*
(*S,S*)-CHIRAPHOS: 94 % *de (syn)*, 85% *ee*
(*R*)-SYNPHOS: 86-99 % *de (syn)*, 86-99% *ee*



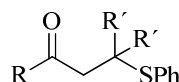
R= alquilo, arilo
Ligando A: 91-99% *ee*



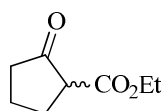
R= alquilo, arilo
(*S*)-MeO-BIPHEP: 88-95% *ee*



R = arilo
Ligando B: 98% *de (anti)*, 99% *ee*



R= Me, Et ; R' = H, Me
(*S*)-BINAP, (*S*)-MeO-BIPHEP,
(*S,S*)-SKEWPHOS: 81-98% *ee*



Ligando C: 98% *de (anti)*, 91% *ee*
CF1: 94% *de (anti)*, 92% *ee*
CF2: 97% *de (anti)*, 90% *ee*

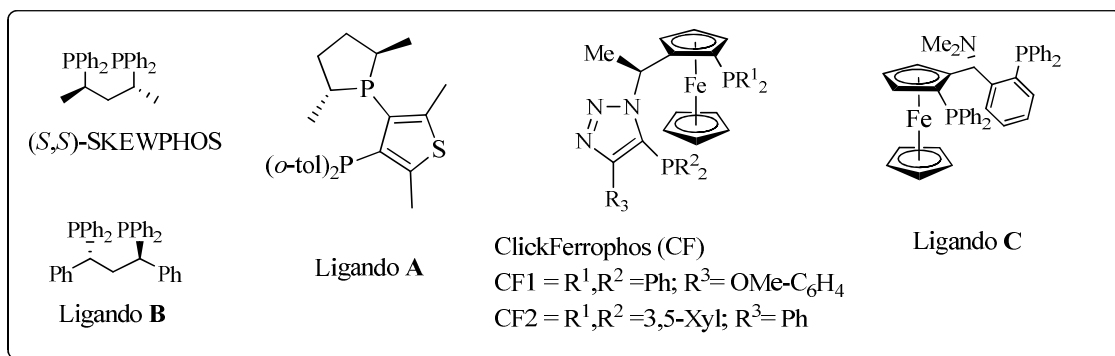
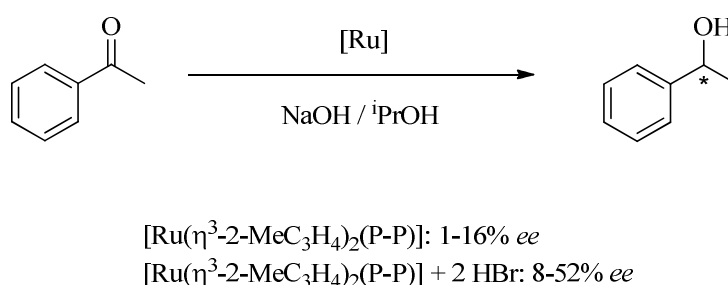


Figura 5. Ejemplos de cetonas hidrogenadas mediante el empleo de catalizadores formados a partir de $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})] + 2 \text{HBr}$ o $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})] + \text{P-P} + 2 \text{HBr}$.

1.1.3.2.- Reacciones de transferencia de hidrógeno

Genêt y colaboradores han estudiado la aplicación de una serie de complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{DIOP, CHIRAPHOS, BPPM, PROPHOS}$) en la reducción de la acetofenona mediante reacciones de transferencia de hidrógeno empleando isopropanol como donador (Esquema 14).³³ Estos catalizadores conducen al alcohol correspondiente con valores de actividad catalítica y pureza óptica modestos. De manera alternativa, el tratamiento de estos sistemas catalíticos con HBr proporciona catalizadores más activos y enantioselectivos.

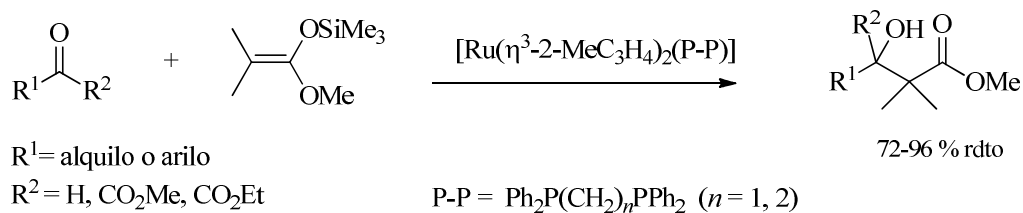


Esquema 14

1.1.3.3.- Reacciones de Mukaiyama

El grupo de Doucet ha estudiado la actividad catalítica de distintos catalizadores de rutenio en la adición de un sililenoléter a aldehídos y cetonas, conocida como reacción de Mukaiyama (Esquema 15).³⁴ Los resultados obtenidos indican que los

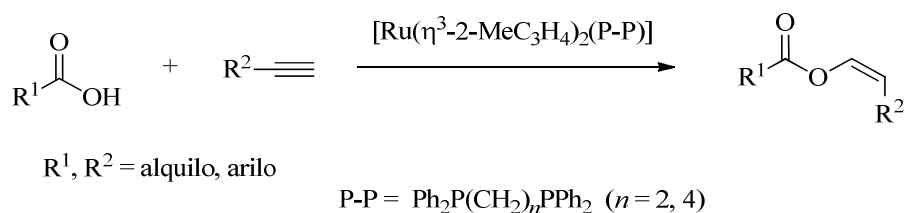
complejos $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$, $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})(\text{PPh}_3)]$, $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(1,2\text{-etilendiamina})]$, $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2)]$ y $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ no conducen a especies activas en esta transformación. Por el contrario, los alil-complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$, $n = 1, 2$) proporcionan los productos de adición deseados con un rendimiento elevado.



Esquema 15

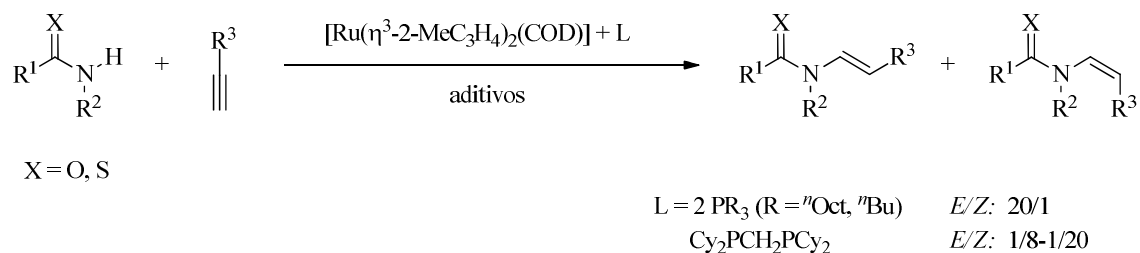
1.1.3.4.- Reacciones de adición a alquinos terminales

Dixneuf y colaboradores han demostrado que los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$, $n = 2, 4$) son catalizadores eficientes para la adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales (Esquema 16).³⁵ Estos precursores conducen de manera muy selectiva a los ésteres de enol con configuración *Z*, resultantes de la adición *anti*-Markovnikov al alquino.



Esquema 16

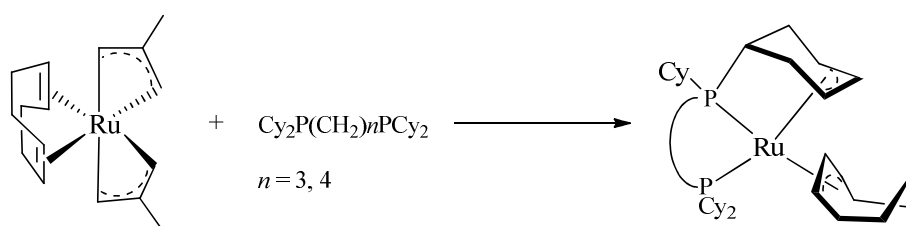
Por otra parte, el grupo de Goossen ha estudiado la adición de nucleófilos nitrogenados a alquinos terminales catalizada por complejos de rutenio (Esquema 17).³⁶ Los catalizadores más efectivos para esta transformación se basan en el sistema catalítico formado *in situ* a partir del complejo $[\text{Ru}(\eta^3\text{-}2\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})]$ y dos ligandos fosfina o uno difosfina. La elección del tipo de ligando fosforado, junto con el empleo de aditivos, es fundamental para la obtención de niveles elevados de regioselectividad. Así, el empleo de fosfinas monodentadas da lugar preferentemente a los productos con configuración *E*, mientras que los catalizadores con difosfinas proporcionan mayoritariamente las enamidas con configuración *Z*.



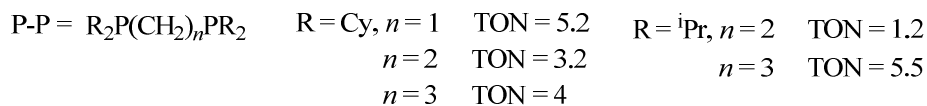
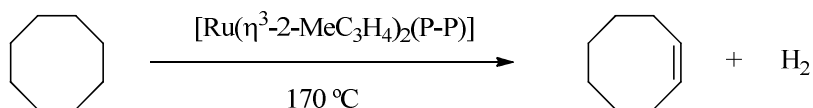
Esquema 17

1.1.3.5.- Reacciones de deshidrogenación catalítica

Durante la preparación de una serie de derivados de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$, Leitner y colaboradores han observado la activación intramolecular de enlaces C-H de los sustituyentes ciclohexilo de las difosfinas $\text{Cy}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PCy}_2$ ($n = 3, 4$) (Esquema 18).³⁷ Esta observación pone de manifiesto la capacidad de los alil-complejos de rutenio para llevar a cabo la activación de enlaces C-H, que puede ser aprovechada para desarrollar procesos catalíticos de deshidrogenación de alcanos. En línea con esta hipótesis, este mismo grupo ha estudiado la deshidrogenación térmica del ciclooctano catalizada por los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{Cy}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PCy}_2$, $n = 1\text{-}3$; $^i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{P}^i\text{Pr}_2$, $n = 2, 3$) en ausencia de un aceptor de hidrógeno (Esquema 19). La actividad catalítica observada depende de la longitud de la cadena del ligando, alcanzando un máximo de 5.5 ciclos catalíticos en 48 h con el ligando $^i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_3\text{P}^i\text{Pr}_2$.

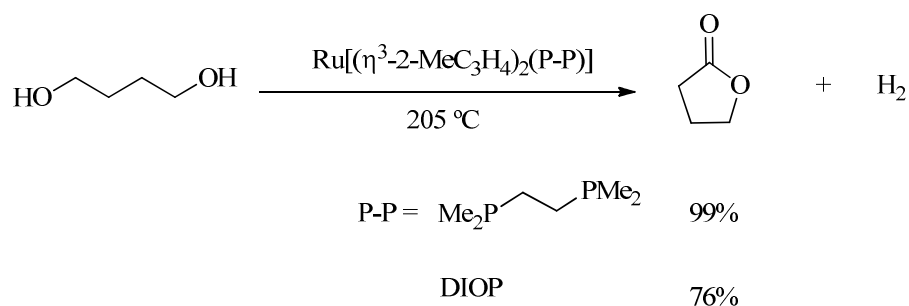


Esquema 18



Esquema 19

Por otra parte, Hartwig y colaboradores han estudiado la capacidad de una serie de complejos de rutenio para catalizar la deshidrogenación del 1,4-butanodiol en ausencia de moléculasceptoras de hidrógeno. En esta reacción, los complejos [Ru(η³-2-MeC₃H₄)₂(P-P)] (P-P = DIOP, Me₂P(CH₂)₂PMe₂) proporcionan la γbutirolactona con rendimientos elevados (Esquema 20).³⁸

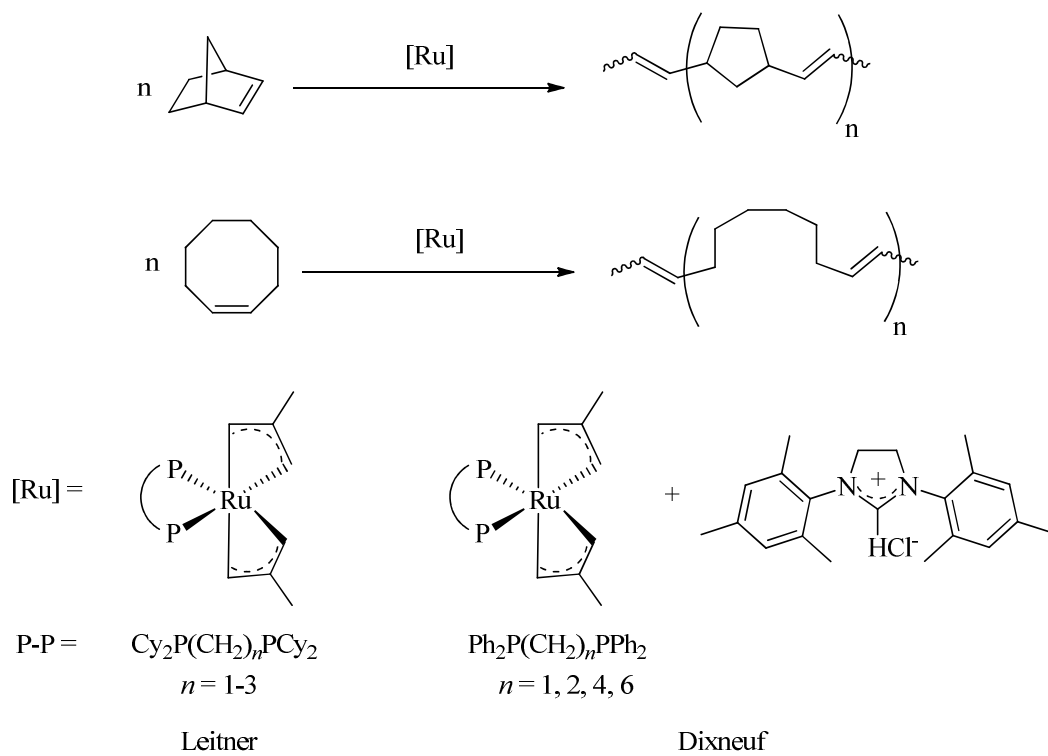


Esquema 20

1.1.3.6.- Reacciones de polimerización mediante metátesis con apertura de anillo (ROMP)

Las reacciones de polimerización de olefinas mediante metátesis de enlaces C=C son procesos de considerable importancia industrial y tecnológica.³⁹ En relación con esta transformación, varios grupos de investigación han estudiado la aplicación de los bis-alil complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ en la polimerización de cicloolefinas (Esquema 21). Entre estos estudios, puede destacarse en primer lugar el realizado por el grupo de Leitner sobre la utilización de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ (P-P = $\text{Cy}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PCy}_2$, $n = 1\text{-}3$) en la polimerización del norborneno.⁴⁰ Estos catalizadores proporcionan cadenas de alto peso molecular, con distribuciones de pesos moleculares (M_w/M_n) comprendidas entre 1.8 y 2.9. Además, este sistema catalítico permite un control elevado de la estereoquímica de los dobles enlaces del polímero, que da lugar a la formación preferente, hasta el 86%, de enlaces C=C con configuración *trans*.

Por otra parte, Dixneuf y colaboradores han descrito la polimerización del cicloocteno y del norborneno mediante un sistema catalítico basado en los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ (P-P = $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PPh}_2$, $n = 1, 2, 4, 6$) y una sal de imidazolio, que actúa como especie donadora de protones y genera *in situ* un ligando carbeno *N*-heterocíclico, que previsiblemente se coordina al átomo de Ru.⁴¹ Los polímeros obtenidos mediante este sistema catalítico presentan pesos moleculares elevados, un grado moderado de polidispersidad ($M_w/M_n = 1.8\text{-}2.9$) y un contenido de enlaces C=C *trans* de hasta el 65%.



Esquema 21

1.1.4- Hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β -insaturados catalizada por complejos de rutenio

La hidrogenación enantioselectiva de derivados del ácido acrílico para obtener los correspondientes ácidos carboxílicos quirales posee un interés notable debido al amplio rango de aplicaciones de los productos resultantes.⁴² Los primeros sistemas catalíticos eficientes para esta transformación fueron descritos por el grupo de Noyori, y se basan en precursores de rutenio que incorporan a la difosfina BINAP, como el complejo $[\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2(\text{BINAP})]^{43}$ o el $\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})(\text{BINAP})$.⁴⁴ Mediante el empleo de estos catalizadores se han alcanzado niveles adecuados de actividad catalítica y enantioselectividad ($> 90\%$ *ee*) en la hidrogenación de ácidos carboxílicos insaturados con distintos grados y patrones de sustitución. Posteriormente, estos estudios han inspirado la preparación de catalizadores de rutenio basados en otros ligandos difosfina con quiralidad axial y simetría C_2 (Figura 6).^{45,46,47,48,49,50} Cabe destacar, que estos últimos conducen en general, a valores de enantioselectividad superiores a los proporcionados por catalizadores basados en ligandos difosfina con otro tipo de elementos estereogénicos.^{5, 22, 51}

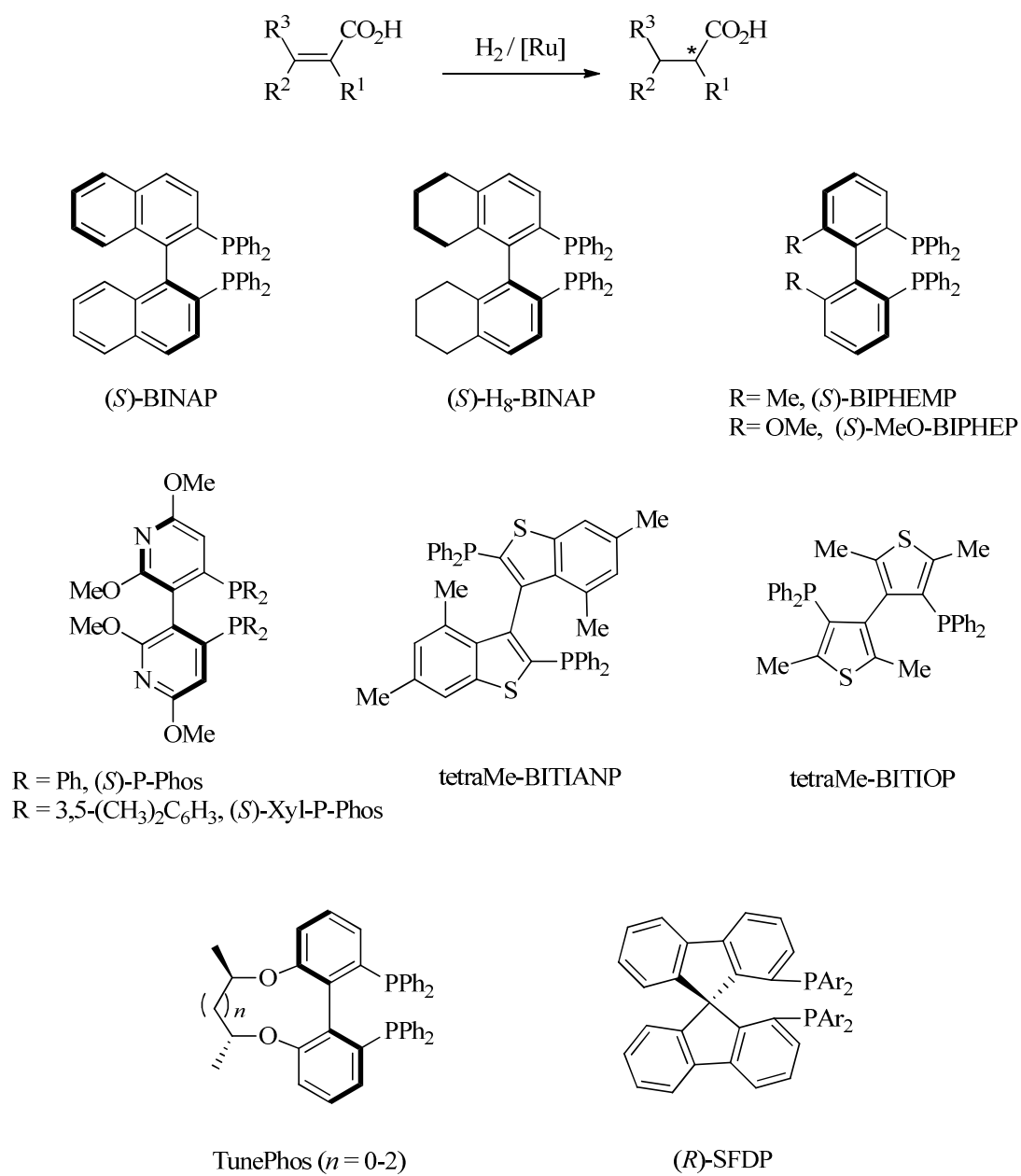
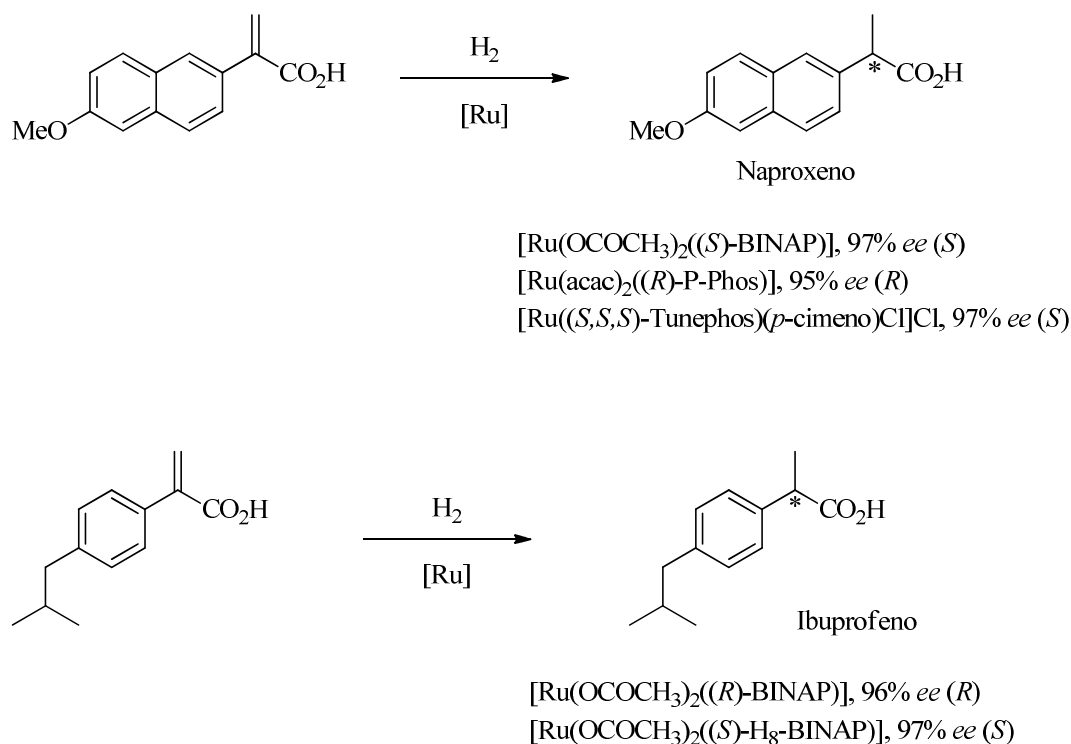


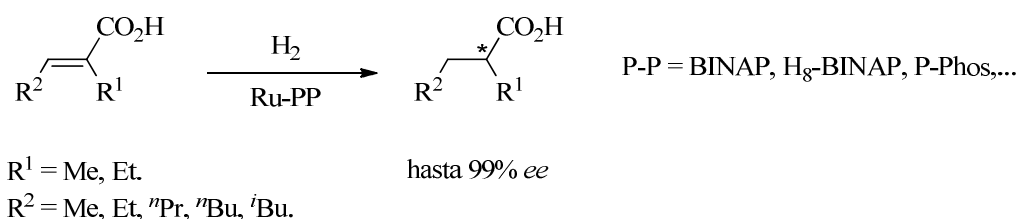
Figura 6. Ejemplos de ligandos difosfina utilizados en la hidrogenación catalizada por rutenio de ácidos carboxílicos α,β -insaturados.

Una clase de ácidos carboxílicos α,β -insaturados cuya reducción ha recibido una atención especial son los ácidos acrílicos α -aril sustituidos. La hidrogenación de este tipo de olefinas posee un notable interés industrial debido a que constituye un procedimiento muy conveniente para la preparación de los fármacos denominados ibuprofeno y naproxeno, conocidos por sus propiedades como agentes analgésicos y antiinflamatorios (Esquema 22).⁵² Para los sustratos correspondientes, los catalizadores de rutenio basados en fosfinas atropisómeras han conducido a valores de enantioselectividad superiores al 90% *ee*.^{43,45,46,49} Una característica significativa de estas reacciones es que requieren el empleo de presiones de hidrógeno elevadas para la obtención de buenos niveles de enantioselectividad.

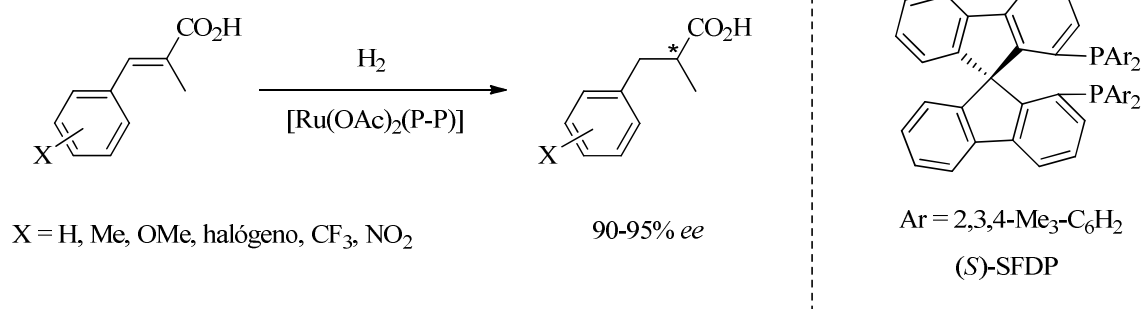


Esquema 22

Por otra parte, la hidrogenación de ácidos (*Z*)- α,β -dialquilsustituidos se ha llevado a cabo con niveles elevados de actividad catalítica y enantioselectividad (> 99% *ee*) a bajas presiones de hidrógeno con distintos catalizadores de rutenio que incorporan fosfinas quirales (Esquema 23). De manera alternativa, la obtención de buenos niveles de exceso enantiomérico para los derivados análogos con sustituyentes arilos en la posición β ha resultado más difícil, siendo el sistema catalítico basado en los ligandos SFDP el único que ha proporcionado valores de enantioselectividad elevados para sustratos de este tipo (Esquema 24).⁵¹

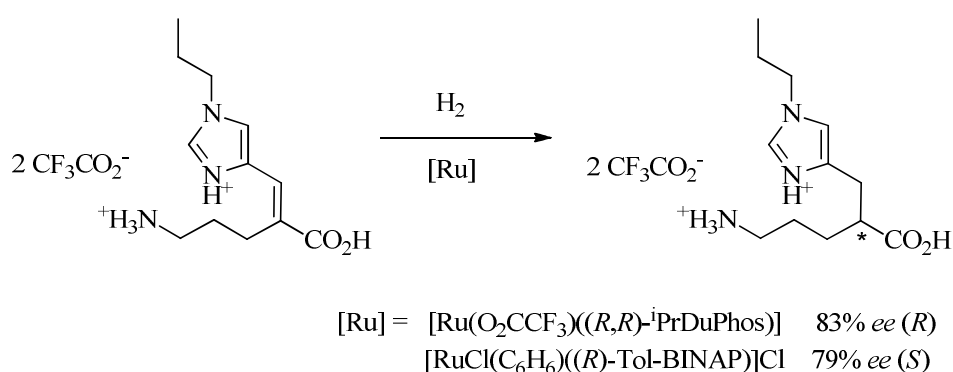


Esquema 23



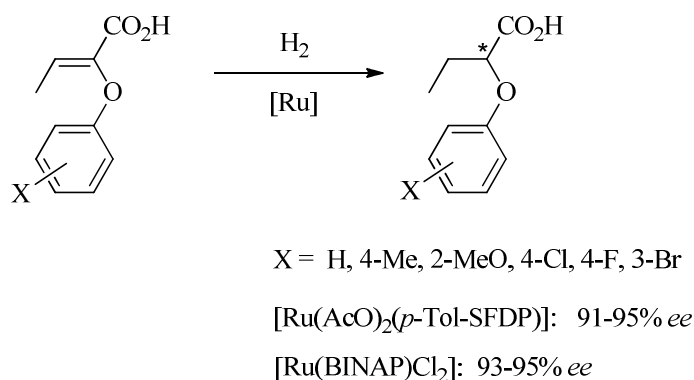
Esquema 24

Otro precedente de interés se debe a Lennon y colaboradores, que han examinado la aplicación de una serie de complejos de rutenio con difosfinas quirales en la preparación de un δ -aminoácido de interés farmacológico mediante la hidrogenación asimétrica de un ácido carboxílico (*Z*)- α,β -disustituido (Esquema 25).²³ Entre los catalizadores estudiados, los basados en difosfinas de las clases DuPhos y BINAP han resultado ser los más eficientes en esta transformación.



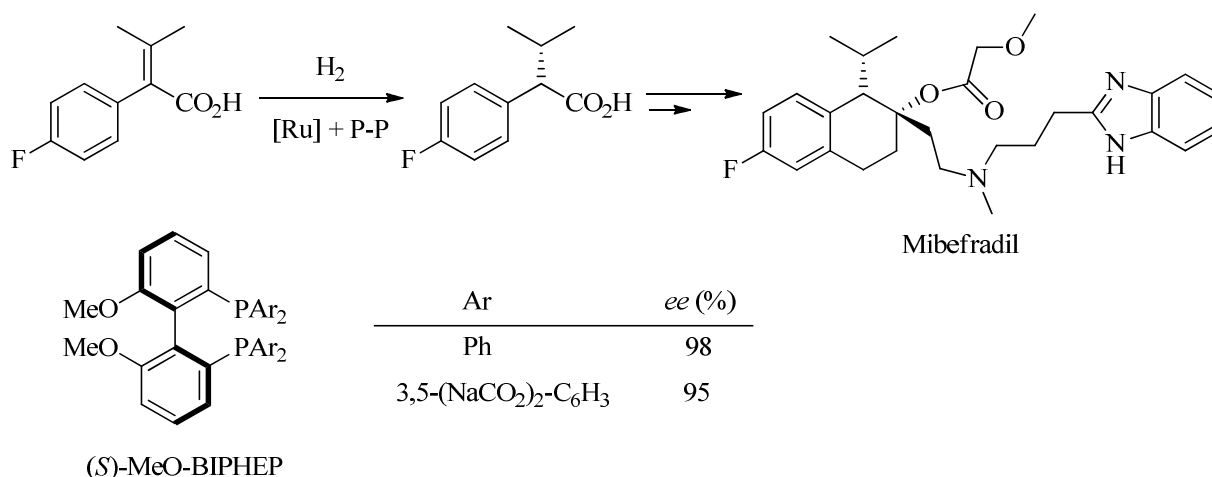
Esquema 25

Otra clase de ácidos carboxílicos insaturados cuya hidrogenación ha sido descrita en la bibliografía es la compuesta por los ácidos α -ariloxy- α,β -insaturados. Los catalizadores de rutenio más eficientes para la reducción de estos sustratos se basan en los complejos $RuCl_2(BINAP)$ ⁵³ y $Ru(OAc)_2(p\text{-Tol-SFDP})$ ^{51b} (Esquema 26).



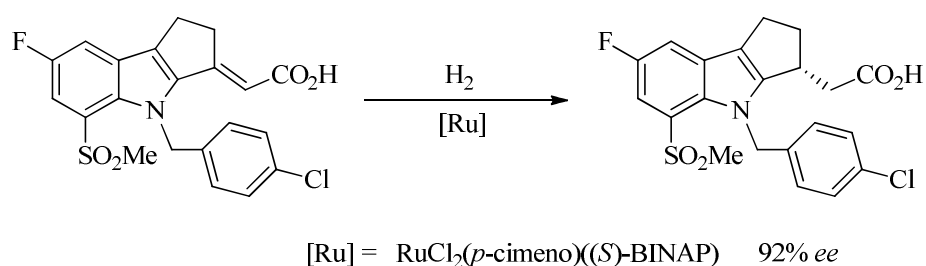
Esquema 26

Por último, cabe mencionar que no se han descrito hasta la fecha estudios sistemáticos sobre la hidrogenación de ácidos acrílicos β,β -disustituídos catalizada por complejos quirales de rutenio. Sin embargo, varios grupos han estudiado de forma independiente la preparación de intermedios para la síntesis de moléculas con aplicación farmacéutica mediante la hidrogenación de sustratos específicos que presentan este patrón de sustitución. En relación a estos estudios, puede mencionarse en primer lugar la hidrogenación de un intermedio clave en la preparación del fármaco denominado Mibefradil, que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión (Esquema 27). La hidrogenación de esta olefina ha sido llevada a cabo mediante el empleo de catalizadores basados en los ligandos de la clase MeO-BIPHEP,⁵⁰ entre los que cabe destacar la utilización del derivado 3,5-(NaO₂C)₂-MeO-BIPHEP, que permite el empleo de agua como disolvente.⁵⁴



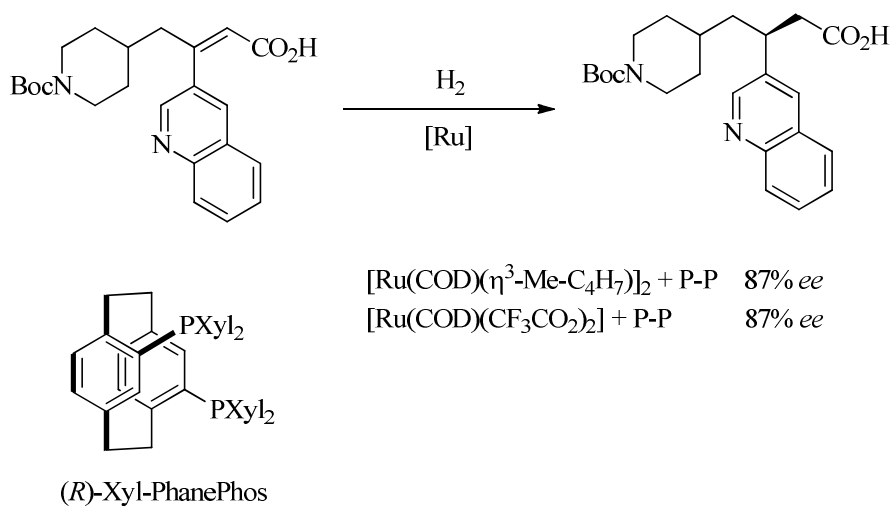
Esquema 27

Por otra parte, investigadores de la empresa Merck han descrito la hidrogenación de un ácido carboxílico β,β -disustituido mediante el empleo del catalizador $\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})(\text{BINAP})$ (Esquema 28).⁵⁵ El ácido quiral obtenido es un intermedio utilizado en la preparación de un antagonista del receptor de prostaglandina D₂, un exceso de producción de ésta produce inflamación en procesos alérgicos.



Esquema 28

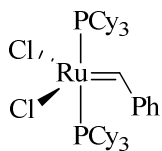
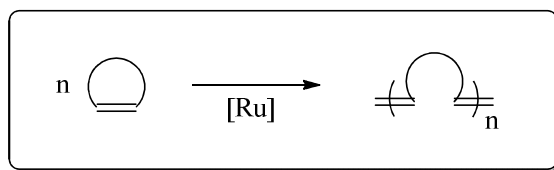
Finalmente, Grasa y colaboradores han investigado la preparación de un intermedio de síntesis para la preparación de un antagonista de la integrina $\alpha_v\beta_3$, utilizado en el tratamiento del cáncer, artritis reumatoide, osteoporosis y diabetes, mediante una reacción de hidrogenación de un ácido β,β -disustituído (Esquema 29).⁵⁶ El empleo de complejos de rutenio que incorporan al ligando Xyl-PhanePhos conducen al ácido deseado con una pureza óptica de hasta el 87% *ee*.



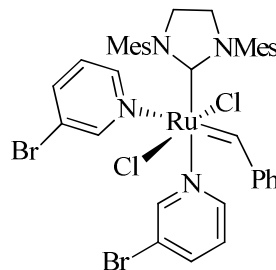
Esquema 29

1.1.5- Polimerización de olefinas mediante reacciones de metátesis con apertura de anillo (ROMP) catalizada por complejos de rutenio

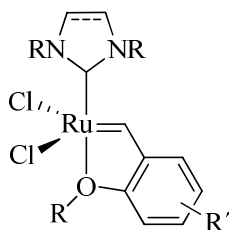
El desarrollo de nuevos catalizadores para la polimerización de cicloalquenos mediante reacciones de metátesis con apertura de anillo (ROMP) constituye una de las áreas de mayor actividad investigadora en la Ciencia de Polímeros.^{39,57} A pesar del considerable número de complejos metálicos activos en esta transformación que han sido descritos en la bibliografía, los sistemas catalíticos que permiten un control adecuado sobre la estructura del polímero son escasos. Uno de los avances más significativos en el campo, debido principalmente al grupo de Grubbs, ha consistido en la utilización de complejos de rutenio de tipo alquilideno (Esquema 30).⁵⁸ Algunos de estos derivados proporcionan un control elevado en la formación del polímero, y han resultado adecuados para la preparación de diversos materiales poliméricos con estructuras bien definidas.⁵⁹ Además, como consecuencia de la baja oxofilia del rutenio, estos precursores catalíticos presentan una elevada tolerancia a la presencia de grupos funcionales en los monómeros y resultan activos incluso en medios de reacción acuosos.



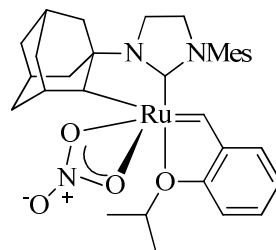
Catalizador de 1^a generación de Grubbs



Catalizador de 3^a generación de Grubbs



Catalizadores de tipo Hoveyda-Grubbs

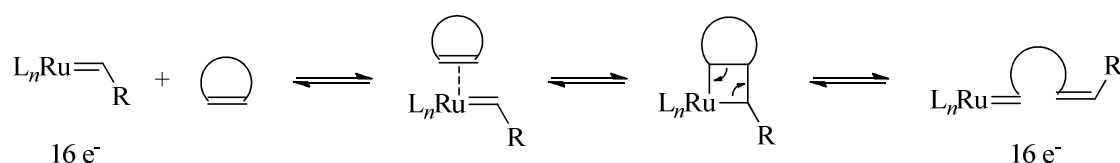


Esquema 30

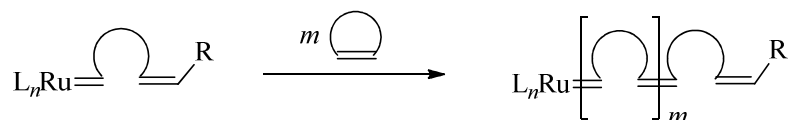
El ciclo catalítico para los complejos rutenio-alquilideno ha sido estudiado en detalle,⁶⁰ y se basa en el mecanismo general propuesto por Chauvin para la metátesis de olefinas (Esquema 31).⁶¹ La formación de la especie activa tiene lugar mediante la creación de una vacante de coordinación producida tras la descoordinación de un ligando neutro. La coordinación posterior de una molécula de monómero conduce a un complejo de rutenio alquilideno-olefina, que tras una cicloadición [2+2] da lugar a una

especie de tipo rutenaciclobutano. Este intermedio, mediante un proceso de cicloreversión, genera un nuevo complejo alquilideno. La repetición de estas etapas mediante la coordinación de nuevas moléculas de monómero produce la propagación de la cadena. Debido a que todas las etapas de la reacción son reversibles, la polimerización se encuentra favorecida cuando se emplean cicloolefinas tensionadas, siendo en este caso la reducción de la tensión del anillo la fuerza impulsora de la reacción.

Iniciación de la polimerización



Propagación de la cadena



Esquema 31

El primer complejo alquilideno de rutenio con utilidad práctica en la polimerización de cicloolefinas es el derivado de formulación $RuCl_2(PCy_3)_2(=CHPh)$ (catalizador de Grubbs de 1ª generación).⁶² Este catalizador es activo en la polimerización de distintas cicloolefinas como el *cis*-cicloocteno, el 1,5-ciclooctadieno, el 7-oxanorborneno y el ciclopenteno, así como de norbornenos y ciclobutenos

funcionalizados.⁶³ Los polímeros obtenidos presentan distribuciones de pesos moleculares muy estrechas, de acuerdo con una mayor velocidad de iniciación que de propagación, y la ausencia de procesos de transferencia y terminación de la cadena.

Asimismo, el grupo de Grubbs ha descrito la utilización de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{CNH})(3\text{-Br-Py})_2(=\text{CHPh})$ (CNH = carbeno *N*-heterocíclico, 3-Br-Py = 3-bromopiridina) en la polimerización de cicloolefinas.⁶⁴ La velocidad de iniciación de la polimerización con estos derivados es muy alta debido a la coordinación lábil de los ligandos piridina. Este hecho facilita un control adecuado del crecimiento de la cadena dando lugar a polímeros que presentan un bajo nivel de polidispersidad.⁶⁵

Por otra parte, los catalizadores de tipo Grubbs–Hoveyda, que se caracterizan por tener un ligando bencilideno quelatante, constituyen un sistema catalítico muy eficiente en reacciones de metátesis de olefinas.⁶⁶ Sin embargo, en reacciones de tipo ROMP, estos complejos presentan velocidades de iniciación lentas, que no permiten tener un control adecuado del crecimiento de la cadena. Con objeto de mitigar esta limitación, varios grupos han descrito la mejora de este tipo de catalizadores mediante la introducción de sustituyentes voluminosos o atractores de electrones en el anillo del ligando bencilideno.⁶⁷

Muy recientemente, Grubbs y colaboradores han descrito la utilización de un nitrato-complejo de rutenio en la polimerización de una serie de derivados del norborneno, del 7-oxinorborneno y del norbornadieno.⁶⁸ Los polímeros obtenidos presentan la particularidad de poseer un porcentaje elevado (hasta el 96 %) de enlaces olefínicos con configuración *cis*. Cabe destacar que los precursores de rutenio, a diferencia de lo observado con catalizadores basados en otros metales, conducen

generalmente a polímeros con un alto contenido de enlaces C=C con configuración *trans*.⁶⁹

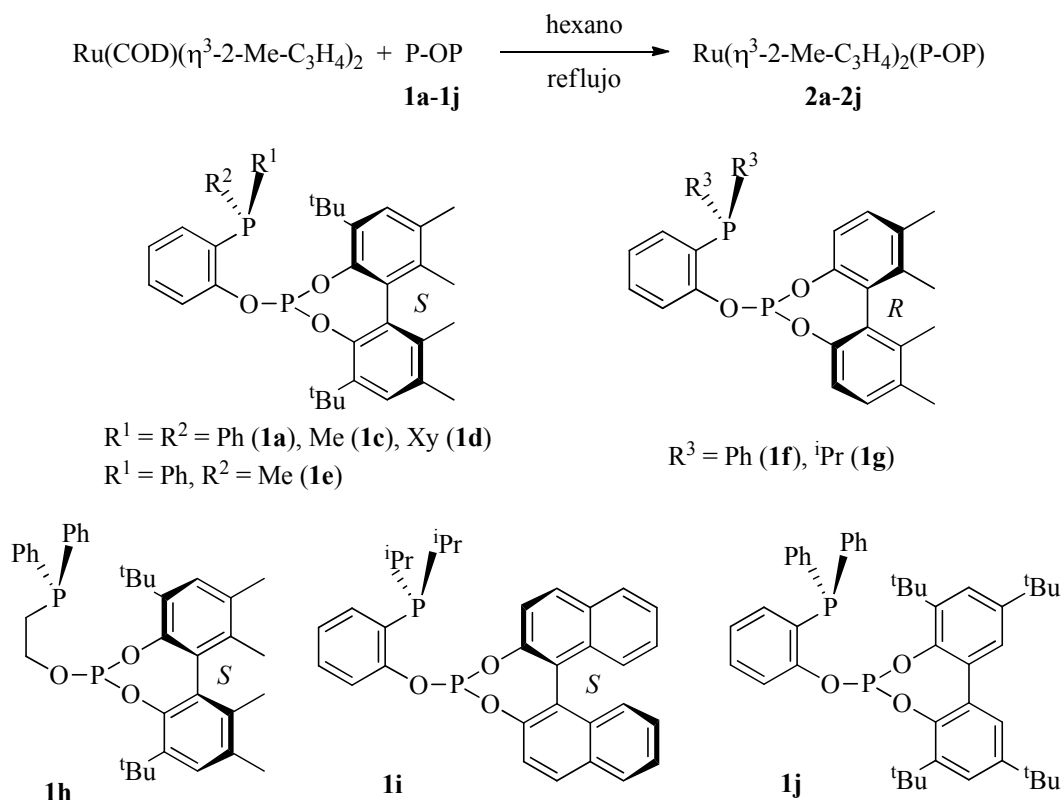
1.2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.2.-RESULTADOS Y DISCUSION

1.2.1.- Síntesis y caracterización de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$

Los estudios correspondientes a este capítulo se han iniciado con la preparación de los alil-complejos **2d** y **2i**, mediante el calentamiento de una disolución en hexano del precursor $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})]$ y los ligandos **1d** y **1i**, respectivamente (Esquema 1).⁵ Estos derivados complementan la serie de complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ (P-OP= **1a** (**2a**), **1c** (**2c**), **1e** (**2e**), **1f** (**2f**), **1g** (**2g**), **1h** (**2h**), **1j** (**2j**)) preparados previamente en nuestro grupo.⁴

Los complejos **2d** y **2i** se aíslan como sólidos de color blanco, sensibles a los agentes atmosféricos, y han sido caracterizados mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales. Por ejemplo, en cuanto a las primeras, puede mencionarse que el espectro de masas obtenido mediante la técnica de ionización por electrospray (ESI) del complejo **2d** muestra la señal correspondiente al ión molecular $m/z = 928$ (100). La fragmentación de este ión conduce a otro con un valor $m/z = 818$ (100), que se ajusta a la pérdida de los dos ligandos alilo.



Esquema 1

La caracterización de los complejos **2d** y **2i** muestra la similitud estructural de estos derivados con el resto de los complejos de la serie. Debido a la simetría C_1 de los ligandos fosfina-fosfito, los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **2** muestran la existencia de dos diastereoisómeros en disolución (Δ,S) y (Λ,S), que difieren en la configuración del átomo metálico, en una proporción relativa que depende del ligando fosforado (Figura 1). En general se ha observado que esta relación es menor para complejos con un fosfito voluminoso, entre 1 y 9 para el subgrupo **2a-2e**, 14 para **2f** y superior para **2g**. Siguiendo la tendencia marcada por estos datos, esta relación tiene valores de 4 y 16 para los complejos **2d** y **2i**, mostrando para cada diastereoisómero un

doblete en la zona característica de los grupos fosfino y otro en los del fosfito (Tabla 1), con constantes de acoplamiento ${}^2J_{PP}$ en el rango de 40-50 Hz, similares a las observadas en el resto de complejos de la serie.

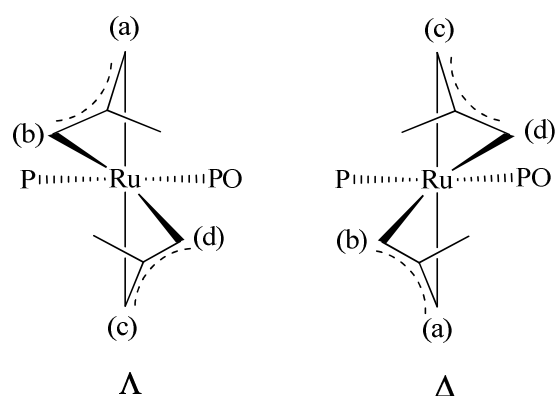


Figura 1. Diastereoisómeros de los complejos **2d** y **2i**, y asignación de los carbonos terminales de los ligandos η^3 -alilos.

Tabla 1. Datos de RMN de ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **2d** y **2i**.^a

Complejo	M/m	δ_p (PO)	δ_p (PC)	${}^2J_{PP}$
2d (M)	4.0	168.5	41.3	40
2d (m)		154.3	39.4	47
2i (M)	16.0	180.2 [*]	37.7 ^b	47
2i (m)		180.2 ^{*b}	42.9 ^b	---

^a Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. Espectros registrados en CD_2Cl_2 . M: isómero mayoritario, m: isómero minoritario. ^b Señal ancha. (*) Señal solapada.

Por su parte, los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **2d** y **2i** presentan las señales correspondientes a un ligando fosfina-fosfito y dos ligandos alilo no equivalentes coordinados en el modo η^3 . Para estos últimos, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observan señales bien diferenciadas para cada uno de los carbonos terminales ($\text{C}^{\text{a}}\text{-C}^{\text{d}}$) en el rango comprendido entre 35 y 46 ppm. Por otra parte, los carbonos centrales de los alilos producen señales singlete en torno a 100 ppm (Tabla 2, Figura 2). Entre los carbonos terminales, C^{a} y C^{c} aparecen como singletes, mientras que C^{b} y C^{d} producen señales de tipo doblete de doblete debido al acoplamiento con los dos núcleos de fósforo. La magnitud de las constantes de acoplamiento J_{CP} de ambas señales difiere significativamente entre sí, presentando una de ellas valores en torno a 46 y 4 Hz (C^{b}), mientras que la segunda presenta valores alrededor de 24 y 6 Hz (C^{d}). A partir de estos valores pueden asignarse los carbonos C^{a} y C^{c} a las posiciones apicales, y los carbonos C^{b} y C^{d} a las ecuatoriales. Asimismo, la comparación de los valores de J_{CP} con los encontrados previamente para el complejo **2g**, para el que ha sido posible realizar la asignación de los carbonos terminales de manera inequívoca, permite asignar C^{b} a la posición *trans* al fragmento fosfito y C^{d} a la posición *trans* al grupo fosfino.

Tabla 2. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ligandos η^3 -alilo de los isómeros mayoritarios de los complejos **2d** y **2j**.^a

Complejo	(CH ₂) ^a	(CH ₂) ^b	(CH ₂) ^c	(CH ₂) ^d	MeC(CH ₂) ₂
2d (M) [§]	44.5	46.0 ($J_{\text{C-PO}} = 46$, $J_{\text{C-PC}} = 4$)	36.9	38.9 ($J_{\text{C-PC}} = 21$, $J_{\text{C-PO}} = 6$)	98.0 101.0
2i (M) [‡]	38.5 ($J_{\text{C-PC}} = 3$)	43.2 ($J_{\text{C-PC}} = 46$, $J_{\text{C-PO}} = 4$)	35.6	43.1 ($J_{\text{C-PC}} = 26$, $J_{\text{H-PO}} = 5$)	98.9 99.1

^a Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. § Espectro registrado en C₆D₆.

[‡] Espectro registrado en CD₂Cl₂.

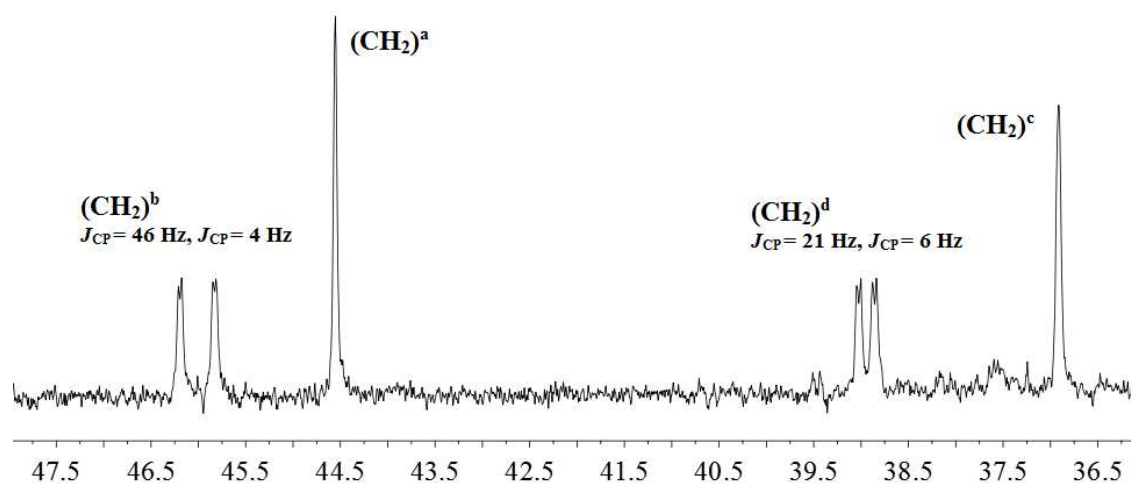


Figura 2. Región de los carbonos terminales de los ligandos η^3 -alilo del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **2d** en C₆D₆.

La asignación de los carbonos terminales apicales y ecuatoriales ha permitido determinar las señales de los protones alílicos en los espectros de RMN de ^1H mediante la utilización de los experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HMQC y mononuclear ^1H - ^1H COSY. Los valores correspondientes a estas señales se recogen en la Tabla 3. Cabe indicar que, aunque para algunos de los derivados **2** ha sido posible concretar la configuración del centro metálico (Δ o Λ), la extensión de estos estudios a los complejos **2d** y **2i** se ha visto dificultada por la complejidad de los espectros de RMN de ^1H , que ha impedido realizar la asignación de los protones *syn* y *anti* de los ligandos alilo, necesaria para poder diferenciar entre ambos derivados.

Tabla 3. Datos de RMN de ^1H de los ligandos η^3 -alilo de los isómeros mayoritarios de los complejos **2d** y **2i**.

Complejo	$\text{H}^{\text{a,a}'}$	$\text{H}^{\text{b,b}'}$	$\text{H}^{\text{c,c}'}$	$\text{H}^{\text{d,d}'}$
2d (M)	3.44 (sa)	1.74*	2.91 (sa)	1.26*
	1.89*	1.74*	2.14 (sa)	1.26*
2i (M)	2.89 (sa)	1.61 (dd)	2.71 (sa)	1.34*
	1.19 (m)	($J_{\text{H-PC}} = 13.5$, $J_{\text{H-PO}} = 9.7$) 1.34*	0.75 (sa)	0.98*

Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. Espectros registrados en CD_2Cl_2 . Las señales marcadas con asterisco (*) aparecen solapadas.

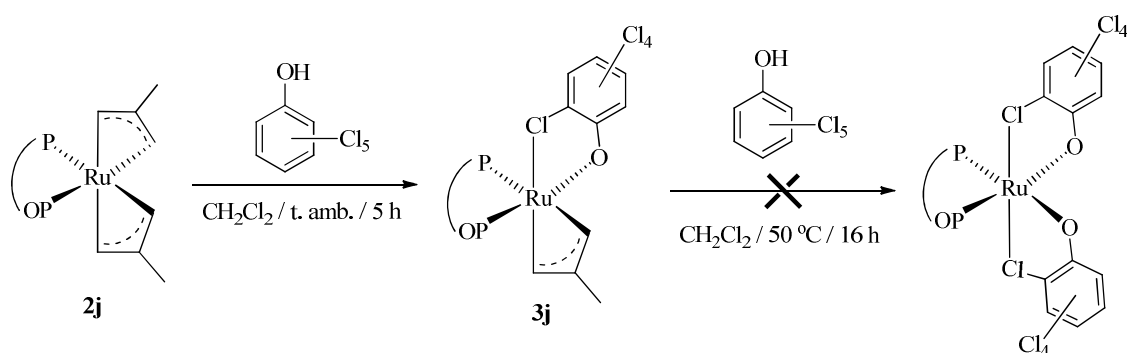
1.2.2.- Estudio de la reactividad de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ frente a ácidos próticos

Como se ha mencionado en la Introducción de este Capítulo, la activación de los derivados de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ (P-P = ligando difosfina) mediante la abstracción de los ligandos η^3 -alilo ha sido objeto de numerosos estudios. Estas transformaciones poseen un interés notable en el contexto de la aplicación de estos bis-alil complejos en catálisis, debido a que facilitan la generación de las vacantes de coordinación necesarias para la formación de especies catalíticamente activas. Entre las distintas reacciones de eliminación de los ligandos alilo, las de protonación por reacción con un ácido prótico resultan, por su facilidad de preparación y elevada selectividad, particularmente adecuadas para la activación de bis-alil complejos de Ru para procesos catalíticos. A partir de estos precedentes se ha considerado oportuno estudiar la reactividad de los complejos **2** frente a distintos ácidos próticos, con la finalidad de profundizar en el estudio de las características químicas de estos derivados.

1.2.2.1.- Síntesis y caracterización del complejo de formulación $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O,Cl-OC}_6\text{Cl}_5)(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)(\mathbf{2j})]$

Las investigaciones sobre la protonación de los ligandos η^3 -alilo de los complejos **2** se han iniciado con el estudio de la reacción entre **2j** y el pentaclorofenol. Esta reacción transcurre en CH_2Cl_2 a la temperatura ambiente y conduce a un alil-complejo de formulación $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O,Cl-OC}_6\text{Cl}_5)(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)(\mathbf{1j})]$ (**3j**) (Esquema 2). La

protonación del segundo ligando alilo, por el contrario, no se observa incluso tras el calentamiento prolongado de la mezcla de reacción (50 °C durante 16 h). Este resultado contrasta con la facilidad con la que transcurre la protonación de los dos ligandos alilo en los complejos análogos que contienen ligandos difosfina para dar los correspondientes derivados $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O},\text{Cl-OC}_6\text{Cl}_5)_2(\text{P-P})]$ (P-P = $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2$, R = Cy, ^iPr ; $n = 1$ ó 2).^{15,16,18}



Esquema 2

El complejo **3j** se ha caracterizado mediante técnicas analíticas y espectroscópicas, y los datos obtenidos se ajustan a la formulación propuesta. En relación a la estructura del complejo **3j**, debe añadirse que el ligando pentaclorofenóxido se caracteriza por exhibir un modo de coordinación $\kappa^2\text{-O},\text{Cl}$ en el que se enlaza al metal por el átomo de oxígeno y uno de los átomos de cloro situados en una de las posición *orto* del anillo aromático.^{15,16,18} En el caso de **3j**, el átomo metálico se encuentra coordinado a tres ligandos quelatantes, que generan un centro estereogénico situado en el átomo de rutenio, que puede presentar una configuración Δ o

Λ (Figura 3). Este modo de coordinación ha sido puesto de manifiesto por un estudio de difracción de rayos X de monocristal de **3j**, realizado en una muestra cristalina obtenida mediante el enfriamiento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ de una disolución saturada del complejo en *n*-hexano. Además, el ligando fosfina-fosfito contiene un fragmento bifenilo conformacionalmente flexible que puede adoptar una configuración *R* o *S*, por lo que hay cuatro estereoisómeros posibles para **3j**. En la red cristalina del derivado **3j** se observan dos moléculas que corresponden a los estereoisómeros con configuración (Δ,S) y (Λ,R) , que son enantiómeros entre sí. El primero de ellos se muestra en la representación ORTEP de la Figura 4.

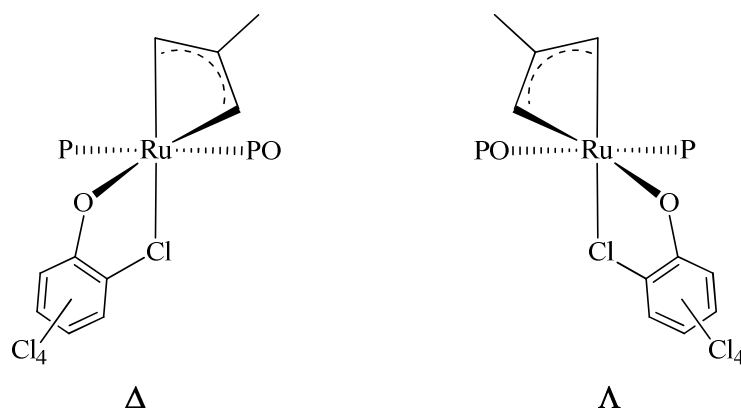
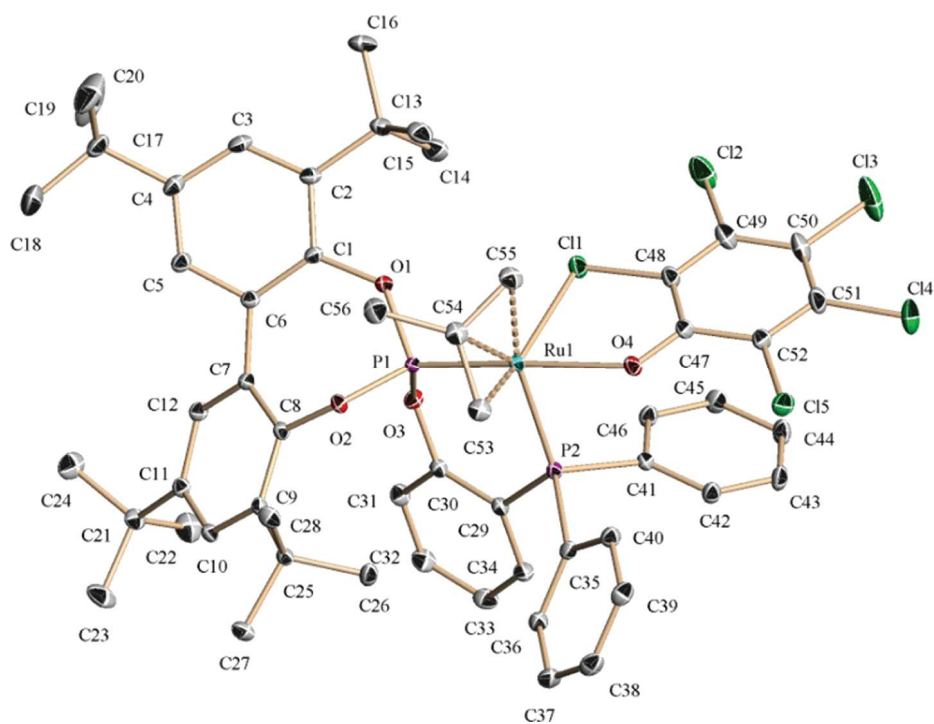


Figura 3. Esquema de la vista frontal de la estructura de los diastereoisómeros del complejo **3j** con diferente configuración en el metal.



Distancias (Å)	Ángulos (°)
Ru(1)–P(1) = 2.1607(5)	P(1)–Ru(1)–P(2) = 89.91(2)
Ru(1)–P(2) = 2.3061(6)	P(1)–Ru(1)–O(4) = 168.69(5)
Ru(1)–C(53) = 2.134(2)	P(1)–Ru(1)–C(55) = 109.95(7)
Ru(1)–C(54) = 2.254(2)	C(53)–Ru(1)–P(1) = 98.75(7)
Ru(1)–C(55) = 2.302(2)	C(53)–Ru(1)–O(4) = 90.53(8)
Ru(1)–O(4) = 2.1731(15)	C(53)–Ru(1)–P(2) = 99.28(7)
Ru(1)–Cl(1) = 2.4924(6)	

Figura 4. Perspectiva ORTEP del complejo (Δ,S)-**3j**. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

El derivado **3j** presenta en el estado sólido una geometría octaédrica fuertemente distorsionada, en la que los dos átomos de fósforo, el átomo de oxígeno del ligando fenóxido y un carbono terminal del alilo ocupan las posiciones ecuatoriales, mientras que uno de los átomos de cloro en posición *orto* del anillo aromático y el carbono terminal restante del alilo ocupan las axiales. Como se ha observado previamente en los complejos de tipo **2**,^{4b} y de manera general en los complejos que incorporan a ligandos fosfina-fosfito,⁷⁰ la distancia del enlace Ru-P(fosfito) (2.161 Å) es menor que la del Ru-P(fosfina) (2.306 Å). Además, el valor del ángulo P-Ru-P (89.9°) es muy similar a los encontrados en los complejos octaédricos de rutenio **2a** y **2g** (89.4° y 87.7°, respectivamente). Este valor es también similar al encontrado en los derivados plano-cuadrados [Rh(COD)(**1f**)]BF₄ (86°),^{70b} RhCl(CO)(**1a**) (89°),^{70a} Ir(CO)(Cl)(**1j**) (89°)^{70c} y Pd(**1a**)Cl₂ (90°).^{70d}

De especial interés resultan las características estructurales de los ligandos pentaclorofenóxido y alilo. Respecto al primero, puede mencionarse que la distancia Ru-Cl (2.492 Å) se encuentra en el extremo inferior del rango de las encontradas en otros complejos de tipo cloro-fenóxido (2.50-2.52 Å), mientras que la distancia de enlace Ru-O (2.17 Å) es significativamente más larga que las encontradas en el complejo de difosfina de formulación [Ru(κ²-OC₆Cl₅)₂(Ph₂P(CH₂)₂PⁱPr₂)] (2.088 y 2.078 Å).^{16,18} Esta última observación puede atribuirse a la mayor influencia *trans* esperada de un ligando fosfito respecto a otro fosfina.

Por otra parte, merece destacarse que el ligando alilo adopta una orientación *endo* respecto al ligando fosfina-fosfito, que difiere de la disposición *exo* observada en los derivados de bis-alilo **2**. Existe además una diferencia notable entre las distancias

entre los carbonos terminales del alilo y el átomo de rutenio ($\Delta d(\text{Ru}-\text{C}) = 0.16 \text{ \AA}$), que es considerablemente mayor que la que caracteriza a los alil-complejos **2** ($\Delta d(\text{Ru}-\text{C}) = 0.03\text{-}0.05 \text{ \AA}$, Figura 5). Además, se ha observado una diferencia apreciable entre la distancia del carbono central del ligando alilo a los correspondientes carbonos terminales. De este modo la distancia entre C(54) y C(55) es de 1.397 \AA , 0.048 \AA menor que la observada entre C(54) y C(53) (1.445 \AA). Esta diferencia es también mayor que las correspondientes a los complejos **2** ($0.003\text{-}0.024 \text{ \AA}$). Estas observaciones están de acuerdo con un mayor carácter σ del enlace Ru-C(53), mientras que la interacción del átomo de Ru con C(54) y C(55) se asemejaría más a una interacción de tipo metal-olefina.

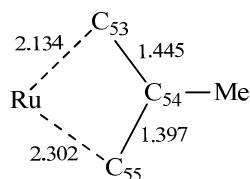


Figura 5. Distancias de enlace (Å) en el fragmento Ru-alilo del complejo **3j**.

En disolución, el complejo **3j** presenta un único conjunto de señales en los espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ registrados a la temperatura ambiente, de acuerdo con la existencia de sólo una pareja de enantiómeros en disolución, observados en el estudio de difracción de rayos. No obstante, esta observación también es compatible con la existencia de una atropoisómerización rápida en la escala de tiempo de la RMN del fragmento bifenilo.⁷¹ El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **3j** presenta dos dobletes, que aparecen a valores de desplazamiento químico de 16.9 y

133.6 ppm ($J_{PP} = 71$ Hz), asignables a los fragmentos fosfina y fosfito, respectivamente. La constante de acoplamiento para estas señales es sensiblemente mayor que la correspondiente al complejo bis-alilo **2j** ($J_{PP} = 46$ Hz). Por otra parte, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, los carbonos terminales del ligando η^3 -alilo producen una señal singlete ancha a 42 ppm, correspondiente al carbono situado en posición axial (C^a) y un doblete a 74 ppm, con una constante J_{CP} de 22 Hz, correspondiente al carbono situado en ecuatorial, C^b . Esta última señal aparece a un valor de desplazamiento químico significativamente mayor que el que caracteriza a los derivados **2** (35-45 ppm). Esta observación está también de acuerdo con la existencia de carácter olefínico en el enlace C(54)-C(55) que se ha comentado en la discusión de la estructura de difracción de rayos X.

Por otra parte, el espectro de RMN de ^1H muestra las señales esperadas para los ligandos fosfina-fosfito y alilo. Así, por ejemplo, los protones del alilo aparecen como singletes anchos a δ 2.00, 2.30, 2.70 y 3.98. Mediante la observación de los experimentos ^{13}C - ^1H HMQC y ^1H - ^1H NOESY, se han podido asignar los protones axiales y ecuatoriales, así como su posición *syn* o *anti* respecto al grupo metilo (Figura 6). Finalmente, debe mencionarse que en el experimento 2D EXSY se han observado señales de intercambio entre el protón H^a -*syn* y el H^b -*anti*, así como entre el H^a -*anti* y el H^b -*syn*. Estas observaciones, junto con la presencia de señales anchas en el espectro de RMN de ^1H indican un comportamiento dinámico del complejo **3j**. La naturaleza de este comportamiento no se ha analizado en profundidad, aunque pueden hacerse algunas consideraciones a partir de las observaciones comentadas. En primer lugar, la existencia de intercambio entre protones *syn* y *anti* pone claramente de manifiesto la existencia de

mecanismos del tipo $\eta^3\text{-}\eta^1$ con rotación del enlace C-C. Por otro lado, el intercambio entre posiciones a y b indica un intercambio de los carbonos respecto a la posición del ligando cloruro. Este proceso puede explicarse mediante una pseudorotación de Berry en el complejo bipyramidal trigonal que se genera al adoptar el alilo un modo de coordinación η^1 . A partir de estas consideraciones se ha propuesto el mecanismo representado en la Figura 7, para explicar el comportamiento fluxional del complejo **3j**.

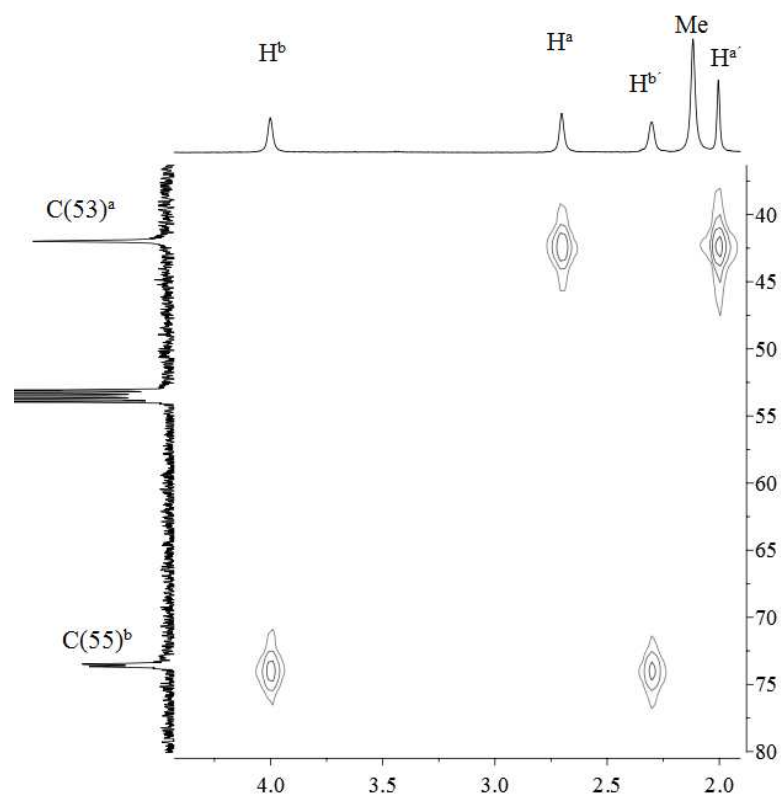


Figura 6. Región de las señales del ligando alilo del espectro ¹H-¹³C HMQC de **3j** en CD₂Cl₂.

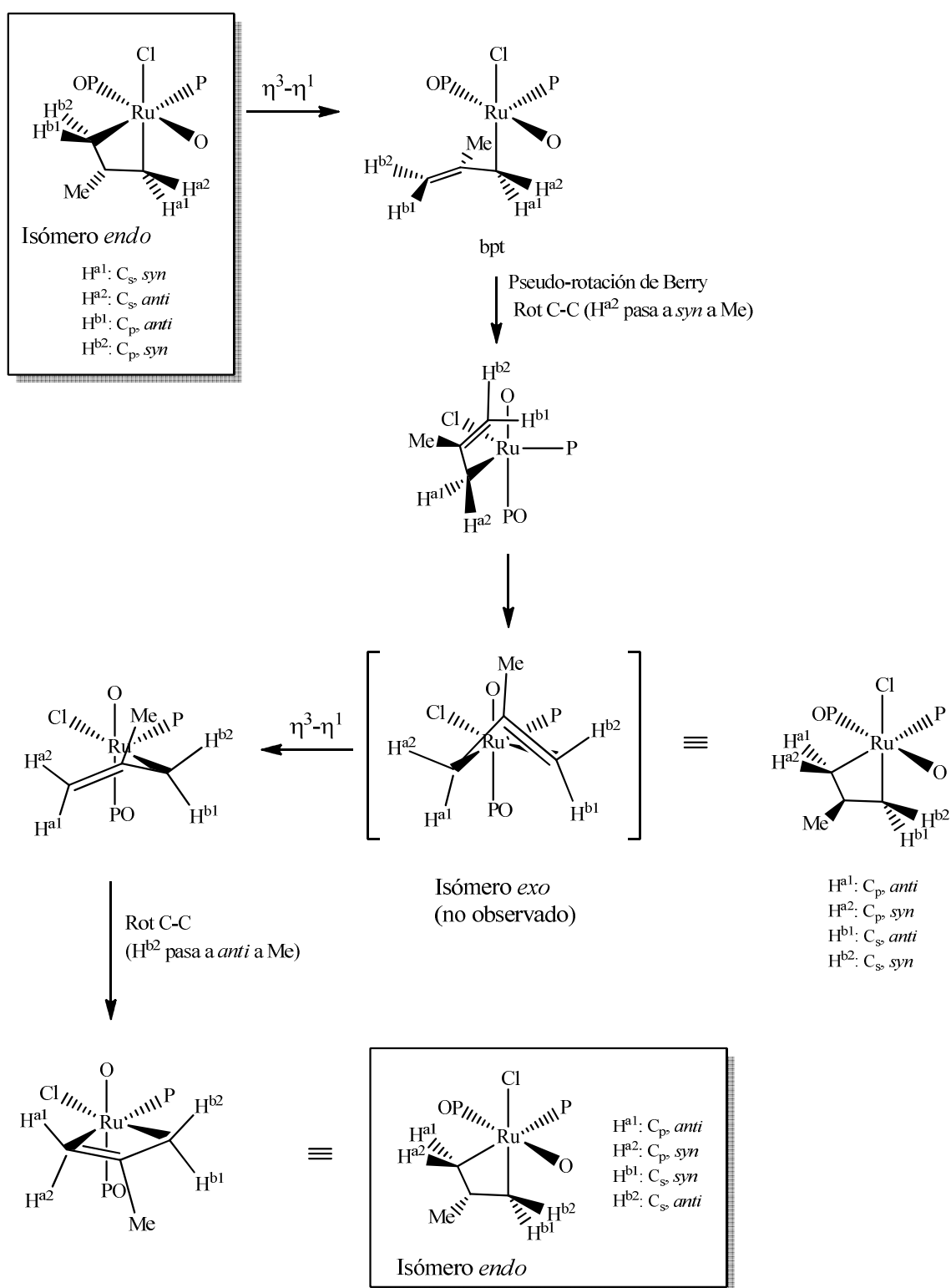
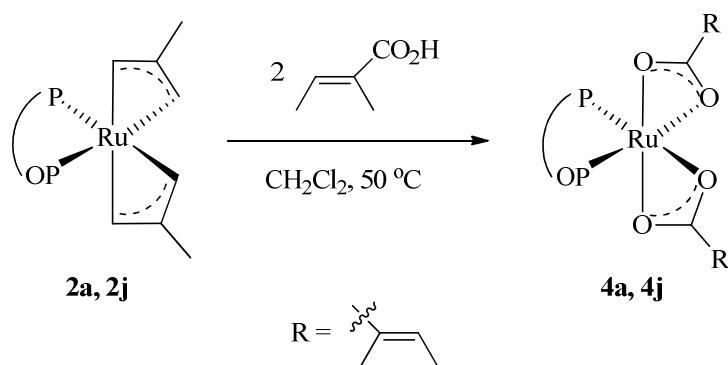


Figura 7. Mecanismo fluxional propuesto para el complejo **3j**.

1.2.2.2.- Síntesis y caracterización de los complejos $[Ru(\kappa^2-O_2CC(Me)=CHMe)_2(P-OP)]$

Una de las aplicaciones de mayor interés de los bis-alil complejos de Ru es la hidrogenación de ácidos carboxílicos α,β -insaturados. Estos sustratos, por su parte, pueden actuar como agentes próticos frente a los alil-complejos para generar los correspondientes carboxilatos, que se han propuesto como intermedios en la reacción de hidrogenación mencionada. A partir de estos antecedentes se ha considerado pertinente estudiar la reacción de los bis-alil complejos **2** con el ácido tíglico, como ácido representativo.⁷²

La reacción del complejo **2a** con 2 equivalentes del ácido tíglico (**5a**) en CH_2Cl_2 a 50 °C conduce al bis-tigolato de formulación $[Ru(\kappa^2-O_2CC(Me)=CHMe)_2(\mathbf{1a})]$ (**4a**) (Esquema 3). Durante el curso de la reacción se observa, tras la desaparición de **2a**, la formación de dos productos en proporción 6:1.



Esquema 3

El espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CD_2Cl_2) de la mezcla muestra dos grupos de señales, compuesto cada uno de ellos por un doblete para el grupo fosfino y otro para el fosfito (Tabla 4). El compuesto mayoritario se caracteriza por dobletes centrados a 143.0 y 49.9 ppm ($J_{\text{PP}} = 79$ Hz), mientras que para el minoritario se observan dobletes a 145.4 y 51.5 ppm ($J_{\text{PP}} = 77$ Hz). Para el complejo mayoritario, los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muestran las señales correspondientes al ligando fosfina-fosfito y a dos ligandos tiglato, no equivalentes entre sí.

Tabla 4. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **4a** y **4j**.^a

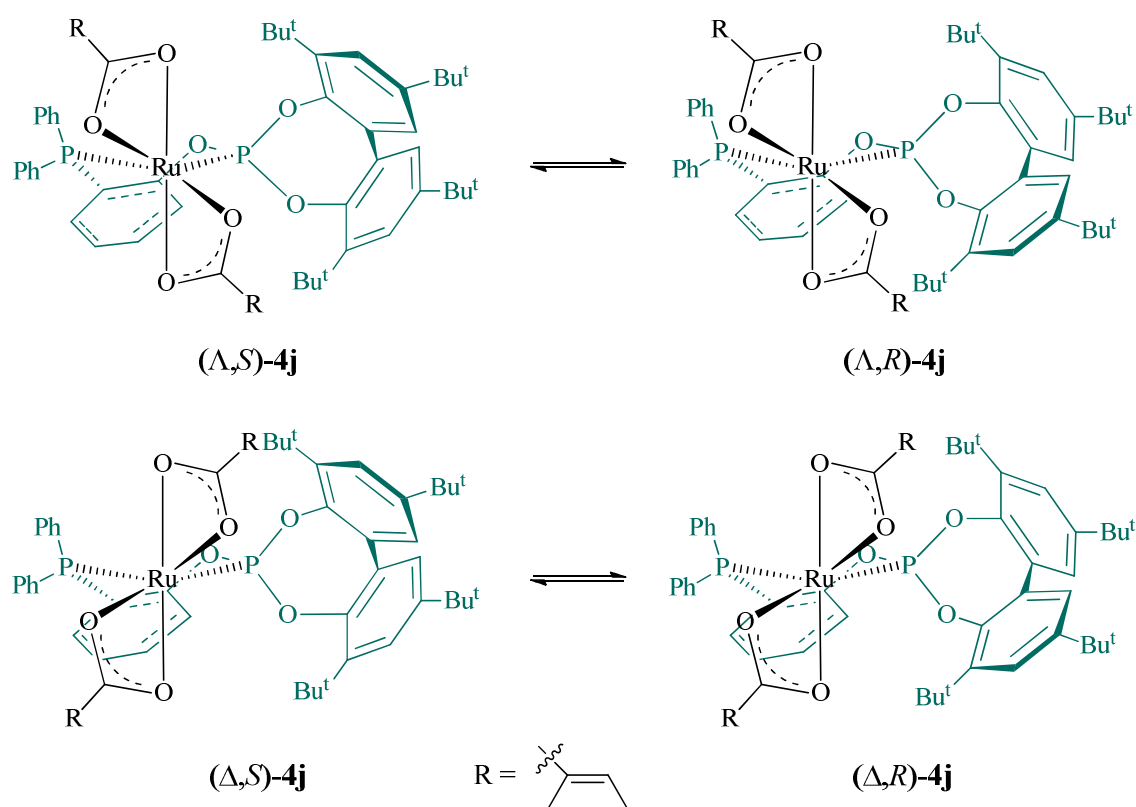
Complejo	M/m	δ_{P} (P-O)	δ_{P} (P-C)	$^2J_{\text{PP}}$
4a (M)	6.0	143.0	49.9	79
4a (m)		145.4	51.5	77
4j		143.9	51.1	79

^a Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. Espectros registrados en CD_2Cl_2 .

De acuerdo con los estudios recogidos en la bibliografía sobre carboxilatos de Ru de formulación $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O}_2\text{CR})_2(\text{P-P})]$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{C}(\text{Me})=\text{C}(\text{Me})\text{H}$), que se caracterizan por tener una estructura octaédrica,^{72b,73} puede esperarse una estructura análoga para el complejo **4a**. Esta estructura es además similar a la mostrada por el alil-complejo **2a**. En consecuencia, al igual que se ha comentado para el caso de los bis-alil complejos **2**, el complejo **4a** contiene un centro estereogénico en el metal, además del eje estereogénico del bifenilo. Por ello, son posibles dos diastereoisómeros que se diferencian en la configuración del átomo de rutenio. Es razonable suponer por tanto que la especie minoritaria observada en la formación de **4a** corresponda al

diastereoisómero menos estable. Con respecto a la interconversión entre diastereoisómeros con diferente configuración en el metal, debe añadirse que este proceso se ha observado en los bis-alil complejos **2**.^{4b}

Por su parte, el alil-complejo **2j**, que tiene un fragmento bifenilo conformacionalmente flexible, reacciona con el ácido tíglico en las mismas condiciones que **2a** para dar el complejo **4j**. Es interesante destacar que esta reacción es más lenta que la de **2j** con el pentaclorofenol, que como se ha comentado, transcurre a la temperatura ambiente. A diferencia de esta reacción, el ácido tíglico es capaz de eliminar los dos ligandos alilo. La isomerización rápida del fragmento bifenilo a la temperatura ambiente supone el intercambio entre los atropoisómeros con configuración Δ por un lado, y entre los que tienen configuración Λ en el metal, por lo que el promedio de la muestra sería equivalente a una mezcla racémica (Esquema 4). En buen acuerdo con estas consideraciones, en los espectros de RMN sólo se observa un grupo de señales a la temperatura ambiente. Por ejemplo, en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **4j** muestra a la temperatura ambiente dos señales de tipo doblete centradas a 143.9 y 51.1 ppm ($J_{\text{PP}} = 79$ Hz), correspondientes a los fragmentos fosfito y fosfino, respectivamente (Tabla 4).



Esquema 4. Intercambio entre los atropisómeros de **4j** mediante isomerización del fragmento bifenilo.

En el espectro de RMN de ^1H de **4j** se observa una señal singlete para cada sustituyente ^tBu y un grupo de señales para cada uno de los ligandos tiglato. Por otra parte, la observación en el espectro bidimensional ^1H - ^1H EXSY de picos de cruce entre las señales de los protones olefínicos del tiglato, por un lado, y entre las señales debidas a los grupos ^tBu de las posiciones 3 y 3' del bifenilo, y entre los singletes de los ^tBu de las posiciones 5 y 5', por otro, indica un comportamiento fluxional del complejo **4j** (Figura 7). El comportamiento dinámico de **4j** puede explicarse por la tropoisomerización rápida del grupo fosfito, comentada anteriormente. Este proceso, además, puede ir acompañado de un cambio en la configuración del metal por una

migración de los grupos tiglató similar a la observada para los derivados **2**, facilitado por la naturaleza flexible del ligando fosfina-fosfito.

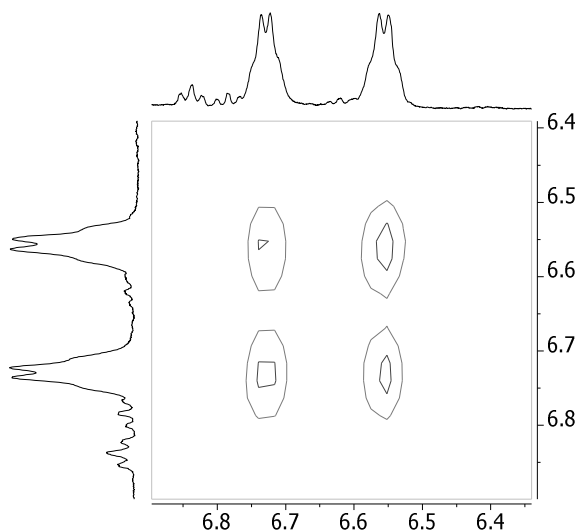
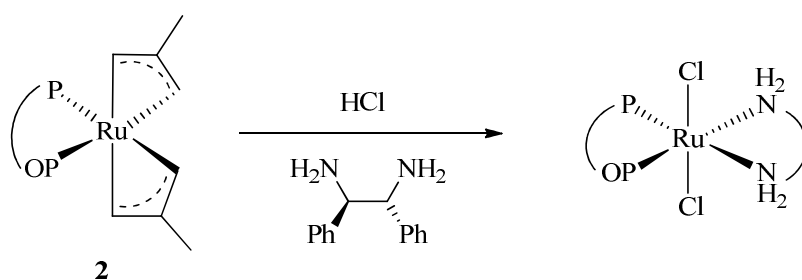


Figura 7. Región de las señales de los protones olefínicos del espectro ^1H - ^1H EXSY del compuesto **4j**.

1.2.2.3.- Síntesis de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

Finalmente, en relación a los estudios sobre la protonación de los derivados **2**, es importante señalar que se ha investigado en profundidad la reacción de estos complejos con HCl en presencia de la 1,2-difeniletildiamina (Esquema 5). Esta reacción posee un interés sintético significativo pues conduce a los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{diamina})$.^{11a} En relación con estos derivados, es importante resaltar que los complejos análogos de difosfina $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{diamina})$ son precursores catalíticos muy

eficientes en diversos procesos catalíticos, entre los que cabe destacar, por su relación con los objetivos de esta tesis, la hidrogenación enantioselectiva de cetonas e iminas. Debido a que el segundo capítulo de la memoria se dedica a la síntesis y a las aplicaciones en catálisis de este tipo de derivados, los resultados correspondientes a esta sección se recogen en dicho capítulo.

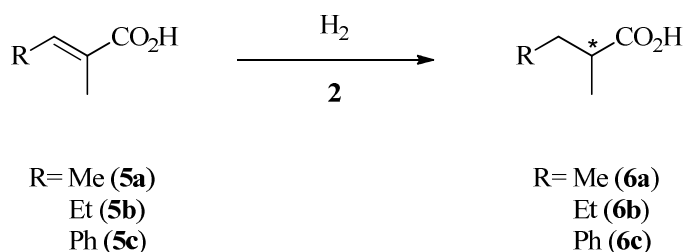


Esquema 5.

1.2.3.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β insaturados

1.2.3.1.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β insaturados catalizadas por los complejos $[Ru(\eta^3-2-MeC_3H_4)_2(P-OP)]$

Como se ha mencionado anteriormente, la hidrogenación enantioselectiva del doble enlace C=C de los ácidos acrílicos constituye un procedimiento muy adecuado para la preparación de ácidos quirales de interés para la síntesis de moléculas con actividad biológica.^{23,50,55,74} Con la finalidad de estudiar la aplicación de los alil-complejos **2** en esta reacción, se ha escogido el ácido tíglico (**5a**) como sustrato modelo (Esquema 6).



Esquema 6

Inicialmente, para definir un sistema catalítico apropiado, se ha examinado una serie de reacciones de hidrogenación del ácido **5a** con el complejo aquiral **2j** en diferentes condiciones de reacción (Tabla 5). A la temperatura ambiente, en MeOH o ⁱPrOH, el precursor **2j** no produce la hidrogenación de la olefina, incluso a presiones elevadas (20 atm) (entradas 1-3). En estas condiciones, el complejo **2j** no es

completamente soluble, por lo que se han examinado condiciones que favorezcan la solubilidad de este derivado. Así, el calentamiento de la reacción en MeOH a 40 °C conduce a la hidrogenación completa del sustrato (entrada 4). Asimismo, se ha examinado el empleo de un codisolvente que facilite la disolución del precursor catalítico, para lo que se ha probado una mezcla MeOH/CH₂Cl₂ (1:1), tanto a la temperatura ambiente como a 40 °C (entradas 5 y 6). En ambos casos se observa reacción, y en la de temperatura más alta se observa una conversión completa. En estas últimas condiciones, la hidrogenación del ácido **5a** tiene lugar incluso a relaciones sustrato/catalizador elevadas (S/C = 200-1000) (entrada 7-9). Por último, se estudió la reacción en CH₂Cl₂, observándose que en este disolvente el catalizador no es activo (entrada 10).

Con objeto de profundizar en esta observación se ha examinado la reacción en CD₂Cl₂ de **2a** con H₂. Tras 72 h de reacción en el espectro de RMN de ¹H se observa la formación de 2-metilpropano (δ 0.93, 9H, d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz; δ 1.75, 1H, m), indicativa de la hidrogenación de los ligandos alilo. Además, se observa la presencia de señales en la zona característica de los ligandos hidruro, así como una señal quintete a 3.0 ppm, con una constante de acoplamiento de 1.6 Hz. Esta última señal sugiere la formación de CD₂HCl, producido por la metátesis entre los ligandos hidruro de especies de rutenio intermedias con los cloruros del disolvente deuterado, y apunta a la participación de cloruros de Ru en este sistema.⁷⁵ En contraposición, el calentamiento a 60 °C de una muestra de RMN del complejo **2j** en C₆D₁₂ bajo 2 atm de H₂ no da lugar a una reacción observable. Estas observaciones ponen de manifiesto el carácter singular de la reacción preparada en diclorometano.

Tabla 5. Hidrogenación del ácido **5a** con el complejo **2j**.^a

Entrada	S/C	P (H ₂) (atm)	Temp (°C)	Disolvente	Conversión (%)
1	100	4	t. amb.	MeOH	0
2	100	20		MeOH	0
3	100	20		ⁱ PrOH	0
4	100	4	40	MeOH	100
5	100	4	t. amb.	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	60
6	100	4	40	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	100
7	200	4	40	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	100
8	500	4	40	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	100
9	1000	4	40	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	100
10	100	4	50	CH ₂ Cl ₂	0

^a Reacciones llevadas a cabo a la presión y temperatura indicadas durante 24 h. [S] = 0.13 M.

En una etapa posterior se ha estudiado la influencia del disolvente en la enantioselectividad de la reacción. Para ello se ha llevado a cabo una serie de experimentos con el precursor quiral **2a**. Los resultados obtenidos muestran una influencia significativa del disolvente en la enantioselectividad (Tabla 6). Así, a 40 °C y bajo una presión inicial de 4 atm de H₂, las reacciones llevadas a cabo en MeOH, ⁱPrOH y en una mezcla MeOH/THF (3:1) presentan conversiones completas, aunque los valores de exceso enantiomérico obtenidos son bajos (entrada 1-3). En las mismas condiciones, la reacción en hexano es más lenta, aunque mucho más enantioselectiva, y conduce al isómero *R* de **6a** con un valor de exceso enantiomérico del 77% (entrada 4).

Tomando como referencia la última reacción, se ha observado que la presión de H₂ no influye significativamente en la enantioselectividad del proceso (entradas 5 y 6).^{5,43,45,72c,76} Finalmente, el aumento de la temperatura a 60 °C permite completar la reacción en 24 h, sin que se observe una merma en la enantioselectividad de la reacción (entrada 7). Además, a esta temperatura, la disminución de la cantidad de catalizador (S/C = 1000) proporciona el derivado (*R*)-**6a** con una pureza óptica del 82% *ee* (entrada 8).

En relación con el estudio de la influencia del disolvente en la reacción, resulta interesante constatar que este sistema catalítico produce escasos niveles de enantioselectividad en alcoholes como el MeOH o el ⁱPrOH, en los que generalmente se llevan a cabo las reacciones de hidrogenación de ácidos α,β -insaturados catalizadas por complejos de rutenio con ligandos difosfina. En el caso de las reacciones catalizadas por los derivados **2**, la influencia negativa de los alcoholes puede atribuirse a una menor estabilidad del grupo fosfito en el medio de reacción.

Tabla 6. Hidrogenación del ácido tíglico (**5a**) con el complejo **2a**.^a

Entrada	Disolvente	P(H ₂) (atm)	Temp (°C)	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	MeOH	4	40	100	20 (<i>R</i>)
2	ⁱ PrOH	4	40	100	39 (<i>R</i>)
3	MeOH/THF (3:1)	4	40	100	23 (<i>R</i>)
4	Hexano	4	40	53	77 (<i>R</i>)
5	Hexano	20	40	23	71 (<i>R</i>)
6	Hexano	1	40	30	76 (<i>R</i>)
7	Hexano	4	60	100	77 (<i>R</i>)
8 ^b	Hexano	4	60	75	82 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo bajo una presión inicial de 4 atm, durante 24 h. Relación S/C = 100, salvo que se indique lo contrario. [S] = 0.13 M. ^b Relación S/C = 1000.

Para analizar la influencia de la estructura del ligando fosfina-fosfito en el proceso, se ha realizado una serie de reacciones de hidrogenación de **5a** con los complejos **2** (Tabla 7). Los resultados obtenidos indican que los catalizadores basados en ligandos P-OP con sustituyentes ^tBu y configuración *S* en el fragmento fosfito conducen al isómero *R*, con niveles de pureza óptica comprendidos entre el 55 y el 77% *ee* (entradas 1-3 y 6). Entre estos catalizadores, los que contienen ligandos P-OP con sustituyentes arilo en el grupo fosfino (**2a**, **2d** y **2h**) completan la reacción en 24 h, mientras que el derivado **2c**, basado en un grupo dimetilfosfino, resulta menos activo. Esta tendencia, sin embargo, es la opuesta a la mostrada por los catalizadores que carecen de sustituyentes en la posiciones 3 y 3' del fragmento fosfito (**2f** y **2g**), para los que se ha observado que el ligando con un grupo diisopropilfosfino conduce a un catalizador más activo que el derivado correspondiente con un grupo PPh₂ (entradas 4 y 5). Estos catalizadores, basados en fragmentos fosfito con configuración *R*, conducen al isómero *S*. Además, el complejo

2g proporciona el mejor valor de exceso enantiomérico de la serie (87% *ee*). En consecuencia, la comparación de los resultados obtenidos indican que la configuración del producto viene dictada por la del fragmento fosfito, si bien una elección adecuada de los sustituyentes del fragmento fosfino es necesaria para conseguir valores de enantioselectividad elevados. Finalmente, se ha examinado el comportamiento del complejo **2i**, estructuralmente similar a **2g**, que posee un grupo fosfito derivado del BINOL, en la hidrogenación del ácido tíglico (entrada 7). Debe añadirse que la utilización de este complejo resulta de interés práctico debido a que la preparación del fragmento fosfito del ligando **1i** es más sencilla que la del fosfina-fosfito **1g**. Sin embargo, los valores de conversión y exceso enantiomérico obtenidos con el catalizador basado en **1i** resultan menores que los proporcionados por **2g**.

Tabla 7. Hidrogenación de **5a** con los complejos **2**.^a

Entrada	Complejo	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	2a	100	77 (<i>R</i>)
2	2c	37	55 (<i>R</i>)
3	2d	100	65 (<i>R</i>)
4	2f	20	41 (<i>S</i>)
5	2g	100	87 (<i>S</i>)
6	2h	100	67 (<i>R</i>)
7	2i	66	77 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en hexano a 60 °C bajo una presión inicial de 4 atm durante 24 h. Relación S/C = 100. [S] = 0.13 M.

Para completar este estudio se ha examinado también la hidrogenación de los ácidos (*E*)-2-metil-2-pentenoico (**5b**) y α -metilcinámico (**5c**), con algunos precursores catalíticos seleccionados (Esquema 6, Tabla 8). La hidrogenación de **5b** con el precursor catalítico **2j**, en las condiciones optimizadas para la reducción del ácido tíglico (4 atm, 60 °C), conduce al ácido **6b** con una conversión del 92% (entrada 1). Por otra parte, el complejo quiral **2g** cataliza esta reacción con conversión completa y una enantioselectividad del 89% (entrada 2). Por el contrario, las hidrogenaciones del derivado **5c** en las mismas condiciones, llevadas a cabo con los derivados **2j** y **2g**, resultan más lentas y no se completan incluso tras un aumento del tiempo de reacción (entradas 3 y 4). Debido a la escasa solubilidad del sustrato en el medio de reacción, también se examinó el MTBE como disolvente en esta reacción, aunque con resultados similares (entrada 5).

Tabla 8. Hidrogenación de los ácidos α,β -insaturados **5b** y **5c**.^a

Entrada	Ácido	Complejo	Disolvente	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	5b	2j	Hexano	92	--
2	5b	2g	Hexano	100	89 (<i>S</i>)
3 ^b	5c	2j	Hexano	27	--
4 ^b	5c	2g	Hexano	24	n.d. ^c
5	5c	2g	MTBE	27	n.d. ^c

^a Reacciones llevadas a cabo en hexano a 60 °C bajo una presión inicial de 4 atm durante 24 h, salvo que se indique lo contrario. Relación S/C = 100. [S] = 0.13 M. ^b Tiempo de reacción: 72 h. ^c n.d. = no determinado

Como se ha comentado, los estudios sobre el mecanismo de la hidrogenación de los ácidos α,β -insaturados con complejos de Ru con ligandos difosfina proponen la participación de derivados bis-carboxilato de formulación $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O}_2\text{CR})_2(\text{P-P})]$, que pueden generarse en el medio de reacción por protonación de los ligandos alilo, en el caso de utilizarse bis-alil complejos como precursores catalíticos. A la vista de los estudios descritos anteriormente sobre la protonación de los derivados **2** con **5a**, la generación de estos carboxilatos debe ser relativamente lenta, por lo que con la finalidad de obtener un catalizador más activo se ha examinado la hidrogenación del ácido tíglico con el bis-tiglato **4a** en distintos disolventes (Tabla 9).

Tabla 9. Hidrogenación de **5a** con el complejo **4a**.^a

Entrada	Disolvente	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	MeOH	100	19 (<i>R</i>)
2	ⁱ PrOH	100	33 (<i>R</i>)
3	CH ₂ Cl ₂	3	n.d.
4	Benceno	3	n.d.
5	Hexano	69	77 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo a 60 °C bajo una presión inicial de 4 atm, durante 24 h. [S] = 0.13 M. Relación S/C = 100. n.d. = no determinado

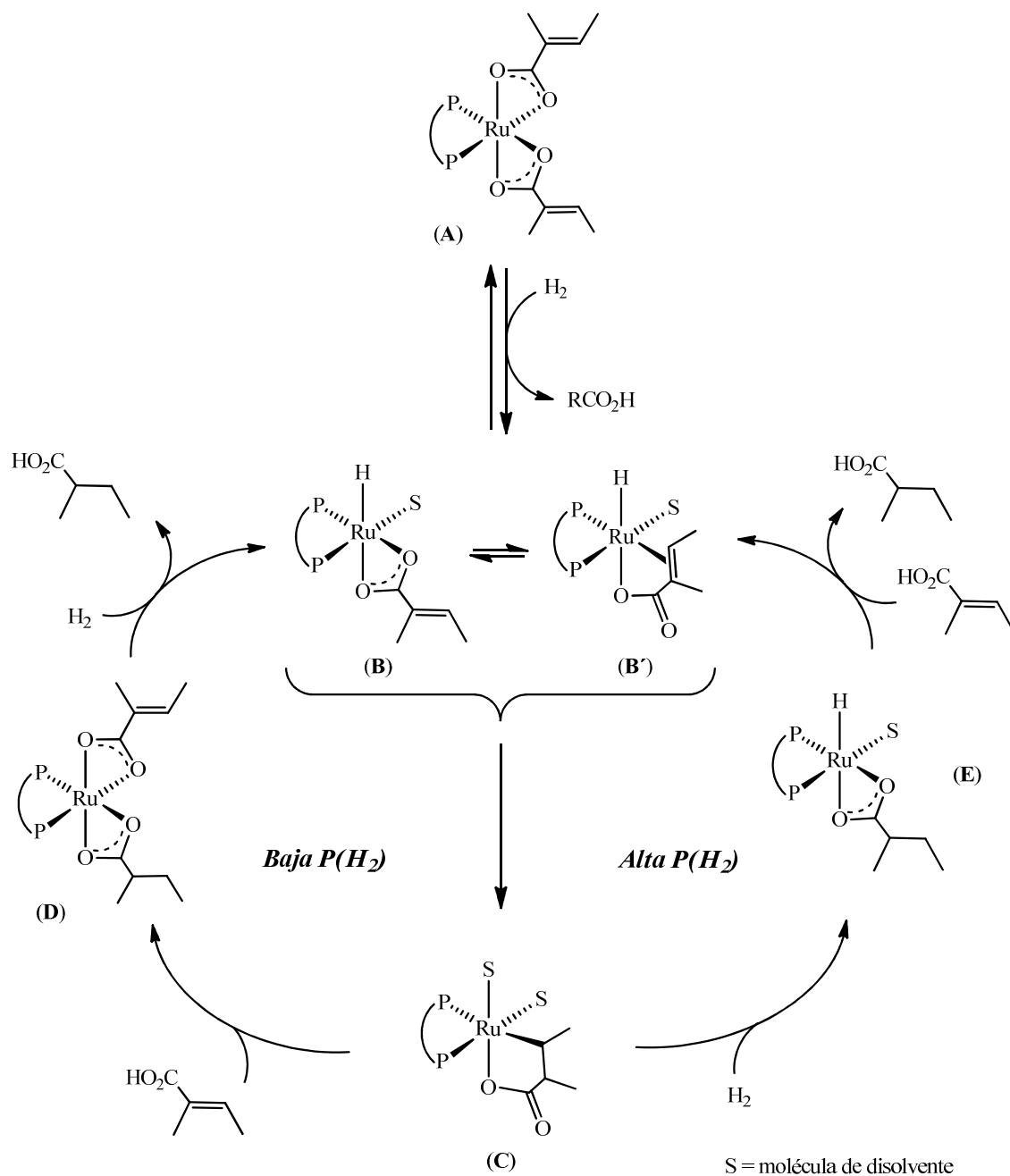
Como se ha observado en las hidrogenaciones con el derivado **2a**, las reacciones en alcoholes (MeOH, ⁱPrOH) también se completan en 24 h, y conducen al derivado **6a** con bajos niveles de exceso enantiomérico (entradas 1 y 2). Por el contrario, el complejo **4a** es poco activo en diclorometano y en benceno (entradas 3 y 4). Finalmente, en la reacción llevada a cabo en hexano se obtiene el derivado **6a** con un valor de exceso

enantiomérico igual al obtenido con **2a** (entrada 5). Estos resultados son muy similares a los obtenidos con **2a**, en buen acuerdo con la formación de la misma especie catalítica a partir de los dos precursores. Sin embargo, contrariamente a lo esperado, no se han observado diferencias de velocidad significativas entre los sistemas generados a partir de **2a** y **4a**, a pesar de que no es necesaria la etapa de protonación de los alilos.

1.2.3.2.- Estudios sobre el mecanismo de la hidrogenación de ácidos carboxílicos α,β -insaturados catalizadas por los complejos $[Ru(\eta^3-2-MeC_3H_4)_2(P-OP)]$

En la bibliografía se ha estudiado en profundidad el mecanismo de la hidrogenación de los ácidos acrílicos α,β -disustituidos catalizada con complejos de Ru(II) y ligandos difosfina. El ciclo admitido generalmente propone la formación de bis-carboxilatos $[Ru(\kappa^2-O_2CR)_2(P-P)]$ (**A**, **D**), que reaccionan con hidrógeno para dar los correspondientes monohidruro-carboxilatos (Esquema 7).^{72a,72b} Esta etapa implica una activación heterolítica de la molécula de H_2 , que genera un derivado de rutenio de tipo monohidruro (**B** o **B'**) y libera una molécula de ácido carboxílico. Esta etapa es reversible y la reacción con una molécula de ácido origina de nuevo un bis-carboxilato.

Estas reacciones explican el intercambio entre deuterio y los protones carboxílicos que también caracterizan a este sistema. La inserción posterior de la olefina en el enlace Ru-H conduce al metalaciclo (**C**). A bajas presiones de H_2 , en disolventes no próticos, la protonación de este derivado por el sustrato genera el bis-carboxilato **D**. La reacción posterior con H_2 , libera el producto de la hidrogenación y regenera el monohidruro **B**. En el caso de reacciones bajo una presión elevada de H_2 , se ha observado que la ruptura del enlace Ru-alquilo puede producirse mediante una hidrogenólisis que genera el hidruro-carboxilato (**E**).^{55,77}

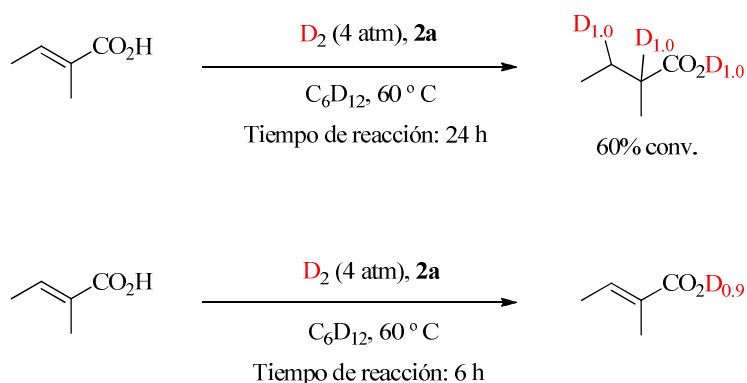


Esquema 7

En consideración a esta propuesta mecanística, cabe esperar que el átomo de hidrógeno que se adiciona al carbono olefínico en la posición α provenga de la molécula de H_2 , mediante la formación de la especie monohidruro **B**, mientras que el

que se adiciona al carbono β debe provenir, a bajas presiones de H_2 , de una protonación por una molécula de sustrato.^{72a, 77a, 77b}

Con la finalidad de aportar información complementaria sobre el mecanismo de las reacciones mediadas por los complejos **2**, se ha investigado la reducción de **5a** con D_2 (4 atm) catalizada por el derivado **2a** (S/C = 100) en C_6D_{12} a 60 °C. A las 24 h de reacción, se observa una conversión del 60%. El análisis del producto mediante RMN de 1H muestra la deuteración completa del grupo carboxílico y de los carbonos de las posiciones α y β (Esquema 8). Este resultado no permite discernir entre la existencia de un mecanismo monohidruro o uno de tipo dihidruro en el que tenga lugar una activación homolítica de la molécula de H_2 . En un experimento paralelo, en el que se ha analizado la mezcla de reacción a las 6 h, no se observa la formación del producto hidrogenado, aunque el grupo carboxílico del sustrato se encuentra deuterado en un 99%, de acuerdo con la existencia de un intercambio H/D relativamente rápido entre el protón ácido del sustrato y el D_2 , que debe estar mediado por el catalizador. Este tipo de intercambios H/D ha sido previamente observado en reacciones llevadas a cabo en disolventes no próticos.^{72a,79} Por tanto, aunque la hidrogenólisis de un intermedio de tipo **C** no puede en principio descartarse, la deuteración de la posición β , en consideración a los antecedentes bibliográficos, puede atribuirse razonablemente a la protonación por el ácido $MeCH=C(Me)CO_2D$.⁷⁸ Por su parte, la deuteración de la posición α debe corresponder a la inserción de la olefina en el enlace Ru-D, de modo similar al observado en los complejos con ligandos difosfina.



Esquema 8

Con objeto de aportar información complementaria sobre las especies que participan en el ciclo catalítico, se ha realizado un seguimiento mediante espectroscopía de RMN de la hidrogenación de **5a** (4 equiv) con el complejo **2j** en C_6D_{12} a 60 °C bajo 2 atm de hidrógeno. A las 14 h de reacción, se observa en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ las señales correspondientes a los complejos **2j** y **4j**, en una proporción aproximada 1:1, mientras que en el espectro de RMN de ^1H no se observan señales atribuibles a complejos de tipo hidruro. Durante el progreso de la reacción, se produce la desaparición gradual en el espectro de RMN de ^1H de las resonancias debidas al ácido **5a**, y la aparición de las señales esperadas para el producto de la hidrogenación **6a** (2-metilbutanoico). Por otra parte, en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ las señales correspondientes al alil-complejo **2j** desaparecen, y se observan nuevas señales solapadas centradas en torno a 148.0 y 58.5 ppm. Estos valores de desplazamiento químico son muy similares a los encontrados para el derivado bis-tigolato **4j**, por lo que se han atribuido a la existencia de especies de tipo carboxilato de formulación $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CC}(\text{Me})=\text{CHMe})_n(\text{O}_2\text{CCH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Me})_{2-n}(\mathbf{1j})]$ ($n = 0, 1$).^{72a} Finalmente, la

mezcla de reacción evoluciona a una especie mayoritaria caracterizada en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ por dos dobletes centrados a 160.2 y 68.7 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 87$ Hz), que se han atribuido al derivado $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{C}(\text{Me})\text{CHCH}_2\text{Me})_2(\mathbf{1j})]$, que posee dos ligandos 2-metilbutanoato coordinados. Estos resultados estarían de acuerdo con una inserción lenta de la olefina en el enlace Ru-H, mientras que la adición de hidrógeno y la protonólisis serían procesos más rápidos. Además, este experimento, como se ha mencionado anteriormente, pone en evidencia que la protonación de los alilos de los derivados **2** es un proceso relativamente lento.

Finalmente, se ha realizado un seguimiento de la hidrogenación del ácido (*E*)-2-metil-2-pentenoico (**5b**) con el complejo **2g** (S/C = 100), y en particular del exceso enantiomérico. Los resultados se encuentran representados en la gráfica de la Figura 8, y muestran que al final de la reacción el exceso enantiomérico del producto es algo inferior al observado a conversiones menores. El efecto es, no obstante, pequeño y no se ha analizado en mayor profundidad. Es interesante comentar que, además de la posible descomposición parcial del catalizador en las etapas finales de la reacción similar a la descrita en alcoholes, una explicación alternativa implica a especies de formulación $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CC}(\text{Me})=\text{CHMe})(\text{O}_2\text{CCH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{Me})(\text{P-OP})]$, que poseen, además del ligando fosfina-fosfito, un ligando carboxilato quiral que puede interferir con el ligando P-OP en la inducción quiral.⁷⁹

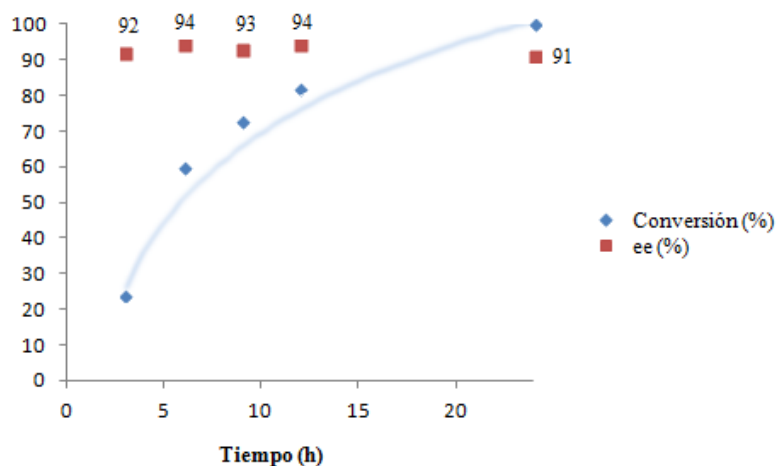
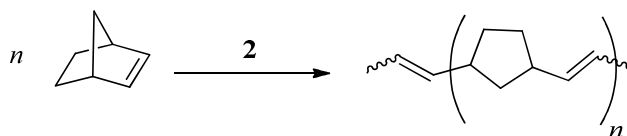


Figura 8. Seguimiento de la conversión y la enantioselectividad de la hidrogenación de **5b** con el complejo **2g** en hexano (60 °C, 4 atm de H₂, S/C = 100).

1.2.4.- Aplicación de los complejos [Ru(η^3 -2-MeC₃H₄)₂(P-OP)] en reacciones de polimerización mediante metátesis de apertura de anillo (ROMP)

En consideración a los precedentes de la utilización de complejos de formulación [Ru(η^3 -2-MeC₃H₄)₂(P-P)] en la polimerización de olefinas cíclicas mediante reacciones de metátesis de apertura de anillo (ROMP),^{40,41} se ha considerado oportuno estudiar la aplicación de los complejos **2** en la polimerización del 2-norborneno (Esquema 9).



Esquema 9

En CH_2Cl_2 a $40\text{ }^\circ\text{C}$, los complejos **2** conducen a especies activas en la polimerización del 2-norborneno (Tabla 10), aunque las cantidades de producto obtenido en general son bajas, con excepción de la reacción catalizada por **2g**. La comparación de la actividad catalítica proporcionada por los complejos **2** indica que los derivados basados en ligandos P-OP con sustituyentes alquílicos en el grupo fosfino y con fragmentos fosfito poco voluminosos proporcionan los catalizadores más activos.

Tabla 10. Reacciones de polimerización del 2-norborneno con los complejos **2**.^a

Entrada	Complejo	Rendimiento (%)	<i>trans</i> (%) ^b	M_n	PDI ^c	% iniciación ^d
1	2a	6	79	36900	2.3	1
2	2c	24	70	8300	3.3	27
3	2f	18	67	16200	3.6	10
4 ^e	2g	74	78	4800 ^f	2.8 ^f	n.d.
5	2j	4	79	41600	1.4	0.9
6	2h	10	70	6400	4.2	15

^a Reacciones llevadas a cabo a $40\text{ }^\circ\text{C}$ en CH_2Cl_2 durante 24 h, salvo que se indique lo contrario. $[\text{S}] = 0.35\text{ M}$, relación S/C=100. ^b Porcentaje de enlaces olefínicos con geometría *trans* en el polímero. ^c Índice de polidispersidad: $\text{PDI} = M_w/M_n$. ^d Porcentaje (%) de complejo de Ru que inicia la propagación de la cadena. ^e El tiempo de reacción es de 7 h. ^f Valores de la fracción soluble de polímero en CHCl_3 .

Los productos se han caracterizado mediante técnicas espectroscópicas, y los resultados obtenidos están de acuerdo con polímeros generados por reacciones de metátesis del enlace olefínico.⁸⁰ Así, en los espectros de IR de los polímeros se observan la presencia de bandas intensas a 1713 y 1620 cm^{-1} , asignables a la vibración de los enlaces C=C, y otra más débil a 970 cm^{-1} , debida a la deformación fuera del plano del enlace =C-H (*trans*). Por otra parte, el espectro de RMN de ^1H muestra

señales a 5.20 y 5.34 ppm originadas por los protones olefínicos *cis* y *trans*, respectivamente (Figura 9). A partir de estas señales, por tanto, ha sido posible analizar la proporción de enlaces C=C con geometría *cis* y *trans* en los polímeros. Los valores encontrados para este parámetro varían entre un 67% de enlaces con configuración *trans*, correspondiente al producto obtenido con el precursor **2f**, y un 79% de los polímeros generados por los complejos **2a** y **2j**.

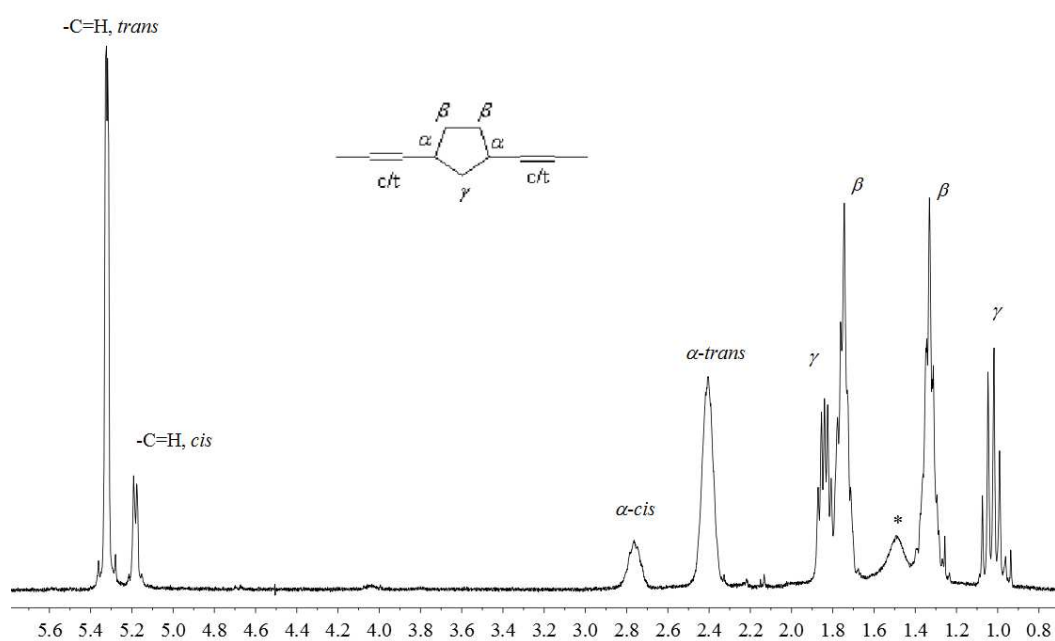


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del polímero obtenido con el complejo **2g**.

* Señal correspondiente al H₂O

Asimismo, se ha estudiado la distribución de los enlaces C=C *cis* y *trans* en la cadena mediante el análisis de las diadas del material polimérico resultante de la reacción catalizada por **2g**, a partir del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ correspondiente (Figura 10).^{80b,81} Este análisis muestra valores de $r_c = 0.33$, $r_t = 3.48$ y $r_c r_t = 1.15$, de acuerdo con una distribución prácticamente aleatoria de los enlaces C=C *cis* en el polímero.¹

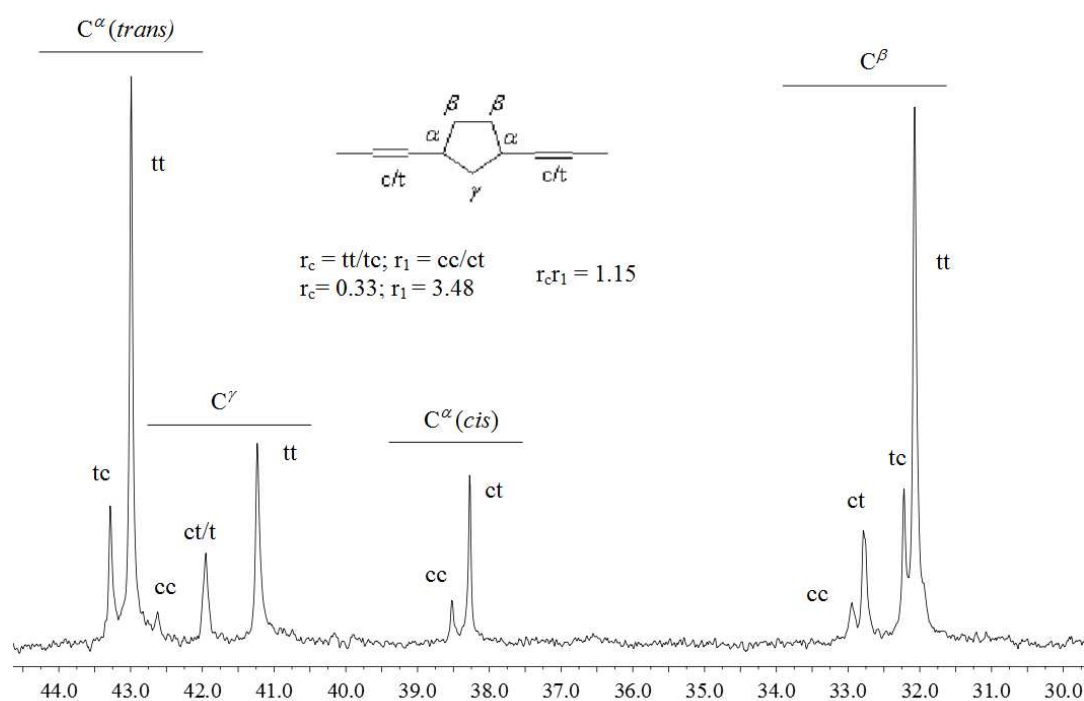


Figura 10. Región (30-45 ppm) del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) del polímero obtenido con **2g**.

¹ Los valores de r_c y r_t se calculan a partir de las expresiones $r_c = \text{tt}/\text{tc}$ y $r_t = \text{cc}/\text{ct}$, donde tt representa el número de diadas *trans/trans*, tc el de las diadas *trans/cis*, etc. El valor de $r_c r_t$ muestra como se distribuyen los enlaces olefínicos *cis* y *trans* en la cadena del polímero. Para un valor de $r_c r_t = 1$, los enlaces olefínicos *cis* y *trans* aparecen distribuidos de manera aleatoria en el polímero, mientras que si $r_c r_t > 1$, la distribución de estos enlaces se da en forma de bloques.

Los pesos moleculares promedio en número (M_n) de los polímeros muestran diferencias significativas dependiendo de la naturaleza del ligando fosfina-fosfito, y en general son menores a los obtenidos con los precursores de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-P})]$ ($\text{P-P} = \text{Cy}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PCy}_2$, $n = 1\text{-}3$) ($M_n = 210000\text{-}381000$).⁴⁰ Asimismo, los valores de polidispersidad (PDI) encontrados para los polímeros indican distribuciones de pesos moleculares relativamente amplias.^{62b,82} Considerando los valores de M_n y la relación S/C, se ha calculado que de la cantidad de precursor catalítico empleado únicamente entre el 1 y el 27%, según el catalizador, inicia la polimerización.^{II} En consecuencia, la velocidad de propagación de la cadena debe ser mucho mayor que la de iniciación, lo que está de acuerdo con los amplios valores de PDI encontrados.

Por último, se ha realizado un seguimiento mediante RMN de ^1H de la reacción de polimerización del 2-norborneno catalizada por el precursor **2g** en CD_2Cl_2 (S/C = 10). Durante este seguimiento, se observa la desaparición progresiva de las señales correspondientes al monómero y la aparición consiguiente de las del polinorborneno. Sin embargo, la proporción de las señales del complejo **2g** permanece prácticamente constante, sin que se hayan observado señales atribuibles a la presencia de especies de tipo alquilideno. Estas especies aparecen a valores de desplazamiento químico elevados, normalmente superiores a 15 ppm,^{62b,82} por lo que se detectan con facilidad. En consecuencia, la concentración de estas especies en el medio de reacción debe

^{II} La cantidad de especie activa (%) que inicia la propagación de la cadena puede calcularse a partir de la expresión: $100 \times M_n(\text{teórico})/M_n(\text{obtenido})$, donde $M_n(\text{teórico})$ corresponde al valor esperado de M_n si todas las moléculas del precursor catalítico dieran lugar a la iniciación de una cadena ($M_n(\text{teórico}) = [\text{monómero}]/[\text{Ru}] \times M_w(\text{monómero}) \times \text{conversión}(\%)/100$).

encontrase por debajo del límite de detección de la técnica, y por tanto, sólo una pequeña parte del alil-complejo de partida debe ser responsable de la catálisis. Estos resultados muestran claramente la importancia de utilizar precursores catalíticos estructuralmente más semejantes a la especie activa para obtener catalizadores activos y que permitan un mayor control sobre las propiedades del polímero, así como el interés que podría tener el empleo de aditivos que faciliten la activación de los precursores **2**.⁵⁸

1.3.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

1.3.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

1.3.1.- Consideraciones generales

Todos los procedimientos y manipulación de los compuestos incluidos en esta memoria se han realizado en atmósfera de argón o nitrógeno, mediante la utilización de técnicas convencionales de Schlenk⁸³ o en el interior de una cámara seca. Los disolventes utilizados se han purificado mediante el tratamiento con un agente desecante adecuado,⁸⁴ y posteriormente se han destilado bajo atmósfera de nitrógeno antes de su uso.

Los ligandos fosfina-fosfito (P-OP, **1**) se han preparado siguiendo procedimientos sintéticos previamente desarrollados en nuestro laboratorio.^{70a,85} La síntesis de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ (P-OP = **1a-1j**) se ha llevado a cabo mediante reacción del precursor de rutenio $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})]$ y el ligando fosfina-fosfito correspondiente, haciendo uso de un procedimiento previamente desarrollado en nuestro grupo de investigación.⁴ El derivado $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})]$ se ha sintetizado mediante el método descrito por Powell y Shaw.⁸⁶

Los espectros de RMN se han registrado en espectrómetros Bruker de los modelos DPX-300, DRX-400 y DRX-500. Los desplazamientos químicos (δ) en los experimentos de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se han determinado con respecto al tetrametilsilano, usando las señales de resonancia de ^1H y ^{13}C del disolvente empleado en cada caso como referencia interna, mientras que en los espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ha empleado el H_3PO_4 (85%) como referencia externa. Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro Bruker modelo Vector 22. Los espectros de masas (ESI, ionización

mediante electrospray) se han registrado en un equipo Bruker 6000, en el Servicio de Masas del Instituto de Investigaciones Químicas. Los valores de exceso enantiomérico se han determinado con un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard modelo 6890, equipados con las columnas quirales apropiadas. Los análisis elementales han sido realizados por el Servicio de Microanálisis del Instituto de Investigaciones Químicas, y los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se han registrado en el Servicio de Espectrometría de Masas del Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla (C.I.T.I.U.S.). La determinación de los pesos moleculares promedio en número (M_n) y el índice de polidispersidad (PDI) de los polímeros ha sido llevada a cabo utilizando patrones de poliestireno mediante cromatografía de permeación en gel (GPC) por el Dr. Manuel Mancera en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, utilizando un aparato equipado con un detector de índice de refracción Waters 2414 y dos columnas Styragel HR (7.8 x 300 mm) en serie, termostalizadas a 60 °C, usando CHCl_3 como fase móvil. Los estudios de difracción de rayos X han sido realizados por el Dr. Eleuterio Álvarez, perteneciente al Instituto de Investigaciones Químicas.

1.3.2.- Síntesis de los complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$

$[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\mathbf{1d})]$ (**2d**)

Una disolución de $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{COD})]$ (0.046 g, 0.13 mmol) y **1d** (0.094 g, 0.13 mmol) en hexano (3 mL) se calienta a reflujo durante 5 h. La mezcla resultante se enfría a 0° C, y el precipitado resultante se filtra y se lava con hexano frío (2 × 2 mL). El complejo **1d** se aísla como un sólido blanco (0.069 g, 57%), que corresponde a la mezcla de dos diastereoisómeros en proporción 4:1 (CD_2Cl_2). Debido a la baja proporción del diastereoisómero minoritario, solo se han asignado las señales correspondientes al isómero mayoritario.

$^1\text{H RMN}$ (C_6D_6 , 500 MHz): δ 1.26 (m, 2H, 2 MeC(CHH)₂), 1.27 (s, 9H, CMe₃), 1.55 (s, 3H, Ar-Me), 1.59 (s, 9H, CMe₃), 1.63 (s, 3H, Ar-Me), 1.74 (m, 2H, 2 MeC(CHH)₂), 1.89 (m, 4H, MeC(CHH)₂ + MeC(CH₂)₂), 1.93 (s, 6H, 2 PAr-Me), 2.05 (s, 3H, Ar-Me), 2.09 (s, 3H, Ar-Me), 2.11 (s, 6H, 2 PAr-Me), 2.14 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 2.22 (s, 3H, MeC(CH₂)₂), 2.91 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 3.44 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 6.67 (s, 1H, H arom), 6.75 (m, 3H, 3 H arom), 6.81 (s, 1H, H arom), 6.88 (m, 1H, H arom), 6.97 (m, 1H, H arom), 7.11 (s, 1H, H arom), 7.17 (m, 1H, H arom), 7.37 (s, 1H, H arom), 7.60 (d, $^3J_{\text{HP}} = 9.3$ Hz, 2H, 2 H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz): mayoritario: δ 41.3 (d, P-C), 168.5 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 40$ Hz); minoritario: δ 39.4 (d, P-C), 154.3 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 47$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 202 MHz): δ 15.9 (Ar-Me), 16.3 (Ar-Me), 19.5 (Ar-Me), 20.2 (Ar-Me), 21.0 (2 PAr-Me), 21.2 (2 PAr-Me), 25.3 (MeC(CH₂)₂), 26.2 (MeC(CH₂)₂), 31.6 (CMe₃), 32.3 (CMe₃), 34.9 (CMe₃), 35.9 (CMe₃), 36.9 (MeC(CH₂)₂), 38.9 (dd, $J_{\text{CP}} = 21$ Hz, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, MeC(CH₂)₂), 44.5 (MeC(CH₂)₂), 46.0 (dd, $J_{\text{CP}} = 46$ Hz, $J_{\text{CP}} = 4$ Hz, MeC(CH₂)₂), 98.0 (MeC(CH₂)₂), 101.0 (MeC(CH₂)₂), 124.1 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, CH arom), 124.6 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, CH arom), 128.3 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.9 (C_q arom), 129.8 (CH arom), 130.0 (CH arom), 130.1 (2 CH arom), 130.2 (CH arom), 130.3 (CH arom), 130.7 (C_q arom), 131.3 (dd, $J_{\text{CP}} = 43$ Hz, $J_{\text{CP}} = 9$ Hz, C_q arom), 131.7 (C_q arom), 131.8 (d, $J_{\text{CP}} = 46$ Hz, C_q arom), 133.6 (d, $J_{\text{CP}} = 41$ Hz, C_q arom), 134.4 (C_q arom), 134.6 (C_q arom), 134.8 (m, 2 C_q arom), 135.7 (CH arom), 135.8 (CH arom), 136.9 (C_q arom), 137.0 (C_q arom), 137.0 (C_q arom), 137.1 (C_q arom), 137.7 (C_q arom), 147.3 (d, $J_{\text{CP}} = 8$ Hz, C_q arom), 147.4 (d, $J_{\text{CP}} = 15$ Hz, C_q arom), 155.4 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, THF): $\text{C}_{54}\text{H}_{68}\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$: $m/z = 928$ ($[\text{M}]^+$, 100). Fragmentación del ión $m/z = 928$: 818 ($[\text{M}-2\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 100).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{68}\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$ (%): C, 69.9; H, 7.4. Obtenido: C, 69.7; H, 7.7.

[Ru(η^3 -2-MeC₃H₄)₂(1i**)] (**2i**)**

El complejo **2i** se sintetiza de manera análoga al derivado **2d**, aislándose como una mezcla de dos diastereoisómeros en relación 16:1 (CD₂Cl₂). Sólido blanco (0.070 g, 50%). Debido a la baja proporción del isómero minoritario, sólo se han asignado las señales correspondientes al mayoritario.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.75 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 0.98 (m, 4H, CHMe₂ + MeC(CHH)₂), 1.12 (dd, ³J_{HP} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CHMe₂), 1.17 (dd, ³J_{HP} = 13.8 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, CHMe₂), 1.19 (m, 1H, MeC(CHH)₂), 1.34 (m, 5H, CHMe₂ + 2 MeC(CHH)₂), 1.61 (dd, ³J_{HP} = 13.5 Hz, ³J_{HP} = 9.7 Hz, 1H, MeC(CHH)₂), 1.85 (s, 3H, MeC(CH₂)₂), 2.04 (s, 3H, MeC(CH₂)₂), 2.05 (m, 1H, CHMe₂), 2.71 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 2.89 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 2.98 (m, 1H, CHMe₂), 6.85 (m, 1H, H arom), 7.14 (d, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 1H, H arom), 7.26 (m, 5H, 5 H arom), 7.43 (m, 4H, 4 H arom), 7.65 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H arom), 7.98 (m, 4H, 4 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): mayoritario: δ 37.7 (sa, P-C), 180.2 (da, P-O, J_{PP} = 47 Hz); minoritario: δ 42.9 (sa, P-C), 180.2 (señal solapada, P-O).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 101 MHz): δ 17.2 (d, J_{CP} = 4 Hz, CHMe₂), 19.1 (CHMe₂), 20.2 (d, J_{CP} = 3 Hz, CHMe₂), 20.7 (d, J_{CP} = 3 Hz, CHMe₂), 22.3 (d, J_{CP} = 15 Hz, CHMe₂), 25.7 (MeC(CH₂)₂), 26.1 (MeC(CH₂)₂), 28.3 (d, J_{CP} = 22 Hz, CHMe₂), 35.6 (MeC(CH₂)₂), 38.5 (d, J_{CP} = 3 Hz, MeC(CH₂)₂), 43.1 (dd, J_{CP} = 26 Hz, J_{CP} = 5 Hz, MeC(CH₂)₂), 43.2 (dd, J_{CP} = 46 Hz, J_{CP} = 4 Hz, MeC(CH₂)₂), 98.9 (MeC(CH₂)₂), 99.1 (MeC(CH₂)₂), 122.6 (C_q arom), 122.9 (CH arom), 123.3 (2 CH arom), 123.7 (CH

arom), 125.1 (CH arom), 125.2 (CH arom), 126.2 (CH arom), 126.4 (CH arom), 127.1 (CH arom), 127.2 (CH arom), 128.5 (CH arom), 128.6 (CH arom), 129.6 (CH arom), 129.7 (CH arom), 130.4 (CH arom), 130.6 (CH arom), 131.4 (C_q arom), 131.5 (2 C_q arom), 133.0 (2 C_q arom), 133.2 (C_q arom), 149.0 (d, $J_{CP} = 5$ Hz, C_q arom), 150.1 (d, $J_{CP} = 14$ Hz, C_q arom), 157.0 (d, $J_{CP} = 10$ Hz, C_q arom).

Análisis elemental: Calculado para C₄₀H₄₄O₃P₂Ru (%): C, 65.3; H, 6.0. Obtenido: C, 65.2; H, 6.0.

1.3.3.- Síntesis del complejo [Ru(κ^2 -O,Cl-OC₆Cl₅)(η^3 -2-MeC₃H₄)₂](**3j**)

Una disolución del complejo [Ru(η^3 -2-MeC₃H₄)₂](**1j**) (0.078 g, 0.08 mmol) y pentaclorofenol (0.044 g, 0.17 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se agita durante 5 h. La mezcla resultante se lleva a sequedad, y el sólido obtenido se recristaliza a -20 °C de hexano. El derivado **3j** se obtiene como un sólido de color amarillo (0.039 g, 41%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.92 (s, 9H, CMe₃), 1.36 (s, 9H, CMe₃), 1.38 (s, 9H, CMe₃), 1.56 (s, 9H, CMe₃), 2.00 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 2.11 (sa, 3H, MeC(CH₂)₂), 2.30 (s, 1H, MeC(CHH)₂), 2.70 (sa, 1H, MeC(CHH)₂), 3.98 (s, 1H, MeC(CHH)₂), 5.93 (sa, 1H, H arom), 6.90 (s, 3H, 3 H arom), 7.02 (s, 3H, 3 H arom), 7.12 (m, 2H, 2 H arom), 7.20 (m, 2H, 2 H arom), 7.28 (d, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H arom), 7.48 (d, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H arom), 7.52 (s, 3H, 3 H arom), 8.15 (sa, 1H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 16.9 (d, P-C), 133.6 (d, P-O, J_{PP} = 71 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 25.4 (MeC(CH₂)₂), 31.3 (CMe₃), 31.6 (CMe₃), 31.7 (CMe₃), 31.8 (CMe₃), 35.0 (2 CMe₃), 35.6 (CMe₃), 36.1 (CMe₃), 42.5 (MeC(CH₂)₂), 74.0 (d, J_{CP} = 22 Hz, MeC(CH₂)₂), 114.1 (MeC(CH₂)₂), 120.1 (C_q arom), 121.8 (CH arom), 122.6 (d, J_{CP} = 4 Hz, C_q arom), 124.1 (CH arom), 124.7 (C_q arom), 125.1 (CH arom), 125.2 (CH arom), 127.3 (d, J_{CP} = 9 Hz, 2 CH arom), 127.9 (CH arom), 128.1 (d, J_{CP} = 9 Hz, 2 CH arom), 128.3 (C_q arom), 128.6 (CH arom), 129.4 (C_q arom), 129.5 (CH arom), 130.3 (CH arom), 131.0 (C_q arom), 131.9 (C_q arom), 132.2 (C_q arom), 132.6 (d, J_{CP} = 9 Hz, 2 CH arom), 133.0 (CH arom), 134.3 (C_q arom), 134.6 (C_q arom), 134.8 (d, J_{CP} = 10 Hz, 2 CH arom), 136.1 (CH arom), 138.8 (C_q arom), 139.4 (d,

$J_{CP} = 5$ Hz, C_q arom), 146.3 (C_q arom), 147.1 (C_q arom), 147.5 (d, $J_{CP} = 18$ Hz, C_q arom), 148.1 (d, $J_{CP} = 16$ Hz, C_q arom), 157.9 (C_q arom), 159.9 (C_q arom).

Análisis elemental: Calculado para $C_{56}H_{61}P_2O_4Cl_5Ru$: C, 59.1, H, 5.4. Obtenido: C, 59.0; H, 5.7.

1.3.4.- Síntesis de los complejos $[\text{Ru}(\eta^2\text{-O}_2\text{CC}(\text{Me})=\text{CHMe})_2(\text{P-OP})]$

$[\text{Ru}(\eta^2\text{-O}_2\text{CC}(\text{Me})=\text{CHMe})_2(\mathbf{1a})]$ (**4a**)

Una disolución de $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\mathbf{1a})]$ (0.056 g, 0.067 mmol) y ácido tíglico (**5a**) (0.013 g, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se calienta a 50 °C durante 70 h. El disolvente se evapora a presión reducida, y el residuo obtenido se recristaliza de hexano. El compuesto **4a** se aísla como una mezcla de dos diastereoisómeros en relación 6:1 (CD_2Cl_2). Sólido de color amarillo (0.054 g, 84%). Debido a la baja proporción del isómero minoritario, solo se han asignado las señales correspondientes al mayoritario.

$^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 300 MHz): δ 0.81 (s, 9H, CMe_3), 1.28 (s, 9H, CMe_3), 1.39 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CO}_2)=$), 1.49 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{CO}_2)=$), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}=\$), 1.62 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}=\$), 1.69 (s, 3H, Ar-Me), 1.79 (s, 3H, Ar-Me), 2.24 (s, 6H, 2 Ar-Me), 6.34 (sa, 2H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}=\$), 6.91 (m, 1H, H arom), 7.04 (m, 3H, 3 H arom), 7.16 (m, 3H, 3 H arom), 7.28 (m, 3H, 3H arom), 7.43 (m, 4H, 4 H arom), 7.59 (m, 2H, 2 H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz): mayoritario: δ 49.9 (P-C), 143.0 (P-O, $J_{\text{PP}} = 79$ Hz); minoritario: δ 51.5 (P-C), 145.4 (P-O, $J_{\text{PP}} = 77$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 125 MHz): δ 10.7 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{CO}_2)=$), 10.9 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{CO}_2)=$), 14.1 ($\text{CH}_3\text{CH}=\$), 14.2 ($\text{CH}_3\text{CH}=\$), 16.6 (Ar-Me), 16.8 (Ar-Me), 20.4 (Ar-Me), 20.6 (Ar-Me), 30.8 (CMe_3), 32.5 (CMe_3), 34.6 (CMe_3), 36.2 (CMe_3), 122.4 (CH arom), 123.7 (CH arom), 128.1 (CH arom), 128.3 (d, $J_{\text{CP}} = 9$ Hz, 2 CH arom), 128.7 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, 2 CH arom), 129.9 (CH arom), 130.4 (CH arom), 130.9 (CH arom), 132.0 (C_q), 132.4 (2 C_q arom), 132.7 (2 C_q arom), 133.5 ($\text{CH}_3\text{CH}=\$), 133.7 (3 CH arom), 134.4 ($\text{CH}_3\text{CH}=\$),

135.0 (3 CH arom), 135.2 (C_q), 137.9 (C_q), 138.9 (C_q), 139.7 (C_q), 145.3 (C_q), 147.7 (d, $J_{CP} = 16$ Hz, C_q), 157.3 (C_q), 185.7 (CO₂), 186.1 (CO₂). Debido a la complejidad de la zona aromática, no se han podido asignar las señales correspondientes a cuatro de los carbonos cuaternarios del complejo.

HRMS (FAB): m/z 960.2858, [M]⁺ (masa exacta calculada para C₅₂H₆₀O₇P₂Ru: 960.2395).

[Ru(η^2 -O₂CC(Me)=CHMe)₂(1j**)] (**4j**)**

Una disolución de [Ru(η^3 -2-MeC₃H₄)₂(**1j**)] (0.085 g, 0.09 mmol) y ácido tíglico (**5a**) (0.018 g, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se calienta a 50 °C durante 24 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo obtenido se recristaliza de hexano. El complejo **4j** se aísla como un sólido de color amarillo (0.046 g, 49%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.85 (s, 9H, CMe₃), 1.30 (s, 9H, CMe₃), 1.36 (s, 9H, CMe₃), 1.43 (s, 9H, CMe₃), 1.52 (sa, 3H, CH₃C(CO₂)=), 1.68 (s, 3H, CH₃C(CO₂)=), 1.69 (s, 6H, 2 CH₃CH=), 6.11 (dd, ⁴J_{HP} = 7.9 Hz, ⁴J_{HP} = 4.9 Hz, 1H, H arom), 6.56 (ma, 1H, CH₃CH=), 6.73 (ma, 1H, CH₃CH=), 6.99 (m, 4H, 4 H arom), 7.15 (m, 3H, 3 H arom), 7.27 (m, 3H, 3 H arom), 7.45 (m, 4H, 4 H arom), 7.52 (m, 1H, H arom), 7.65 (m, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 51.1 (d, P-C), 143.9 (d, P-O, J_{PP} = 79 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 125 MHz): δ 11.1 (CH₃C(CO₂)=), 11.3 (CH₃C(CO₂)=), 14.1 (CH₃CH=), 14.2 (CH₃CH=), 30.3 (CMe₃), 30.9 (CMe₃), 31.8 (CMe₃), 31.9 (CMe₃), 35.0 (CMe₃), 35.2 (CMe₃), 35.5 (CMe₃), 36.4 (CMe₃), 120.8 (d, J_{CP} = 7 Hz, CH₃C(CO₂)=), 121.4 (d, J_{CP} = 7 Hz, CH₃C(CO₂)=), 122.4 (CH arom), 124.5 (2 CH arom), 124.8 (CH arom), 125.5 (CH arom), 127.0 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.8 (CH arom), 128.9 (2 CH arom), 129.7 (d, J_{CP} = 10 Hz, C_q arom), 129.9 (CH arom), 130.4 (2 C_q arom), 130.9 (2 C_q arom), 131.2 (CH arom), 132.5 (C_q arom), 132.6 (CH arom), 133.0 (C_q arom), 133.1 (CH arom), 133.4 (d, J_{CP} = 10 Hz, CH arom), 135.1 (CH₃CH=), 135.2 (2 CH arom), 136.1 (CH₃CH=), 140.3 (C_q arom), 140.8 (C_q arom), 146.5 (C_q arom), 151.1 (C_q arom), 156.4 (C_q arom), 186.0 (CO₂), 186.7 (CO₂).

Análisis elemental: Calculado para $C_{56}H_{70}O_7P_2Ru \cdot \frac{1}{2}C_6H_{14}$: C, 66.8; H, 7.3. Obtenido:
C, 67.0; H, 7.2.

1.3.5.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de ácidos carboxílicos α,β insaturados

En la cámara seca, un reactor de tipo Fischer-Porter (80 mL) se carga con una disolución del complejo $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ apropiado (2.5 μmol) y el ácido carboxílico (0.025 g, 0.25 mmol) en hexano (2.0 mL). El sistema se purga mediante tres ciclos de H_2 /vacío, se presuriza con 4 atm de H_2 y se calienta a 60 °C. Después de 24 h de agitación, el reactor se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se despresuriza. La mezcla de reacción se lleva a sequedad y la conversión se determina mediante RMN de ^1H . El exceso enantiomérico del producto se analiza mediante cromatografía de gases quiral, utilizando una columna capilar Chrompack CP-Cyclodex- β -236 M. Ácido 2-metilbutanoico: 95 °C (isotermo); 20.0 psi de He; $t_1(S) = 4.4$ min, $t_2(R) = 4.5$ min. Ácido 2-metilpentanoico: 95 °C (isotermo), 20.0 psi de He; $t_1(S) = 8.3$ min, $t_2(R) = 9.3$ min.

1.3.6.- Reacciones de polimerización mediante metátesis de apertura de anillo (ROMP) del 2-norborneno

Una disolución de 2-norborneno (0.050 g, 0.53 mmol) en CH_2Cl_2 se adiciona a una disolución en agitación del complejo $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ (5.3 μmol) apropiado en CH_2Cl_2 (0.75 mL). El vial se sumerge en un baño de aceite precalentado a 40 °C y se agita durante el tiempo requerido. La mezcla de reacción se trata con 2-3 mL de una disolución de etilviniléter en CHCl_3 (10% v/v), y se agita durante 2 h. La precipitación del polímero se lleva a cabo mediante la adición de MeOH (20 mL), y el

material obtenido se filtra, se lava con MeOH (10×3 mL) y se seca a vacío. La relación *cis/trans* de enlaces olefínicos del polímero se determina mediante RMN de ^1H ,⁸⁰ y el peso molecular promedio en número (M_n) y el índice de polidispersidad (PDI) mediante GPC en CHCl_3 , previa calibración con patrones de poliestireno.

1.4.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1.4.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

¹ *Ruthenium Catalysis and Fine Chemistry*, Bruneau, C., Dixneuf, P. H., Eds; Springer-Verlag: Heidelberg, **2004**.

² (a) Genêt, J. P., Chiral Ruthenium (II) Catalyst for Assymmetric Hydrogenation. En *Reductions in Organic Synthesis, Recent Advances and Practical Applications*, Abdel-Magid, A. F. *ACS Symposium Series*, Ed; American Chemical Society, 1996, Vol. 641, Cap. 2. Pags. 31-51. (b) Morris, R. H., en *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, de Vries, J. G. y Elsevier C. J. Eds; Wiley-VCH, 2007, Vol. 1, Cap. 3.2.

³ *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. Eds; Wiley-VCH, 2003.

⁴ (a) S. Vargas Rodríguez, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2008. (b) Vaquero, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; García-Garrido, S. E.; Álvarez, E.; Mancera, M.; Pizzano, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 3551

⁵ Genêt, J.P; Mallart, S.; Pinel, C.; Juge, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 43.

⁶ Cooke, M.; Goodfellow, R. J.; Green, M.; Parker, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1971**, 16.

⁷ Genêt, J .P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, S.; Mallart, S.; Pfister, S.; Caño de Andrade, M. C.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *4*, 665.

⁸ Dahlenburg, L.; Kühnlein, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1.

⁹ Genêt, J. P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Cailhol, N.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5343.

¹⁰ Genêt, J. P. ; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A.; *Tetrahedron: Asymmetry*. **1991**, *7*, 555

¹¹ (a) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703. (b) Dahlenburg, L.; Kühnlein, C. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 2785. (c) Tsutsumi, K.; Katayama, T.; Utsumi, N.; Murata, K.; Arai, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 625. (d) Cadierno, V.; Crochet, P.; Díez, J.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *Organometallics*. **2004**, *23*, 4836.

¹² (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2665.

¹³ Cadierno, V.; Díez, J.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J. *Organometallics*. **2005**, *24*, 311.

¹⁴ (a) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Méliet, C.; Motreux, A.; Rosair, G. M.; Welch, A. J. *New J. Chem.* **1997**, *21*, 1161. (b) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Méliet, C.; Motreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 11.

¹⁵ Werner, H.; Fries, G.; Weberndörfer, B. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *607*, 182.

¹⁶ Fries, G.; Ilg, K.; Pfeiffer, M; Stalke, D.; Werner, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 2597.

- ¹⁷ (a) T. Ohkuma y R. Noyori en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. y Yamamoto, H. Eds. Springer, 1999, Vol 1, Cap. 6.1. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, **1994**.
- ¹⁸ Fries, G.; Wolf, J.; Pfeiffer, M; Stalke, D.; Werner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 564.
- ¹⁹ (a) Busch, S; Leitner, W. *Chem. Comm.* **1999**, 2305. (b) Prechtel, M. H. G.; Ben-David, Y.; Giunta, D.; Busch, S.; Taniguchi, Y.; Wisniewski, W.; Görls, H.; Mynott, R. J.; Theyssen, N.; Milstein, D.; Leitner, W. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1539.
- ²⁰ (a) Scherl, P.; Kruckenberg, A.; Mader, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Organometallics* **2012**, *31*, 7024. (b) vom Stein, T.; Weigand, T.; Merkens, C.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 439.
- ²¹ Wesselbaum, S.; vom Stein, T.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7499.
- ²² Genêt, J. P.; Pinel, V.; Ratovelomanana-Vidal, V. ; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff; L.; Caño de Andrade, M. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte; J. A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1994**, *5*, 675.
- ²³ Appleby, I.; Boulton, L. T.; Cobley, C. J.; Hill, C.; Hughes, M. L.; de Koning, P. D.; Lennon, I. C.; Praquin, C.; Ramsden, J. A.; Samuel, H. J.; Willis, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1931.
- ²⁴ Bulliard, M.; Laboue, B.; Lastennet, J.; Roussiase, S. *Org. Proc. Res. Dev.* **2001**, *5*, 438.

- ²⁵ (a) Kuwano, R.; Kashiwabara, M.; Ohsumi, M.; Kusano, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 808. (b) Kuwano, R.; Kameyama, N.; Ikeda, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7312.
- ²⁶ (a) Goulioukina, N. S.; Dolgina, T. M.; Beletskaya, I. P.; Henry, J.-C.; Lavergne, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 319. (b) Henry, J.-C.; Lavergne, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Beletskaya, I. P.; Dolgina, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3473.
- ²⁷ Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2881.
- ²⁸ *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E.N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds; Springer: Berlin, 1999; Vol. 1, Cap. 5 y 6.
- ²⁹ (a) Gautier, I.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Savignac, P.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7721. (b) Genet, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908. (c) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 163. (d) Bertus, P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Hassine, B. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1369. (e) Mordant, C.; Dünkemann, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017. (f) Roche, C.; Labeeuw, O.; Haddad, M.; Ayad, T.; Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Phansavath, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3977. (g) Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Caño de Andrade, M. C.; Pfister, X.; Guerreiro, P.; Lenoir, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4801. (h) Genêt, J.-P.; Pfister, X.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C.; Laffite, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4559 (i) Bertus, P.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Touati, A. R.; Homri, T.; Hassine, B. B.

Tetrahedron: Asymmetry. **1999**, *40*, 3175 (j) Ratovelomanana-Vidal, V.; Girard, C.; Touati, R.; Tranchier, J. P.; Hassine, B. B.; Genêt, J-P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 261 (k) Tranchier, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Tong, S.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2951.

³⁰ Kadyrov, R.; Koenings, R. M.; Brinkmann, C.; Voigtlaender, D.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7556.

³¹ (a) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212. (b) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843. (c) Oki, H.; Oura, I.; Nakamura, T.; Ogata, K.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2185.

³² Dubrovina, N.V.; Taratov, V. I.; Monsees, A.; Kadyrov, R.; Fischer, C.; Börner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2739.

³³ Genêt, J-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Pinel, C. *Synlett* **1993**, 478.

³⁴ Doucet, H.; Parrain, J-L.; Santelli, M. *Synlett* **2000**, *6*, 871.

³⁵ (a) Doucet, H.; Höfer, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 850. (b) Doucet, H.; Martin-Vaca, B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7247. (c) Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Comm.* **1997**, 507 (d) Doucet, H.; Derrien, N.; Kabouche, Z.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *551*, 151. (e) Dixneuf, P. H.; Bruneau, C.; Dérien. *S. Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1065.

- ³⁶ (a) Goossen, L. J.; Rauhaus, J. E.; Deng, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042. (b) Goossen, L. J.; Salih, K. S. M.; Blanchot, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8492. (c) Arndt, M.; Salih, K. S. M.; Fromm, A.; Goossen, L. J.; Menges, F.; Niederschatteburg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7428. (d) Goossen, L. J.; Blanchot, M.; Salih, K. S. M.; Karch, R.; Rivas-Nass, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4497. (e) Goossen, L. J.; Blanchot, M.; Brinkmann, C.; Goossen, K.; Karch, R.; Rivas-Nass, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9506.
- ³⁷ Six, C.; Gabor, B.; Görls, H.; Mynott, R.; Philipps, R.; Leitner, W. *Organometallics* **1999**, *18*, 3316.
- ³⁸ Zhao, J.; Hartwing, J. F. *Organometallics* **2005**, *24*, 2441
- ³⁹ *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. Ed. Wiley-VCH, 2003; Vol. 3.
- ⁴⁰ Six, C.; Beck, K.; Wegner, A.; Leitner, W. *Organometallics* **2000**, *19*, 4639.
- ⁴¹ Castarlenas, R.; Fischmeister, C.; Dixneuf, P. H. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 215.
- ⁴² (a) Shen, T. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 470 (b) Boogers, J. A. F.; Felfer, U.; Kotthaus, M.; Lefort, L.; Steinbauer, G.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 585. (c) Bertram, L. S.; Black, D.; Briner, P. H.; Chatfield, R.; Cooke, A.; Fyfe, M. C. T.; Murray, P. J.; Naud, F.; Nawano, M.; Procter, M. J.; Rakipovski, G.; Rasamison, C. M.; Reynet, C.; Schofield, K. L.; Shah, V. K.; Spindler, F.; Taylor, A.; Turton, R.; Williams, G. M.; Wong-Kai-In, P.; Yasuda K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4340.

- ⁴³ Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
- ⁴⁴ (a) Mashima, K.; Kusano, K-H.; Ohta, T.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1208. (b) Mashima, K.; Kusano, K-H.; Sate, N.; Matsumura, Y-I.; Nozaki, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3064.
- ⁴⁵ Uemura, T.; Zhang, X.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Ohta, T.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5510.
- ⁴⁶ (a) Pai, C-C.; Lin, C-W.; Lin, C-C.; Chen, C-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11513. (b) Qiu, L.; Li, Y-M.; Kwong, F. Y.; Yu, W-Y.; Fan, Q-F.; Chan, A. S. C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 517
- ⁴⁷ Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicolo, F.; Trimarco, L.; Antognazza, P.; Cesarotti, E.; Demartin, F.; Pilati, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6244.
- ⁴⁸ Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolo, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043.
- ⁴⁹ Qiu, L.; Kwong, F. Y.; Wu, J.; Lam, W. H.; Chan, S.; Yu, W-Y.; Li, Y-M.; Guo, R.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5956
- ⁵⁰ Cramer, Y.; Foricher, J.; Scalone, M.; Schmid, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3617

- ⁵¹ (a) Cheng, Z.; Zhang, Q.; Xie, J-H.; Wang, L-X.; Zhou, Q-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1118 (b) Cheng, X.; Xie, J-H.; Lie, S.; Zhou, Q-L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1271.
- ⁵² Rieu, J.-P.; Boucherle, A.; Cousse, H.; Mouzin, G. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4095
- ⁵³ Maligres, P. E.; Krska, S. W.; Humphrey, G. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3147.
- ⁵⁴ Leseurre, L.; Püntener, K.; Genêt, J-P.; Scalone, M.; Michelet, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3269.
- ⁵⁵ Tellers, D. M.; McWilliams, J. C.; Humphrey, G.; Journet, M.; DiMichele, L.; Hinksmon, J.; McKeown, A. E.; Rosner, T.; Sun, Y.; Tillyer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 17063.
- ⁵⁶ Grasa, G. A.; Zanotti-Gerosa, A.; Ghosh, S.; Teleha, C. A.; Kinney, W. A.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5328.
- ⁵⁷ Michael R. Buchmeiser, en *Handbook of Ring-Opening Polymerization*. P. Dubois, O. Coulembier, J.-M. Raquez, Eds. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2009, Cap. 8.
- ⁵⁸ Bielawski, C.W.; Grubbs, R. H. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 1.
- ⁵⁹ (a) Slugovc, C. *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1283. (b) Leitgeb, A.; Wappel, J.; Slugovc, C. *Polymer* **2010**, *51*, 2927.
- ⁶⁰ (a) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749. (b) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543.

- ⁶¹ Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161.
- ⁶² (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039. (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100.
- ⁶³ Para ejemplos: (a) Lynn, D.M.; Kanaoka, S.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 784. (b) Maughon, B. R.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1997**, *30*, 3459. (c) Maughon, B. R.; Weck, M.; Mohr, B.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1997**, *30*, 257. (d) Weck, M.; Mohr, B.; Maughon, B. R.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1997**, *30*, 6430.
- ⁶⁴ (a) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **2001**, *20*, 5314 (b) Choi, T-L.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1743.
- ⁶⁵ Para ejemplos: (a) Xia, Y. ; Kornfield, J. A.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **2009**, *42*, 3761. (b) Camm, K. D.; Martinez Castro, N.; Liu, Y.; Czechura, P.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4168. (c) Rajaram, S.; Choi, T-L.; Rolandi, M.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9619.
- ⁶⁶ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- ⁶⁷ Diesendruck, C. E.; Tzur, E.; Lemcoff, N. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4185.
- ⁶⁸ Benjamin, K. K.; Fedorov, A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2040.
- ⁶⁹ *Handbook of Metathesis*. Grubbs, R. H. Ed; Wiley-VCH, **2003**, Vol. 1. Cap. 1.

⁷⁰ (a) Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611
(b) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*,
1821 (c) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Álvarez, E.; Pizzano, A.
Organometallics **2006**, *25*, 961 (d) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Bianchini, C.;
Oberhauser, W.; Peruzzini, M.; Pizzano, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 6428.

⁷¹ (a) Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Galindo, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A.
Organometallics **2009**, *28*, 547. (b) Buisman, G. J. H.; Martin, M. E.; Vos, E. J.;
Klootwijk, A.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry*
1995, *6*, 719.

⁷² (a) Ashby, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 589 (b) Ashby, M. T.;
Khan, M. A.; Halpern, J. *Organometallics* **1991**, *10*, 2011. (c) R. Noyori, *Asymmetric
Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1994. Cap 1.

⁷³ (a) Gilbert, J. D.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc.(A)*. **1969**, 1749. (b) Ohta, T.; Takaya,
H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566

⁷⁴ (a) Maligres, P. E.; Humphrey, G. R.; Marcoux, J-F.; Hillier, M. C.; Zhao, D. Krska,
S.; Grabowski, E. E. J. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 525. (b) Ager, D. J.; Babler,
S.; Froen, D. E.; Laneman, S. A.; Pantaleone, D. P.; Prakash, I.; Zhi, B. *Org. Process
Res. Dev.* **2003**, *7*, 369.

⁷⁵ (a) Werner, H.; Werner, R.; Gotzig, J. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *290*, 99. (b) Takao,
T.; Moyira, M.; Suzuki, H. *Organometallics* **2007**, *26*, 1349. (c) Rankin, M. A.; Schatte,
G.; McDonald, R.; Stradiotto, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 6286.

- ⁷⁶ Jessop, P. G.; Stanley, R. R.; Brown, R. A.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Ngo, T. T.; Pollet, P. *Green Chem.* **2003**, *5*, 123
- ⁷⁷ (a) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189. (b) Daley, C. J. A.; Wiles, J. A.; Bergens, S. H. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2760. (c) Chan, A. S. C.; Chen, C. C.; Yang, T. K.; Huang, J. H.; Lin, Y. C. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *234*, 95.
- ⁷⁸ Xiao, J.; Nefkens, S. C. A.; Jessop, P. G.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2813.
- ⁷⁹ Girard, C.; Genêt, J-P.; Bulliard, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2937
- ⁸⁰ (a) Brandolini, A. J.; Hills, D. D. *NMR Spectra of Polymers and Polymeric Additives*; CRC Press: Boca Raton, FL, 2000. (b) Hamilton, J. G. En *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vol. 3. Cap. 3.5, (c) Tsujino, T.; Saegusa, T.; Furukawa. *J. Makromol. Chem.* **1965**, *85*, 71.
- ⁸¹ (a) Bokaris, E. P.; Kosmas, M. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *192*, 263 (b) Ivin, K. J.; Laverty, D. T.; Rooney, J. J. *Makromol. Chem.*, **1977**, *178*, 1545.
- ⁸² Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903.
- ⁸³ Schriver, D. F.; Dredzon, M.A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2nd Edition; Wiley –Interscience, 1989.
- ⁸⁴ Perrin, D. D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition; Pergamon Press: Oxford, 1980.

⁸⁵ (a) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Comm.* **2005**, 628. (b) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2049. (c) Rubio, M.; Pizzano, A. *Molecules* **2010**, 15, 7732.

⁸⁶ Powell, J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. (A)*. **1968**, 159.

CAPITULO 2.

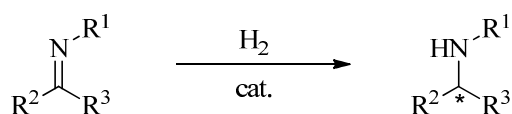
Síntesis, estructura y aplicación en reacciones de hidrogenación enantioselectiva de complejos de formulación $RuCl_2(P-OP)(N-N)$.

2.1.-INTRODUCCIÓN

2.1.-INTRODUCCIÓN

2.1.1.- Consideraciones generales

El desarrollo de nuevos procedimientos para la obtención de aminas quirales posee un interés considerable debido a la gran importancia que tienen para las industrias farmacéutica y agroquímica. En este contexto, la hidrogenación enantioselectiva de iminas constituye un procedimiento especialmente atractivo debido a su simplicidad (Esquema 1).¹ Sin embargo, a pesar de la considerable diversidad de catalizadores examinados en esta clase de transformaciones,² el grado de eficiencia y el rango de aplicación alcanzados en la hidrogenación de iminas son considerablemente menores que los que caracterizan a la reducción de otros sustratos insaturados como las olefinas y las cetonas. Así, el desarrollo de nuevos catalizadores que aúnen buenos niveles de actividad catalítica y enantioselectividad es un área de investigación de considerable importancia y actualidad.



Esquema 1

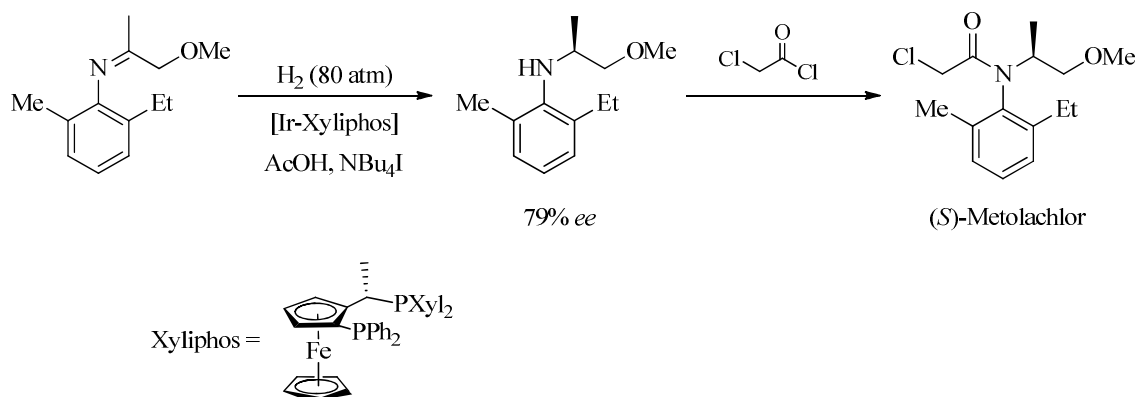
Los estudios que se recogen en el presente capítulo han estado fundamentalmente dirigidos al descubrimiento de nuevos complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ (P-OP = ligando fosfina-fosfito; N-N = ligando nitrogenado quelatante) apropiados para la hidrogenación de *N*-aril iminas. Con la finalidad de facilitar la valoración de los resultados obtenidos, en esta sección introductoria se comentarán en primer lugar los sistemas catalíticos más eficientes en la hidrogenación de diversos tipos de iminas. A continuación, se abordará la descripción de aspectos relativos a la síntesis y aplicación en catálisis enantioselectiva de los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ (P-P = ligando fosforado quelatante), que tienen una estrecha relación con el contenido de este Capítulo.

2.1.2.- Hidrogenación enantioselectiva de *N*-aril y *N*-alquil iminas

2.1.2.1.- Catalizadores basados en complejos de iridio

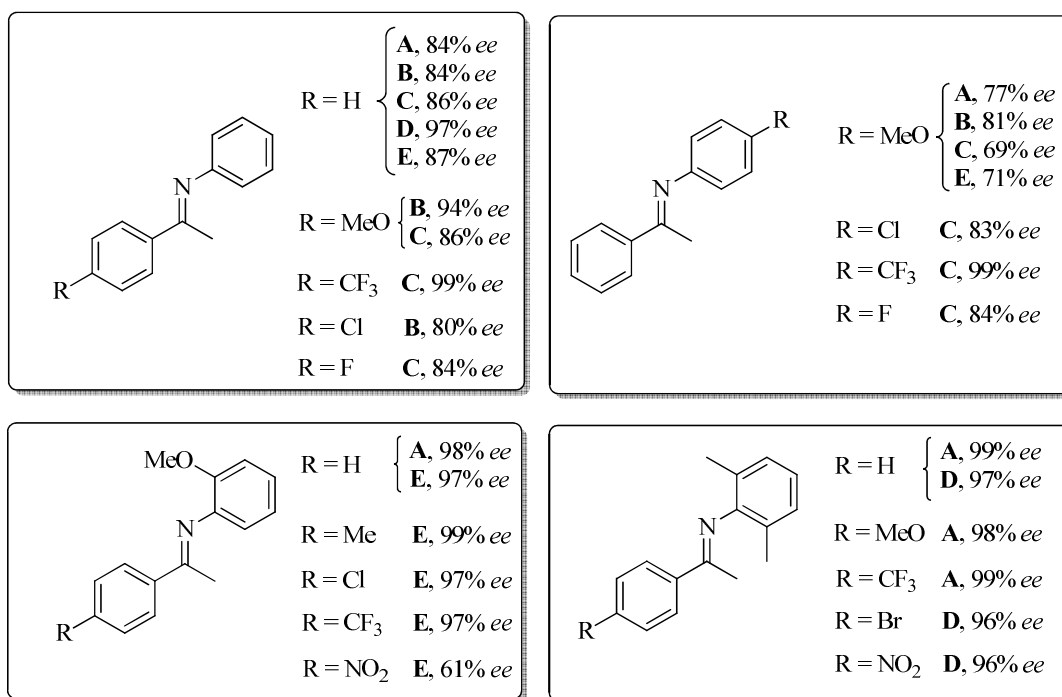
a) Catalizadores de iridio con ligandos difosfina

Los catalizadores de iridio que incorporan ligandos difosfina quirales han resultado ser hasta la fecha uno de los tipos de catalizadores más eficientes para la hidrogenación enantioselectiva de las *N*-aril iminas. Un ejemplo ilustrativo del interés de estas reacciones es la preparación industrial de una amina quiral precursora del herbicida (*S*)-Metolachlor (Esquema 2),³ que constituye hasta el momento la aplicación de mayor volumen entre las de las reacciones de hidrogenación enantioselectiva. En este proceso, la amina se obtiene con un nivel de enantioselectividad del 79% *ee*, que resulta suficiente para una aplicación agroquímica, mediante el empleo de un catalizador de iridio basado en una difosfina de la clase Josiphos.⁴ Además, este catalizador resulta muy activo y resistente a la desactivación, lo que permite completar la reacción con una carga de catalizador muy baja ($S/C = 10^6$). Un aspecto importante para la consecución de estos niveles de actividad catalítica reside en el empleo de ácido acético y NBu_4I como aditivos.⁵



Esquema 2

Estos resultados han constituido un hito en el área de la Catálisis Asimétrica, que ha motivado el estudio de una amplia diversidad de catalizadores basados en iridio y ligandos difosfina en la hidrogenación de diversas iminas. Los precursores catalíticos correspondientes suelen formarse *in situ* a partir del complejo dímico $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ y un ligando quiral fosforado, o alternativamente, pueden ser complejos de formulación $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{X}$ (COD = 1,5-ciclooctadieno, X = anión poco coordinante). Asimismo, además de la naturaleza del precursor de iridio, la utilización de aditivos como aminas, imidas y compuestos de yodo, ejerce una influencia importante tanto en la enantioselectividad como en la actividad catalítica de la reacción.⁶ En la Figura 1 se recogen algunos de los sistemas catalíticos de esta clase que han proporcionado elevados niveles de enantioselectividad.⁷



A: [IrCl(COD)]₂ + BINAPHANE
 aditivo: I₂
 S/C = 50, P(H₂) = 70 atm

B: [Ir(COD)(DDPPM)]PF₆
 S/C = 100, P(H₂) = 1 atm

C: [Ir(COD)(^tBu-BisP*)]BARF
 S/C = 200, P(H₂) = 1 atm

D: [IrCl(COD)]₂ + P-NP
 aditivo: KI
 S/C = 90, P(H₂) = 20 atm

E: [Ir(COD)₂]BARF + PiPHOS
 S/C = 50, P(H₂) = 1-5 atm

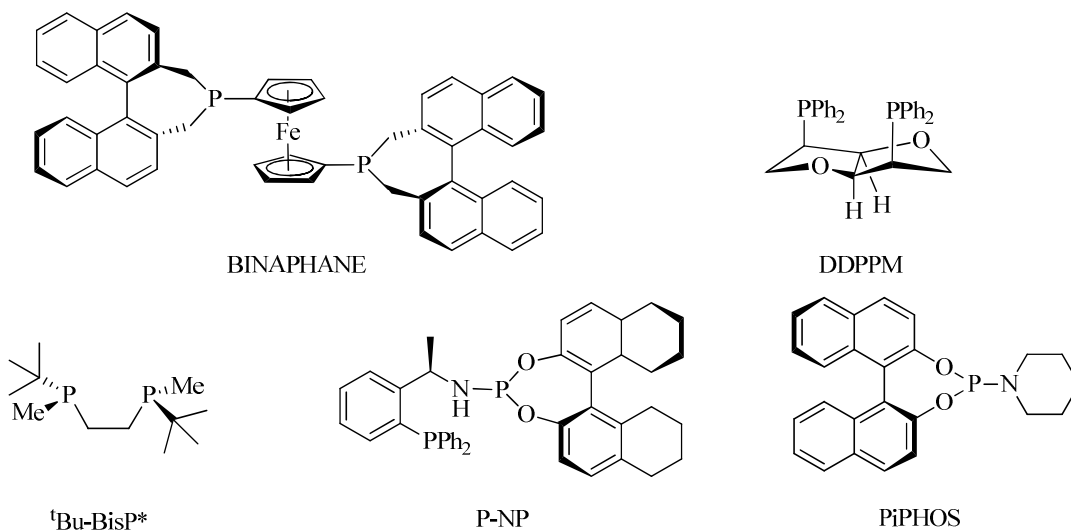
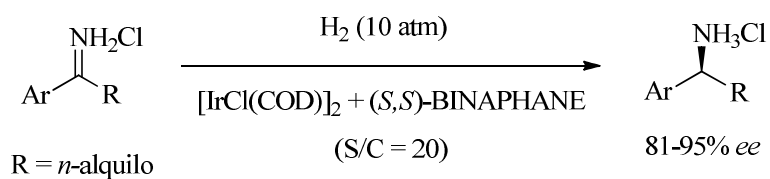


Figura 1. Ejemplos de sistemas catalíticos de iridio que han conducido a valores de enantioselectividad elevados en la hidrogenación de *N*-aril iminas.

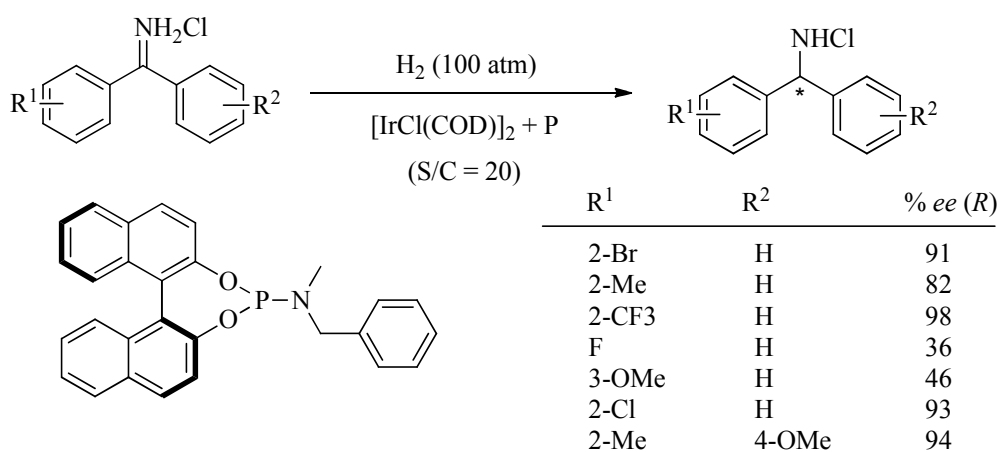
Un resultado particularmente interesante, entre los obtenidos con este tipo de catalizadores, ha sido descrito por Zhang y colaboradores. Estos investigadores han efectuado la hidrogenación enantioselectiva de iminas que carecen de sustituyentes en el nitrógeno mediante el empleo de un catalizador de iridio basado en el ligando BINAPHANE. En esta reacción se obtienen las aminas primarias quirales con niveles de enantioselectividad elevados (Esquema 3).⁸ Por otra parte, el empleo de un ligando fosforamidito derivado del (*S*)-BINOL proporciona un catalizador adecuado para la hidrogenación de iminas derivadas de la benzofenona (Esquema 4).⁹ La enantioselectividad obtenida en este último proceso es mayor para los sustratos que presentan sustituyentes en posiciones *orto* en al menos uno de los anillos aromáticos.

b) Catalizadores de iridio con ligandos P,N-donadores

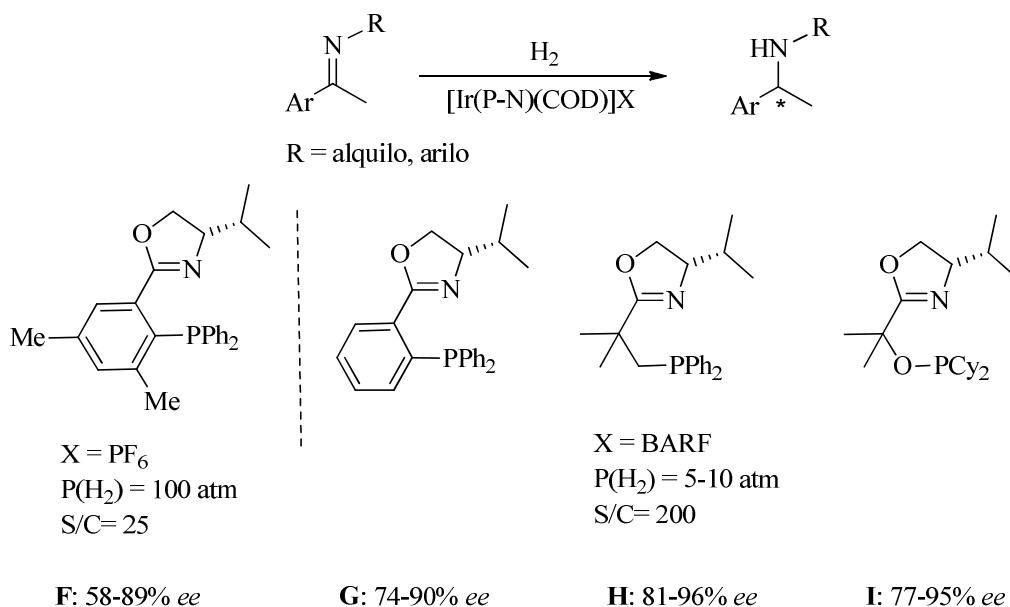
La elevada actividad catalítica que el complejo catiónico $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{Py})(\text{PCy}_3)]\text{PF}_6$ muestra en la hidrogenación de iminas,¹⁰ ha llevado al grupo de Pfaltz a la investigación de versiones quirales del complejo anterior basados en ligandos de tipo fosfina-oxazolona en la hidrogenación asimétrica de varias *N*-aril iminas. Si bien los primeros catalizadores de esta clase requirieron presiones de H_2 y cargas de catalizador elevadas (**F**, Esquema 5),¹¹ el avance de este campo ha conducido a otros precursores de formulación $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{P-N})]\text{BARF}$ ($\text{P-N} = \mathbf{G-I}$) que han dado lugar a valores superiores de enantioselectividad en condiciones de reacción más suaves.¹²



Esquema 3

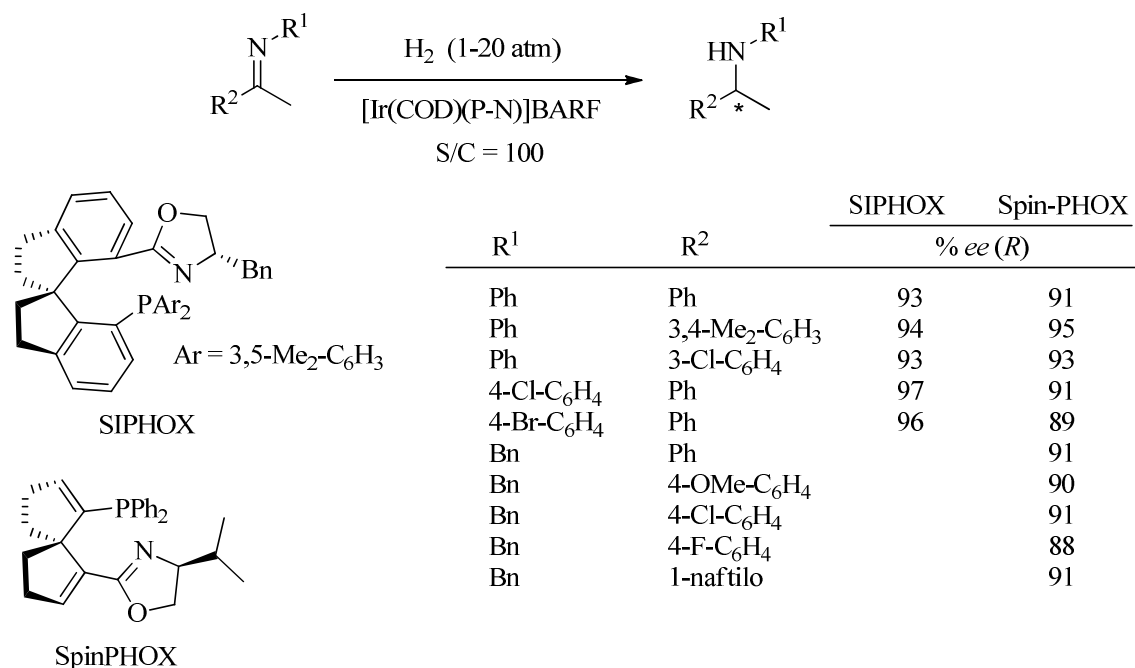


Esquema 4



Esquema 5.

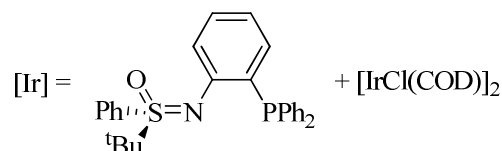
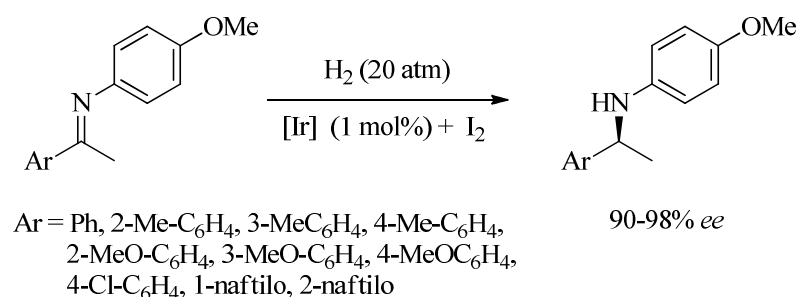
Una clase de ligandos fosfina-oxazolina particularmente adecuada para la hidrogenación de iminas con complejos de iridio es la basada en un puente espiro quiral. Así, los grupos de Zhou y Zhang han desarrollado ligandos fosfina-oxazolina con este fragmento que conducen a las *N*-aril aminas quirales con valores de enantioselectividad superiores al 90% *ee* (Esquema 6).¹³ En ambos casos, la enantioselectividad viene inducida por la quiralidad del fragmento espiro. Además, el sistema catalítico derivado del ligando SpinPHOX ha resultado muy adecuado en la hidrogenación de *N*-bencil iminas, una transformación que presenta una mayor dificultad que la de los derivados *N*-aril sustituidos.



Esquema 6

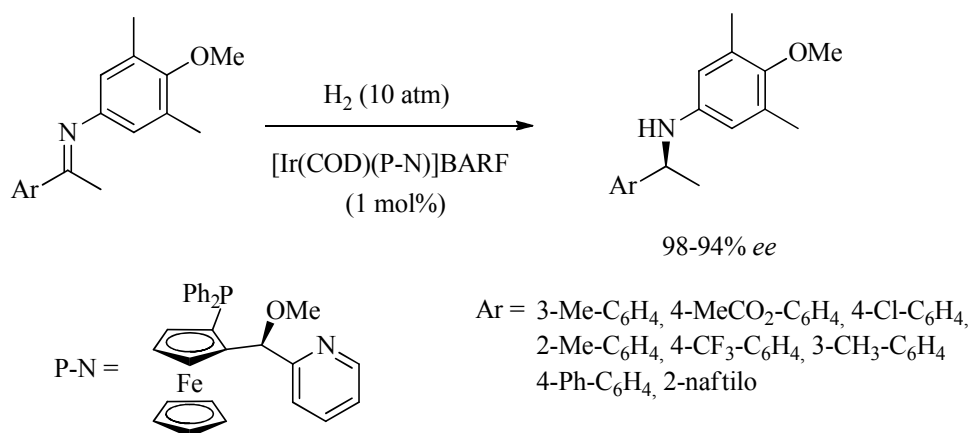
Además de los sistemas catalíticos basados en derivados de tipo fosfina-oxazolina se han descrito otros que utilizan otras clases de ligandos *P,N*-donadores. Por

ejemplo, Bolm y colaboradores han descrito el empleo de un sistema catalítico formado a partir de $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ y un ligando fosfina-sulfoximina en la hidrogenación de *N*-(4-metoxi)fenil iminas.¹⁴ Este catalizador, en presencia de yodo, conduce a las aminas *N*-(4-metoxi)fenil-sustituidas con una pureza óptica muy elevada (Esquema 7).



Esquema 7

Finalmente, el grupo de Knochel ha aplicado un catalizador catiónico de iridio que incorpora un ligando fosfina-piridina quiral derivado del ferroceno en la hidrogenación de *N*-(3,5-dimetil-4-metoxi)fenil iminas (Esquema 8).¹⁵ Las aminas resultantes, obtenidas con una pureza óptica elevada, pueden desprotegerse fácilmente mediante un tratamiento con $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ (CAN).

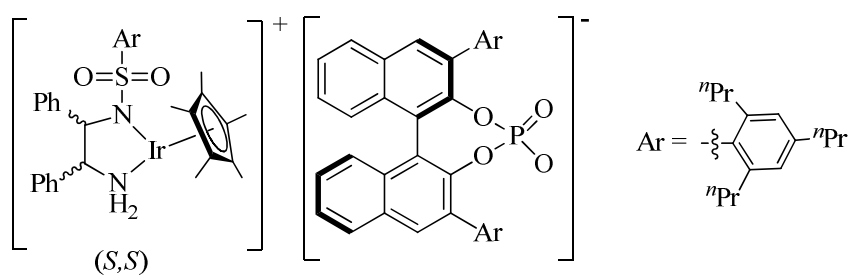
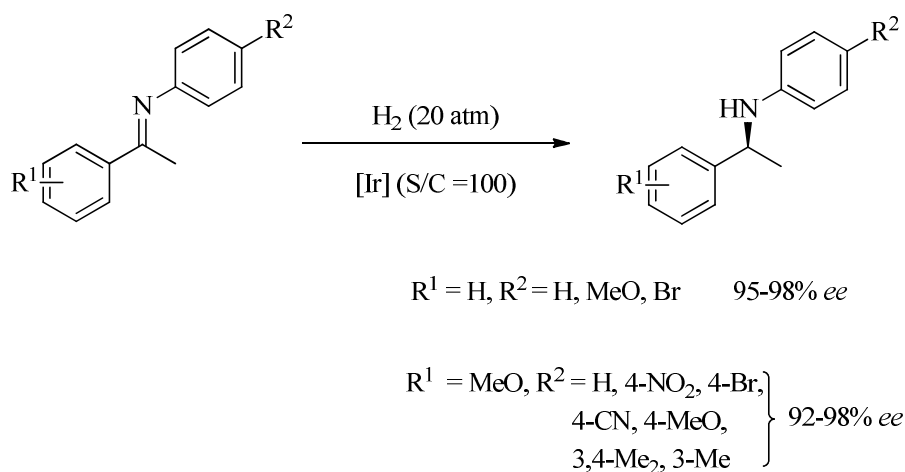


Esquema 8

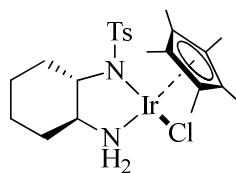
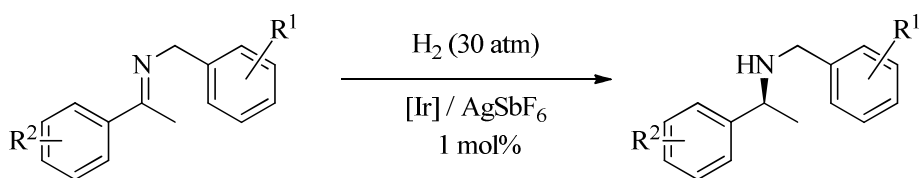
c) Catalizadores de iridio con ligandos diamina monosulfonadas

Otra clase de precursores catalíticos que presentan un potencial muy elevado en la hidrogenación enantioselectiva de iminas son los complejos de iridio que contienen un ligando ciclopentadienilo y otro diamina monosulfonada $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{N-N}')\text{X}$ ($\text{N-N}' =$ diamina monosulfonada). Así, por ejemplo, mediante el empleo de un catalizador de este tipo, que contiene además un anión fosfato quiral, el grupo de Xiao ha descrito la hidrogenación una serie de *N*-aril iminas con excelentes valores de conversión y enantioselectividad (Esquema 9).¹⁶

Por otra parte, un sistema catalítico muy similar al anterior ha sido empleado por Ikayira y colaboradores en la hidrogenación de *N*-benciliminas (Esquema 10).¹⁷ En las condiciones de reacción utilizadas, el complejo $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{Ts-DACH})\text{Cl}]$, en presencia de una sal de plata, origina un catalizador que proporciona enantioselectividades elevadas en la hidrogenación de diversas *N*-bencil iminas.



Esquema 9

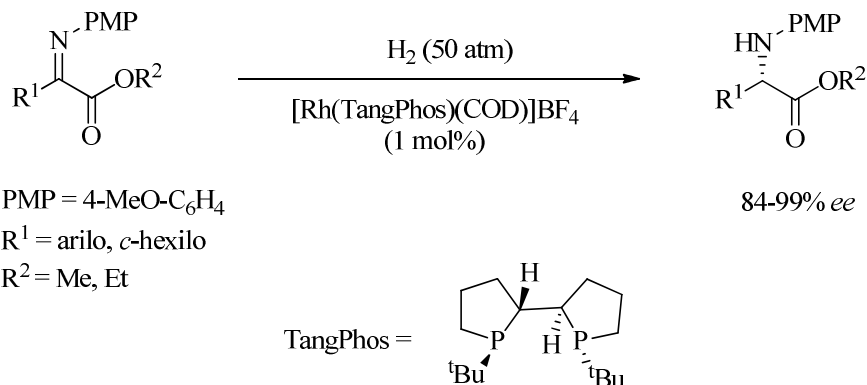


R ¹	R ²	% ee (S)
H	H	92
H	4-CF ₃	89
4-Cl	H	94
2-CF ₃	H	94
4-OMe	H	93

Esquema 10

2.1.2.2.- Catalizadores basados en complejos de rodio

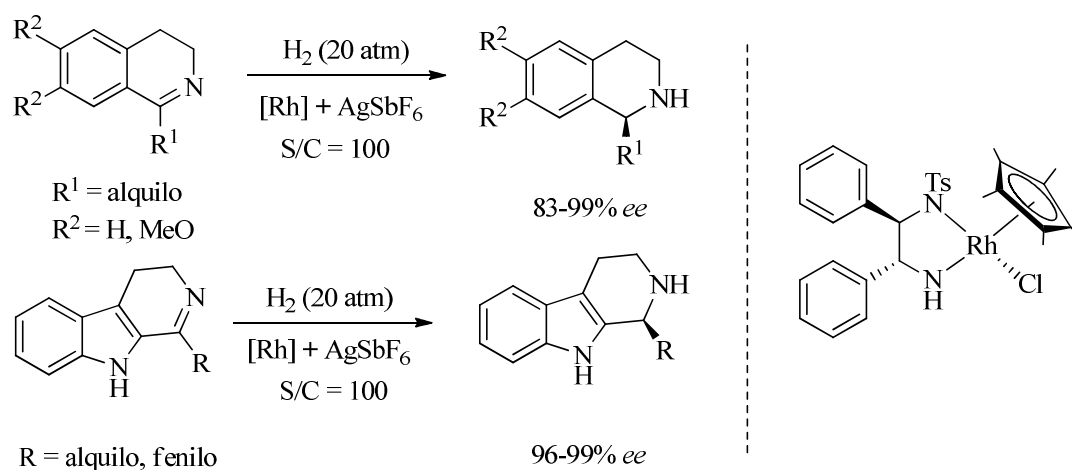
La aplicación de catalizadores de rodio en la hidrogenación de iminas ha recibido una atención menor que la de los catalizadores de iridio. Sin embargo, algunos grupos han descrito reacciones muy enantioselectivas mediante el empleo de catalizadores de rodio. Así, cabe mencionar en primer lugar la aplicación del complejo $[\text{Rh}(\text{TangPhos})(\text{COD})]\text{BF}_4$ en la hidrogenación de *N*-aril imino-ésteres, descrita por el grupo de Zhang. Esta transformación proporciona α -aminoésteres quirales con valores de exceso enantiomérico comprendidos entre el 84 y el 99% (Esquema 11).¹⁸

**Esquema 11**

Otro ejemplo destacado de un catalizador quiral de rodio ha sido descrito por Li y Xiao, que han llevado a cabo la hidrogenación de una serie de *N*-alquil iminas cíclicas mediante un sistema catalítico generado *in situ* a partir de un ciclopentadienilo de Rh que incorpora una diamina monosulfonada quiral y AgSbF_6 . Este catalizador conduce a

las aminas correspondientes con excesos enantioméricos muy elevados (83-99% *ee*) (Esquema 12).¹⁹

Debe finalmente destacarse otro sistema catalítico basado en el empleo de un catalizador de Rh, descrito recientemente por Kempe y colaboradores. En concreto, estos investigadores han estudiado la aplicación de amido complejos de Rh que incorporan ligandos tridentados *N,N,P*-donadores en la hidrogenación de *N*-aril iminas acíclicas, que proporcionan las aminas quirales correspondientes con una enantioselectividad muy elevada (Esquema 13).²⁰

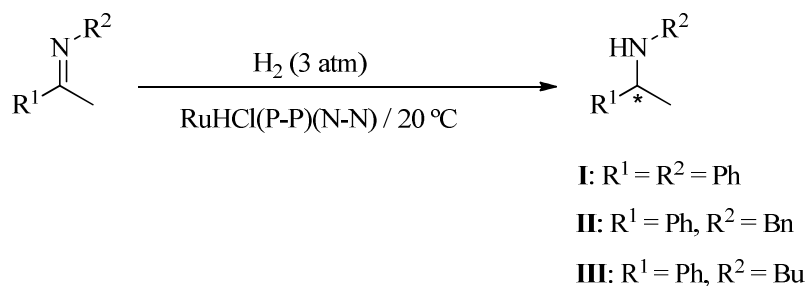


Esquema 12

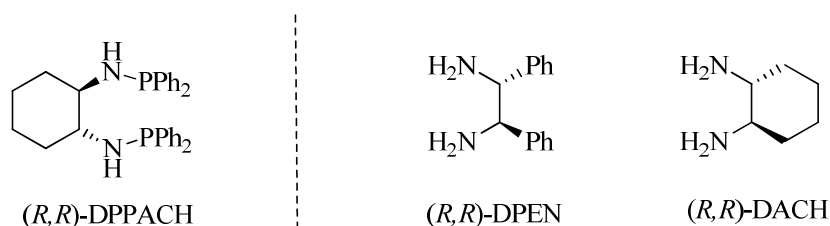
Esquema 13

2.1.2.3.- Catalizadores basados en complejos de rutenio

A raíz de los estudios realizados por el grupo de Noyori sobre la hidrogenación de cetonas con complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$, varios grupos han examinado la capacidad catalítica de estos derivados en la hidrogenación de iminas. Así, Abdur-Rashid, Morris y colaboradores han determinado que los catalizadores derivados de los hidruro-complejos de rutenio $\text{RuHCl}(\text{P-P})(\text{N-N})$ ($\text{P-P} = (R,R)\text{-DPPACH}$, $(R)\text{-BINAP}$; $\text{N-N} = (R,R)\text{-DACH}$, $(R,R)\text{-DPEN}$) son activos en presencia de $^i\text{PrOK}$ en la hidrogenación de diversas *N*-aril- y *N*-alquil iminas (Esquema 14).²¹



	I	II	III
$(R)\text{-BINAP} / (R,R)\text{-DACH}$	71% <i>ee</i>	60% <i>ee</i>	60% <i>ee</i>
$(R)\text{-BINAP} / (R,R)\text{-DPEN}$	70% <i>ee</i>	50% <i>ee</i>	60% <i>ee</i>
$(R,R)\text{-DPPACH} / (R,R)\text{-DACH}$			92% <i>ee</i>



Esquema 14

Otra contribución significativa relacionada con el empleo de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ en la hidrogenación de iminas se debe a Cobley y Henschke. Estos investigadores han estudiado la reducción de la *N*-(feniletiliden)anilina y de algunas iminas cíclicas catalizada por distintos complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ (Figura 2). Una observación de interés es que la obtención de buenos niveles de enantioselectividad en la reducción de cada tipo de sustrato requiere el empleo de un catalizador basado en una combinación distinta de ligando fosforado y diamina.²² Por otra parte, mediante la realización de estudios de deuteración empleando D_2 , estos investigadores han observado en la hidrogenación de la *N*-(feniletiliden)anilina en $^i\text{PrOH}$ la existencia de un proceso competitivo de transferencia de hidrógeno, aunque más lento y menos enantioselectivo que la reacción de hidrogenación.

Recientemente, el grupo de Ohkuma ha descrito la aplicación del complejo $\text{RuBr}_2((S,S)\text{-Xyl-SKEWPHOS})((S,S)\text{-DPEN})$ en la hidrogenación de una serie de *N*-aril iminas (Esquema 15).²³ Este catalizador muestra una actividad catalítica muy elevada, con valores de TOF de hasta 18000 h^{-1} , en la hidrogenación de *N*-2-metoxi-fenil iminas. Además este catalizador proporciona las aminas correspondientes con valores de exceso enantiomérico superiores al 91%.

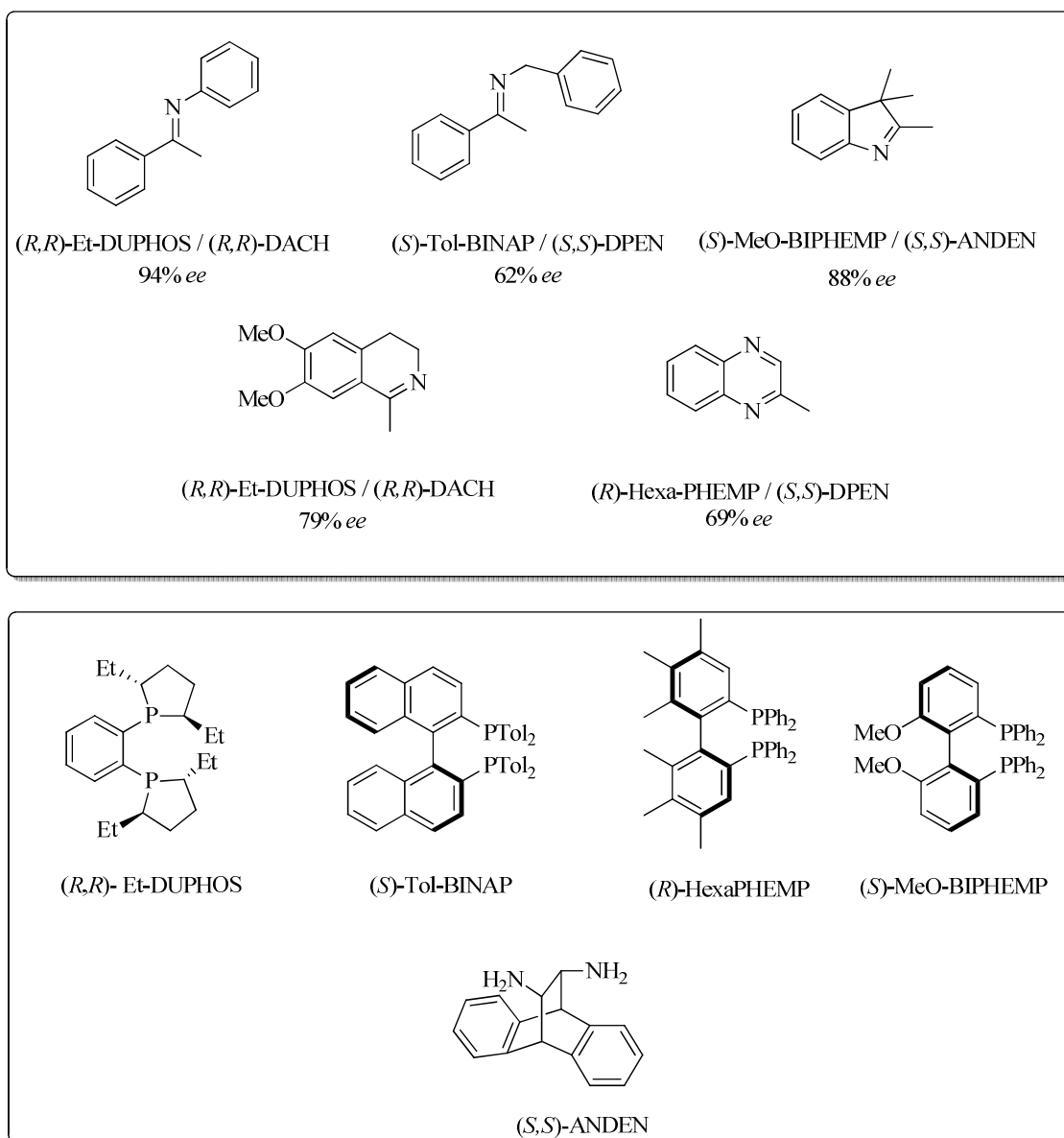
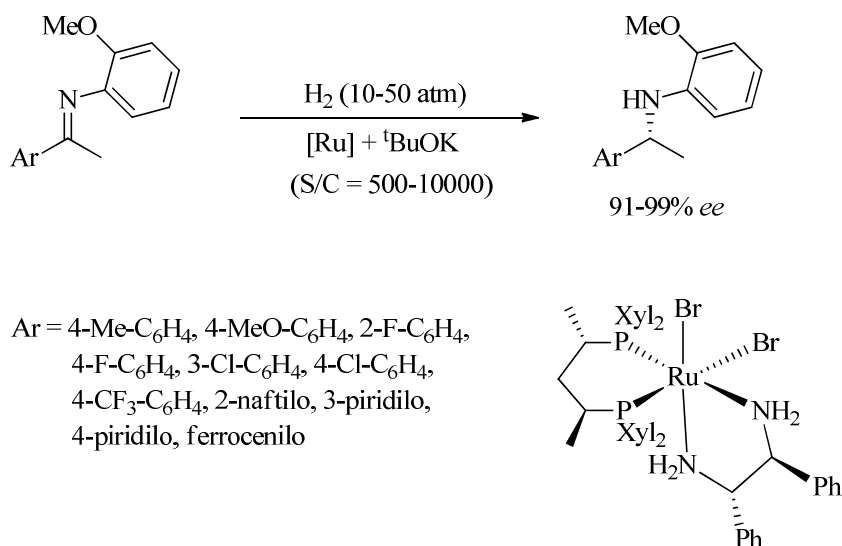


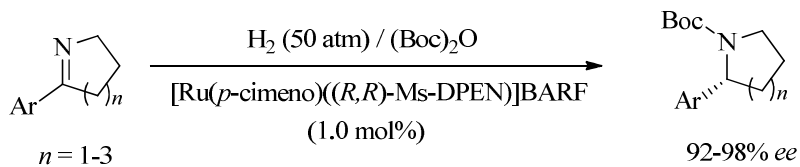
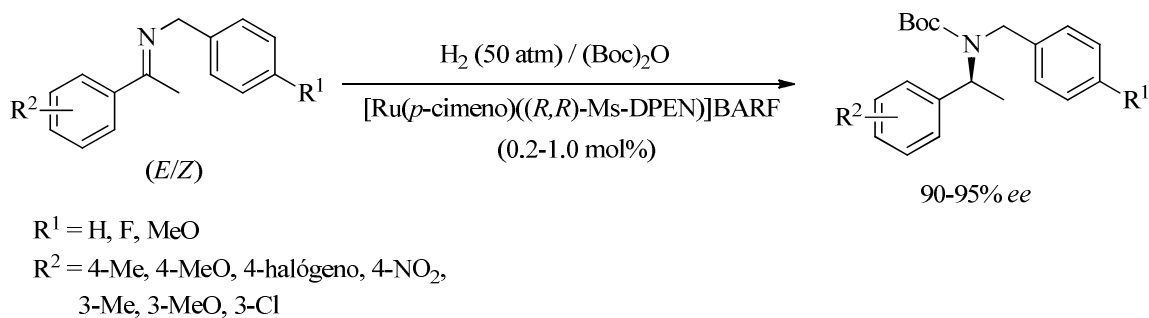
Figura 2. Sustratos imínicos y sistemas catalíticos estudiados por Cobley y Henschke.

Por otra parte, Fan y colaboradores han utilizado el areno-complejo $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})((R,R)\text{-MsDPEN})]\text{BARF}$ en la hidrogenación de *N*-alquil iminas acíclicas y cíclicas. La reducción de algunos de estos sustratos puede efectuarse incluso en ausencia de disolvente con bajas cargas de catalizador (0.2 mol%). Sin embargo, para

evitar la desactivación del catalizador por la presencia de la amina, este sistema catalítico requiere la adición de di-*tert*-butil dicarbonato, (Boc)₂O (Esquema 16).²⁴



Esquema 15

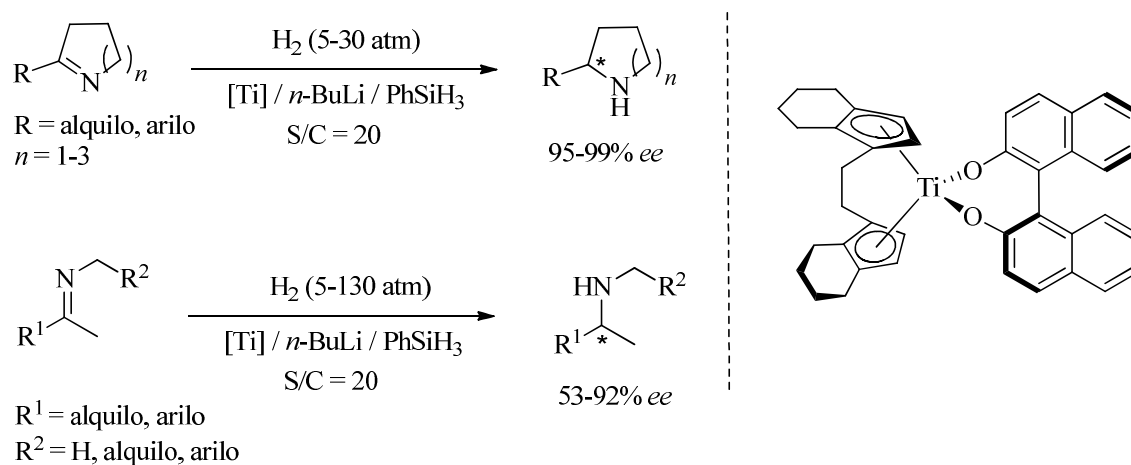


Esquema 16

2.1.2.4.- Otros sistemas catalíticos empleados en la hidrogenación de iminas

a) Catalizadores basados en complejos de titanio

Willoughby y Buchwald han estudiado la hidrogenación de *N*-alquil iminas con catalizadores generados por la reacción de un titanoceno quiral de Ti(IV) con *n*-BuLi y fenilsilano (Esquema 17).²⁵ Este catalizador ha resultado ser muy enantioselectivo en la reducción de iminas cíclicas en condiciones relativamente suaves. Sin embargo, la obtención de niveles elevados de enantioselectividad en el caso de derivados acíclicos requiere el empleo de presiones altas de H₂.



Esquema 17

b) Catalizadores basados en complejos de oro

Corma y colaboradores han descrito la hidrogenación de la *N*-(1-bencil etiliden)anilina con el complejo bimetálico [(AuCl)₂(*R,R*)-Me-DuPHOS].²⁶ Este

catalizador muestra una buena actividad catalítica ($\text{TOF} = 1000 \text{ h}^{-1}$), y proporciona la amina correspondiente con un exceso enantiomérico del 75%.

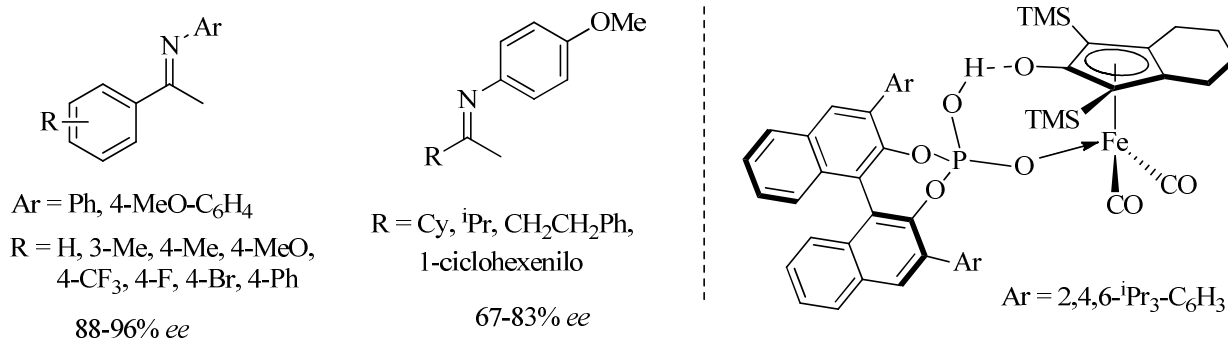
c) Catalizadores basados en complejos de hierro

El desarrollo de catalizadores más económicos basados en metales de la primera serie de transición es una línea de investigación de enorme actualidad en el área de la Catálisis Asimétrica. En este contexto, cabe destacar el desarrollo por parte del grupo de Beller de un sistema catalítico compuesto por un complejo de tipo 1-hidroxi(5-ciclopentadienil)hierro y un ácido de Brønsted quirral (Esquema 18).²⁷ El catalizador resultante proporciona buenos valores de conversión y enantioselectividad (hasta el 96% *ee*) en la hidrogenación de *C*-aril-alkil iminas, aunque requiere cargas de catalizador y presiones elevadas. De manera alternativa, la reducción de *C*-dialquil iminas tiene lugar con valores menores de exceso enantiomérico (hasta 83% *ee*).

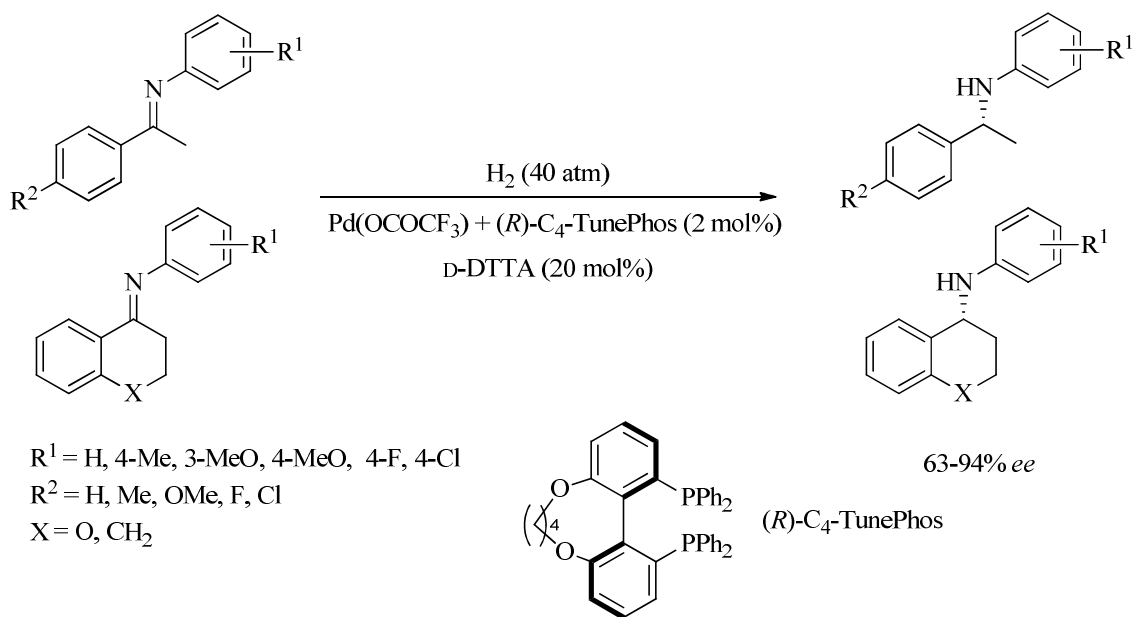
d) Catalizadores basados en complejos de paladio

Los complejos de paladio que incorporan ligandos difosfina quirales han resultado muy adecuados para la hidrogenación de *N*-sulfonil iminas.² Sin embargo, estos catalizadores muestran poca reactividad en la reducción de iminas *N*-aril sustituidas. En relación con estos precedentes, Zhou y colaboradores han examinado la hidrogenación de una serie de *N*-aril iminas en presencia de distintos catalizadores formados a partir de $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, un ligando difosfina y un ácido de Brønsted. De entre los sistemas catalíticos estudiados, el resultante de la combinación del ligando C_4 -

TunePHOS y el ácido D-di-*p*-toluil-tartárico (D-DTTA) ha proporcionado los mejores valores de enantioselectividad (Esquema 19).²⁸



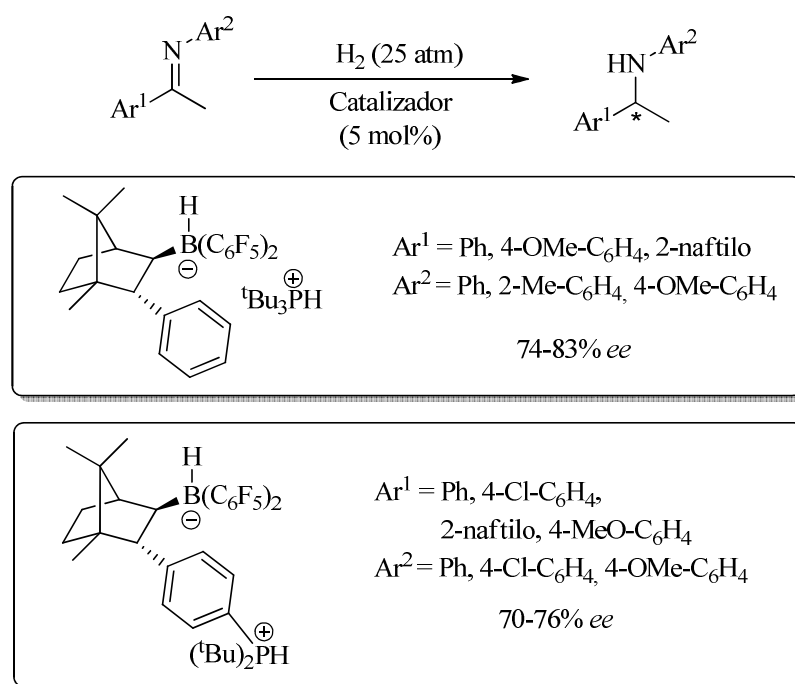
Esquema 18



Esquema 19

e) Catalizadores basados en pares de Lewis

El descubrimiento por parte del grupo de Stephan de la capacidad de que determinadas combinaciones de un ácido y una base de Lewis pueden efectuar la activación de la molécula de H₂, ha permitido desarrollar catalizadores de hidrogenación que no se encuentran basados en un metal de transición.²⁹ En relación con estos precedentes, Klankermayer y colaboradores han descrito recientemente la síntesis y aplicación en la reducción de iminas de pares de Lewis de tipo fosfina-borano quirales (Esquema 20).³⁰ Estos catalizadores producen la hidrogenación de distintas *N*-aril iminas con valores de enantioselectividad comprendidos entre el 70 y el 83% *ee*.



Esquema 20

2.1.3.- Síntesis y aplicaciones en reacciones de hidrogenación enantioselectiva de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$

2.1.3.1- Síntesis de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$

A raíz de los estudios pioneros de Noyori y colaboradores sobre la hidrogenación de cetonas mediante el empleo de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ (P-P = ligando fosforado quelatante, N-N = diamina primaria),³³ se ha descrito en la bibliografía un número considerable de derivados de esta clase basados en distintos ligandos fosfina y amina (Figuras 3 y 4).³¹ La preparación de estos complejos puede llevarse a cabo mediante la reacción de un precursor de rutenio adecuado, como $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{DMF})_n$, $[\{\text{RuCl}(\text{P-P})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]$ o $[\text{RuCl}(\text{P-P})(\eta^6\text{-areno})]\text{Cl}$, con el ligando diamina correspondiente (Esquema 21).³² Asimismo, se ha descrito la preparación de algunos derivados de esta clase mediante la protonación del alil complejo $\text{Ru}(\text{P-P})(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2$ con HCl, seguida de la reacción del intermedio resultante con el ligando amina.³² En los derivados obtenidos, los átomos de cloro pueden disponerse en posiciones mutuamente *cis* o *trans*, por lo que estos complejos pueden obtenerse como mezclas de diastereoisómeros. Respecto a su aplicación en catálisis, es normal utilizar estas mezclas de isómeros sin una separación adicional.

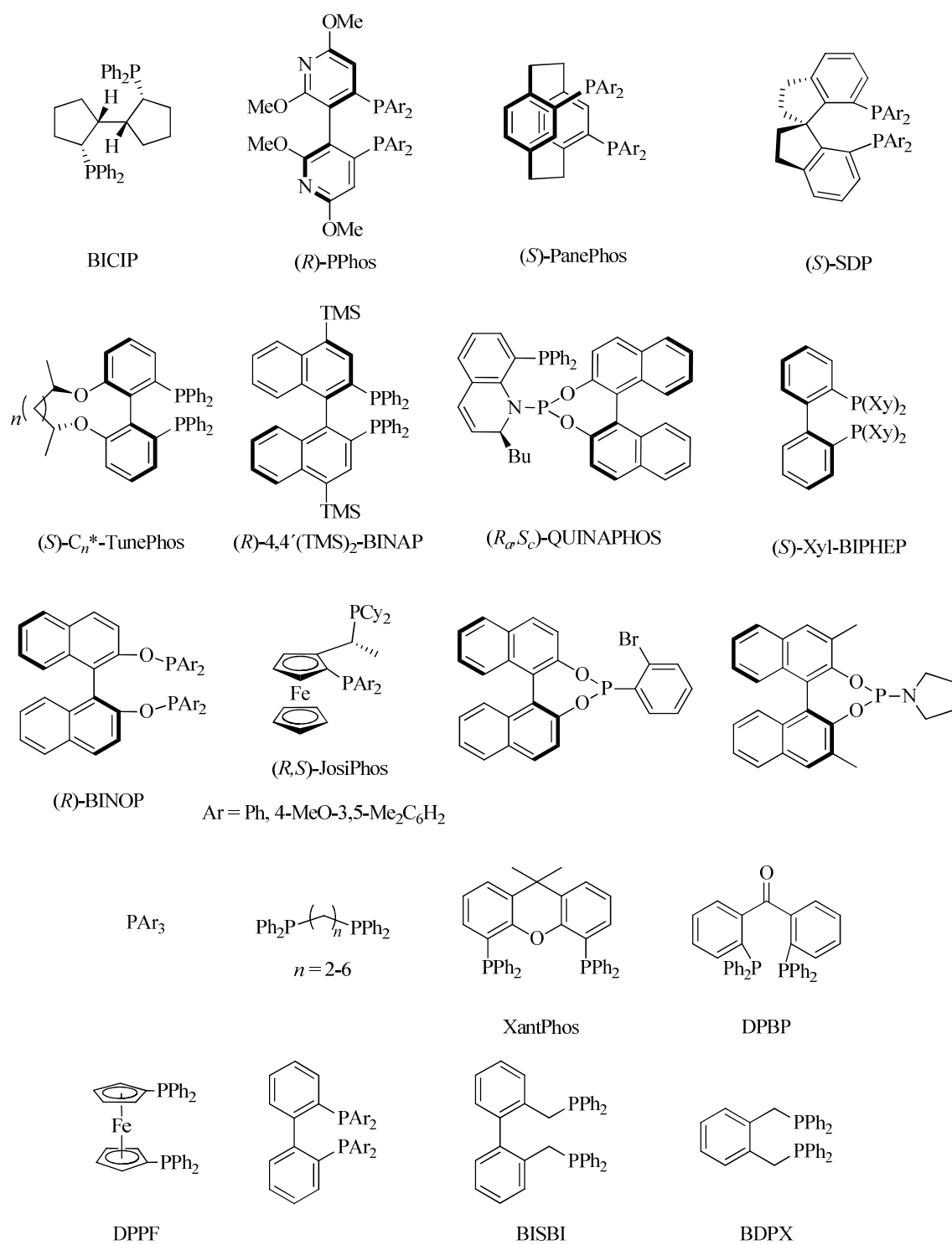
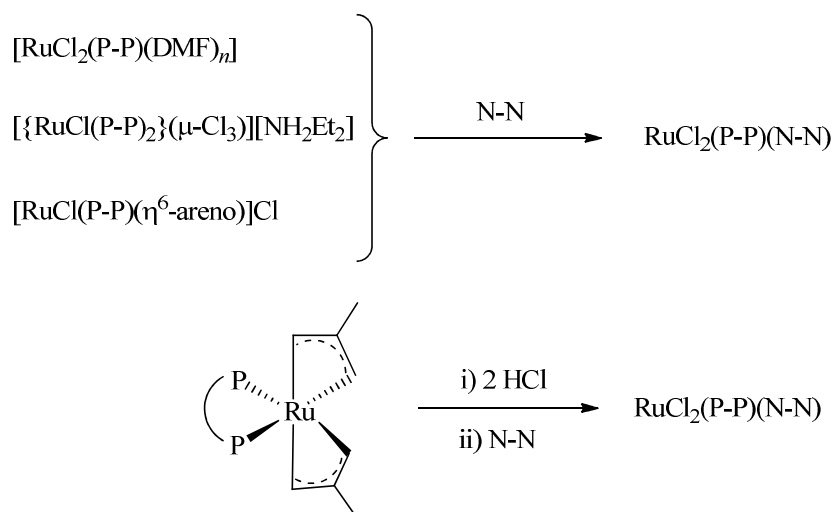


Figura 3. Ejemplos de ligandos fosforados utilizados en la síntesis de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$.



Esquema 21

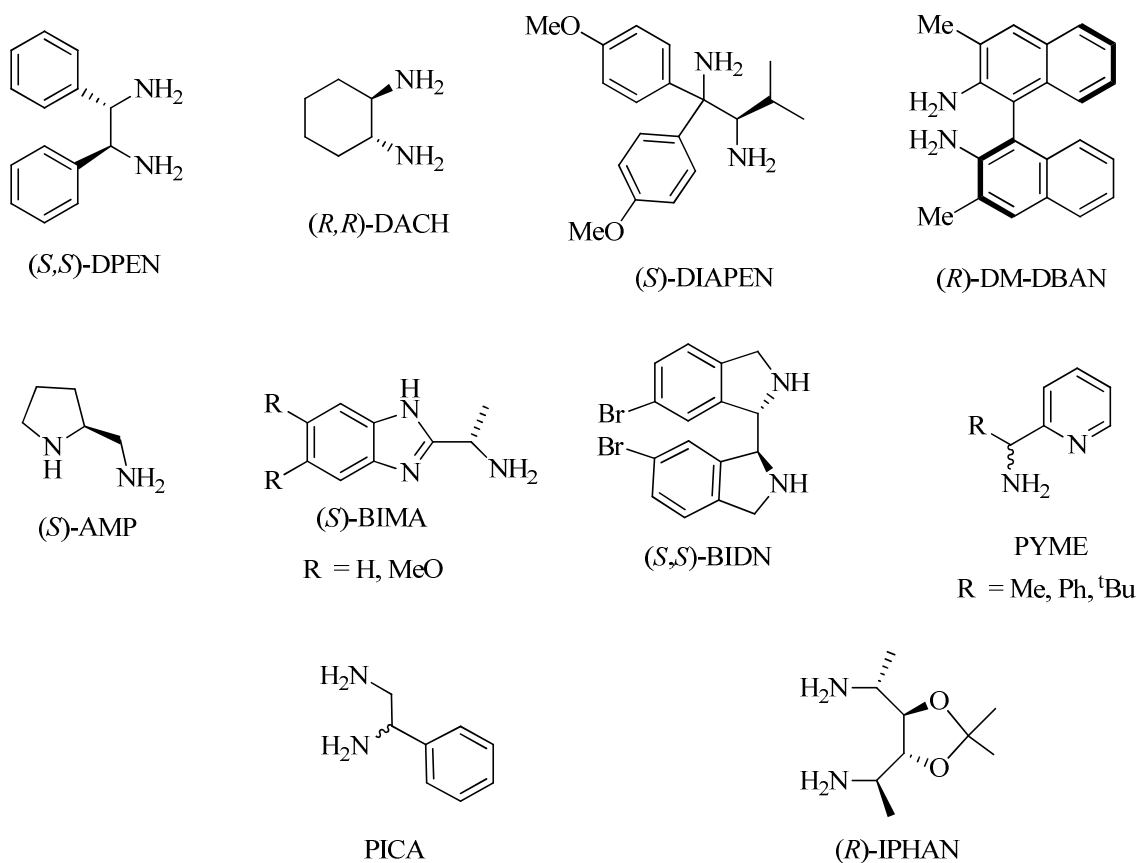


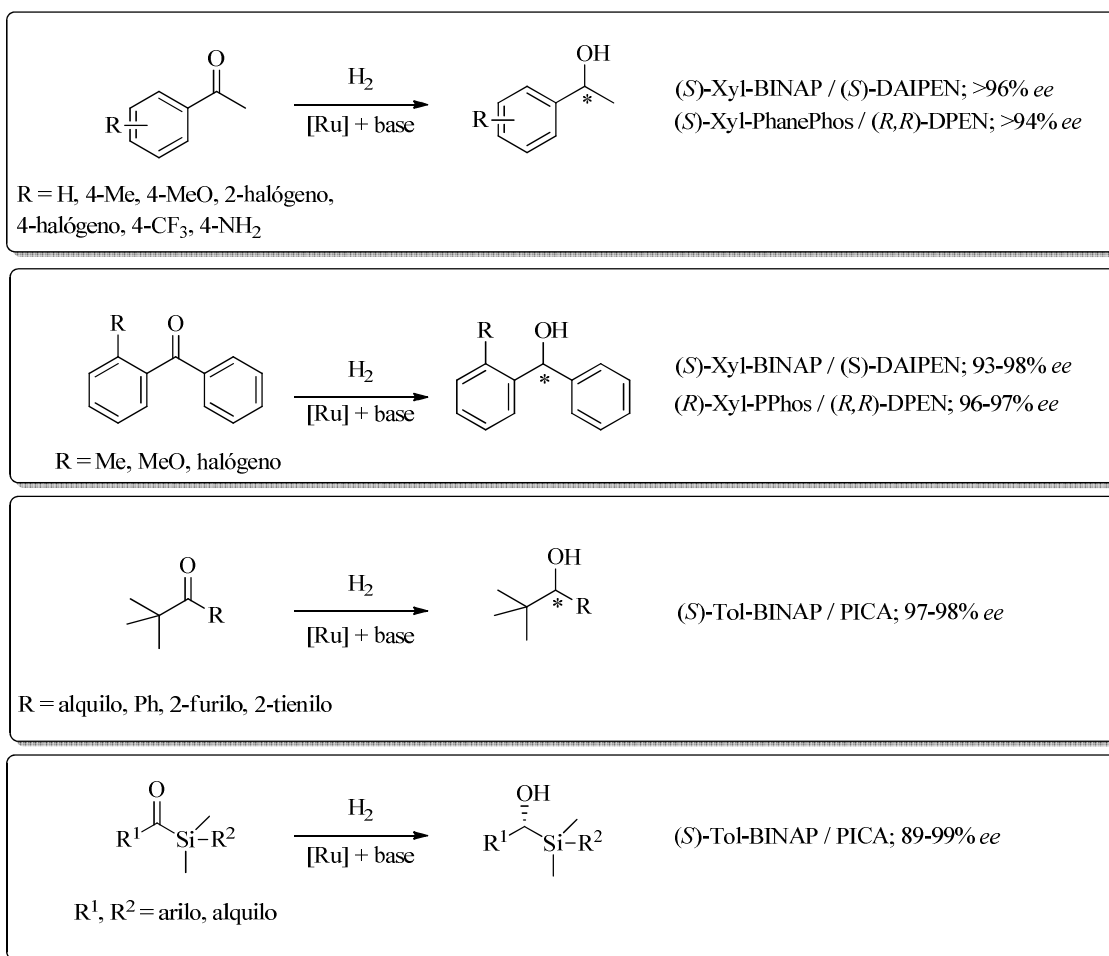
Figura 4. Ejemplos de ligandos amina utilizados en la síntesis de complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$.

2.1.3.2.- Aplicación de los complejos $RuCl_2(P-P)(N-N)$ en reacciones de reducción enantioselectiva de diversos sustratos orgánicos

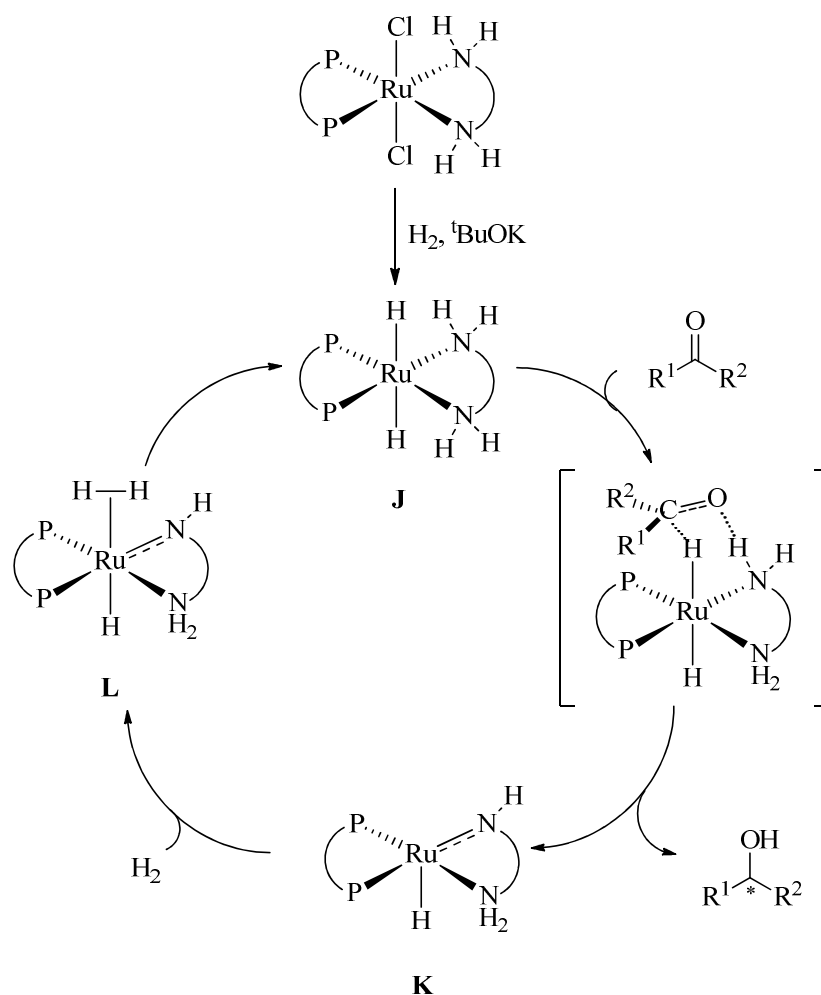
a) Hidrogenación enantioselectiva de cetonas

Los complejos de formulación $RuCl_2(N-N)(P-P)$, en presencia de una base, catalizan la hidrogenación de cetonas con niveles de actividad catalítica y selectividad muy elevados.³³ Así, por ejemplo, mediante el empleo del sistema catalítico formado a partir del complejo $RuCl_2((S)\text{-Xyl-BINAP})((S,S)\text{-DPEN})$ y tBuOK se ha hidrogenado la acetofenona en condiciones suaves (8 atm, 28 °C) con una enantioselectividad del 99% *ee*, empleando relaciones S/C de hasta 10^5 .^{31b,33,34} Asimismo, mediante una adecuada elección de los ligandos del complejo $RuCl_2(N-N)(P-P)$, se han reducido una considerable variedad de cetonas no funcionalizadas con valores elevados de exceso enantiomérico (Esquema 22).^{31s,32,35}

Un aspecto notable de esta transformación reside en su mecanismo, que ha sido estudiado en detalle (Esquema 23).³⁶ La formación de la especie activa, $RuH_2(P-P)(N-N)$ (**J**), tiene lugar mediante la reacción de $RuCl_2(P-P)(N-N)$ con H_2 y la base. El complejo dihidruro resultante es capaz de interaccionar con la cetona mediante un mecanismo de esfera externa, en el que se transfiere de manera simultánea el hidruro enlazado al metal y un protón del grupo amino al enlace C=O del sustrato. Como resultado, se obtiene el alcohol correspondiente y un amido-complejo pentacoordinado (**K**), que puede coordinar una molécula de H_2 para dar el correspondiente complejo de dihidrógeno (**L**). La activación heterolítica de H_2 , asistida por el ligando nitrogenado, conduce nuevamente al dihidruro de partida (**J**) y al cierre del ciclo catalítico.



Esquema 22

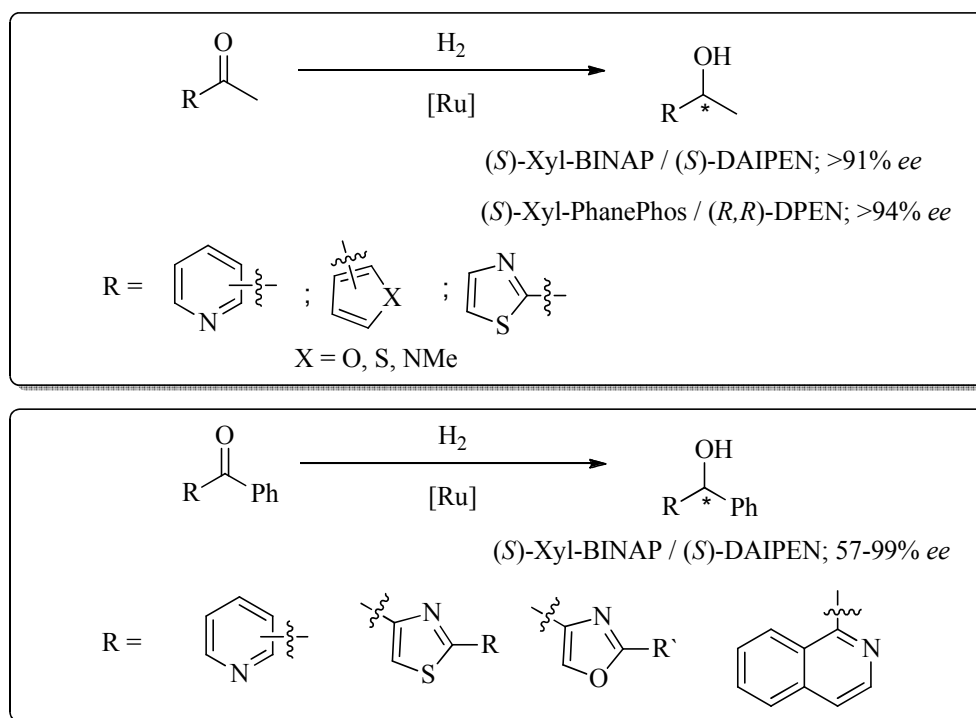
**Esquema 23**

Como consecuencia del modo de acción de estos catalizadores, este sistema catalítico presenta una elevada quimioselectividad en la reducción de cetonas. Así, ha sido posible efectuar la reducción de cetonas α,β -insaturadas con niveles elevados de enantioselectividad sin que se haya observado la reducción del enlace C=C (Figura 5).³⁴

Asimismo, estos catalizadores presentan una elevada tolerancia a la presencia de heteroátomos en los sustratos, lo que ha resultado muy conveniente para efectuar la hidrogenación de heteroaril cetonas (Esquema 24).^{31b,37} De manera similar, se ha

descrito la preparación de β - y γ -amino-alcoholes quirales mediante la hidrogenación de las correspondientes α -amino- y enamino-cetonas, respectivamente (Esquema 25).³⁸

Por otra parte, las condiciones básicas necesarias para la generación del catalizador a partir de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{N-N})(\text{P-P})$ resultan muy adecuadas para el desarrollo de procesos de resolución cinética dinámica. Así, mediante esta clase de transformaciones se ha llevado a cabo la preparación de distintos β -hidroxi éteres y β -amino alcoholes quirales (Esquema 26).³⁹



Esquema 24

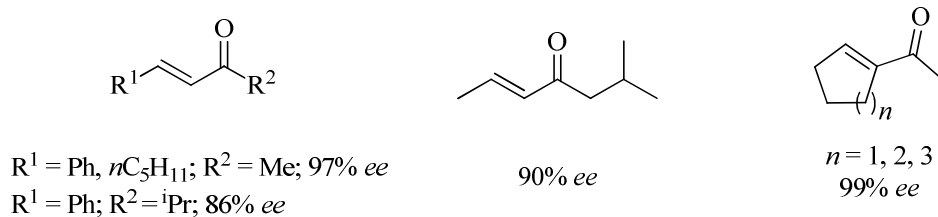
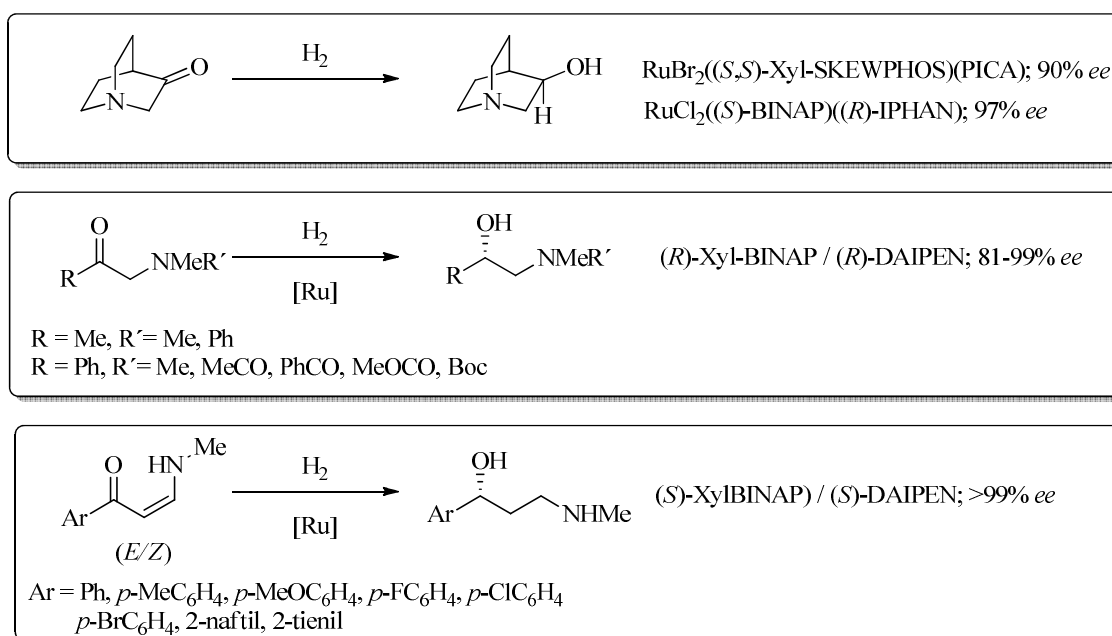
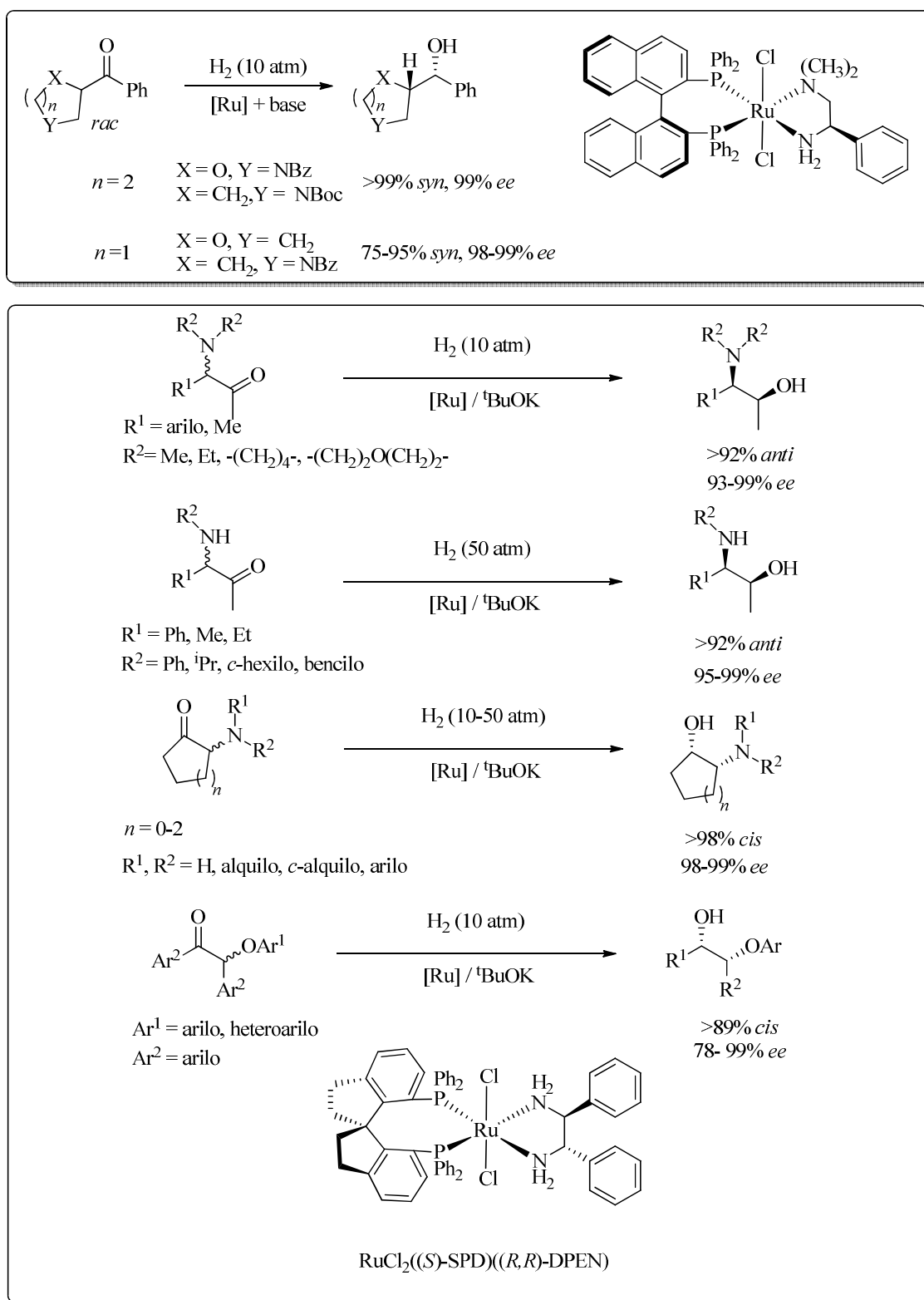


Figura 5. Ejemplos de cetonas α,β -insaturadas hidrogenadas con el catalizador $\text{RuCl}_2((S)\text{-Xyl-BINAP})(S)\text{-DAIPEN}$.



Esquema 25



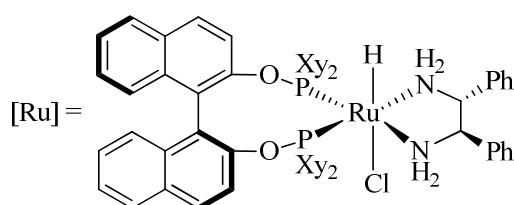
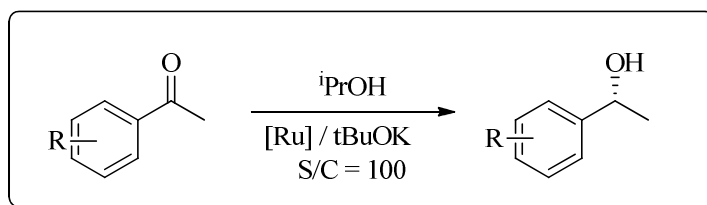
Esquema 26. Ejemplos de síntesis de β -amino alcoholes y β -hidroxi éteres mediante procesos de resolución cinética dinámica

b) Reacciones enantioselectivas de transferencia de hidrógeno a cetonas

En las reacciones de hidrogenación de cetonas catalizadas por complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ llevadas a cabo en disolventes alcohólicos se ha observado la existencia de un proceso competitivo basado en la transferencia de hidrógeno desde el disolvente.⁴⁰ Para un sustrato y catalizador determinados, el grado de participación de este proceso en la reducción de la cetona depende de las condiciones de reacción, especialmente de la presión de hidrógeno, la concentración y la temperatura. Aunque habitualmente la reacción de transferencia de hidrógeno es un proceso más lento y menos enantioselectivo que la hidrogenación, varios grupos han desarrollado sistemas catalíticos muy activos y enantioselectivos para la reducción de cetonas mediante el empleo de isopropanol como reductor. Así, puede mencionarse en primer lugar la utilización por el grupo de Morris del catalizador formado a partir del complejo $\text{RuHCl}((R)\text{-Xyl-BINOP})((R,R)\text{-DPEN})$ y ${}^t\text{BuOK}$ en la síntesis de una serie de alcoholes quirales con valores de exceso enantiomérico comprendidos entre el 80 y el 92% (Esquema 27).⁴¹ Un aspecto reseñable de este sistema catalítico reside en la influencia de la concentración en la enantioselectividad, observándose un aumento del exceso enantiomérico del alcohol al emplear condiciones más diluidas.

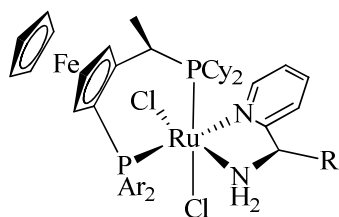
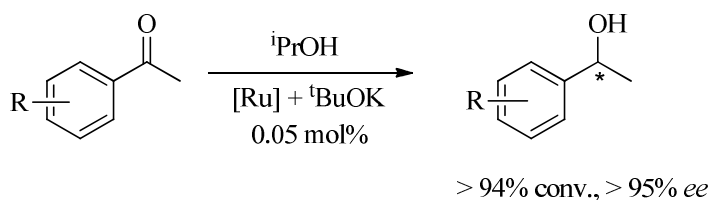
Otro precedente destacable se debe a Baratta y colaboradores, que han descrito la utilización de un sistema catalítico muy activo y enantioselectivo en la reducción de metilaril cetonas basado en el empleo de mezclas de los complejos diastereoisómeros $\text{cis-}[\text{RuCl}_2((R,S)\text{-Josiphos})((S)\text{-Pyme})]$ y $\text{cis-}[\text{RuCl}_2((R,S)\text{-Josiphos})((R)\text{-Pyme})]$ (Esquema 28).⁴² Estos catalizadores producen la reducción de derivados de la

acetofenona con valores de TOF del orden de 70000 h^{-1} y excesos enantioméricos de hasta el 99%.

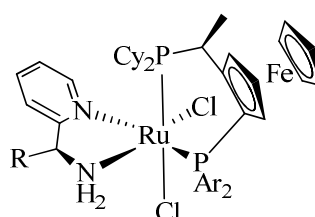


R	conversión (%)	ee (%)
H	96	93(R)
4-MeO	78	88(R)
4-Cl	98	88(R)
4-Br	95	92(R)
3-MeO	96	90(R)
3-Cl	98	92(R)
Br	99	90(R)

Esquema 27



Ar = Ph, R = Me, Ph

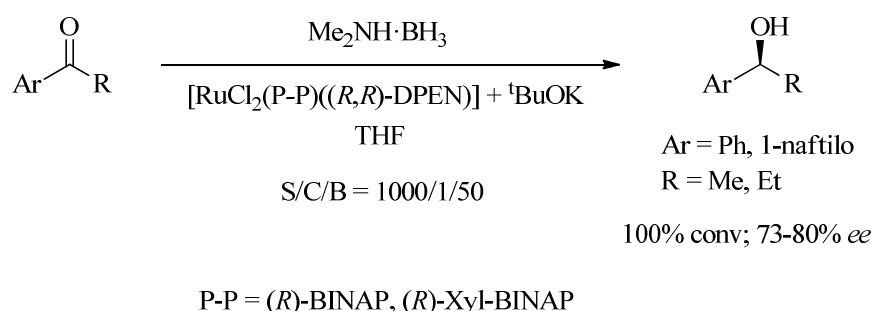


Ar = Ph, R = ^tBu

Ar = 4-MeO-3,5-Me₂-C₆H₂, R = Me, ^tBu

Esquema 28

Por otra parte, Whittlesey y Williams han estudiado la reducción de distintas cetonas mediante reacciones de transferencia de hidrógeno utilizando el aducto de borano de la dimetilamina como fuente de hidrógeno. Mediante el empleo de los precursores $\text{RuCl}_2(\text{P-P})((R,R)\text{-DPEN})$ ($\text{P-P} = (R)\text{-BINAP}, (R)\text{-Xyl-BINAP}$), estos investigadores han obtenido los alcoholes correspondientes de manera cuantitativa y con una pureza óptica de hasta el 80% *ee* (Esquema 29).⁴³

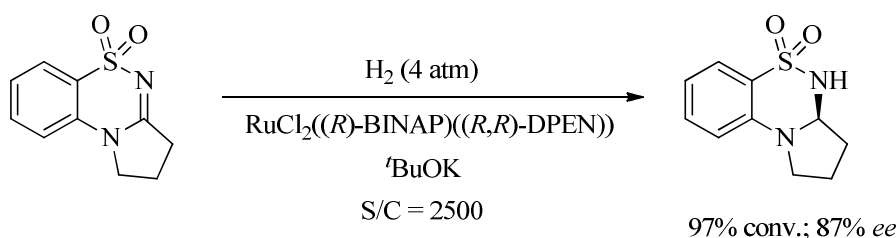


Esquema 29

c) Hidrogenación enantioselectiva de iminas

Como se ha mencionado anteriormente en esta Introducción, se han descrito varios precedentes de catalizadores activos en la reducción de iminas generados a partir de complejos de formulación $\text{RuXCl}(\text{P-P})(\text{N-N})$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Cl}$).^{21,22,23} Entre estos precedentes, merece destacarse el sistema catalítico descrito por el grupo de Okhuma basado en el complejo $\text{RuBr}_2((S,S)\text{-Xyl-SKEWPHOS})((S,S)\text{-DPEN})$, que es el único que ha mostrado una enantioselectividad elevada en la reducción de una diversidad de *N*-aril iminas.²³

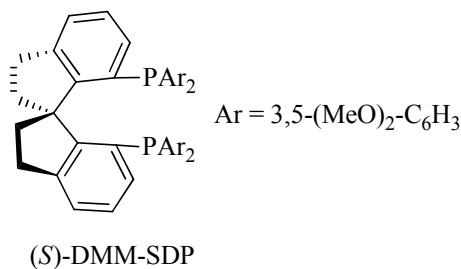
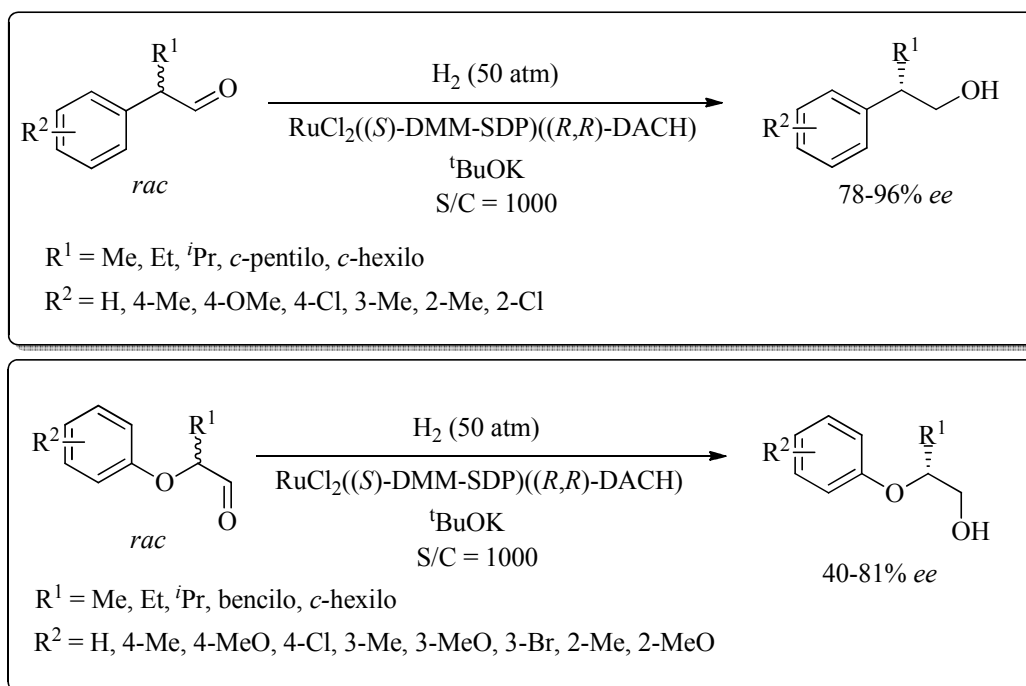
Otra aplicación de interés de estos catalizadores en la reducción de iminas se debe a Lennon, Ramsden y colaboradores, que han estudiado la síntesis de una sulfonilamina de interés farmacéutico mediante la hidrogenación de la imina correspondiente (Esquema 30).⁴⁴ De entre los catalizadores de formulación $\text{RuCl}_2(\text{N-N})(\text{P-P})$ examinados para esta transformación, el complejo $\text{RuCl}_2((R)\text{-BINAP})((R,R)\text{-DPEN})$ resulta el más adecuado, proporcionando la amina con una conversión del 97% y una pureza óptica del 87% *ee*.



Esquema 30

d) Hidrogenación enantioselectiva de aldehídos

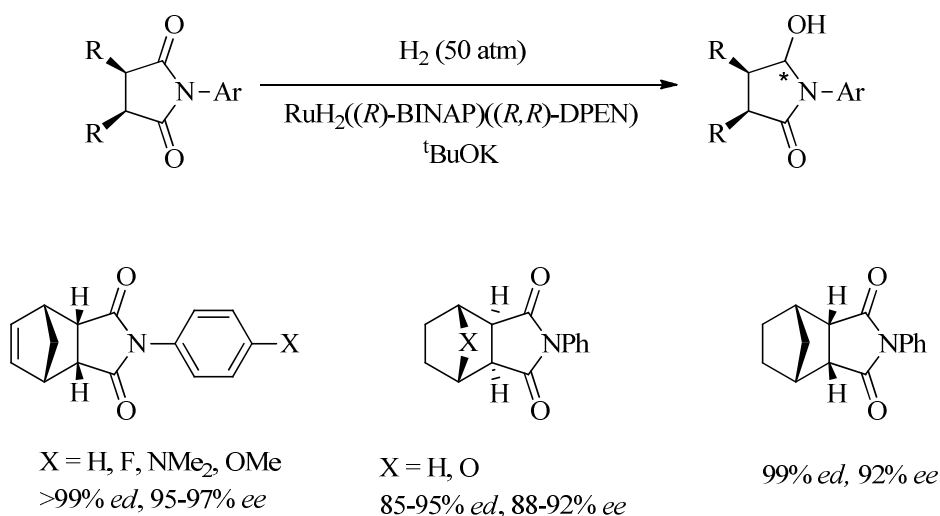
Zhou y colaboradores han descrito la preparación de alcoholes primarios que presentan un centro estereogénico en la posición β mediante un proceso de resolución cinética dinámica basada en la hidrogenación de aldehídos α,α -disustituídos catalizada por el complejo $\text{RuCl}_2((S)\text{-DMM-SDP})((R,R)\text{-DACH})$ (Esquema 31).⁴⁵ Los alcoholes resultantes se obtienen con niveles de enantioselectividad comprendidos entre el 78 y el 96% *ee*. Posteriormente, este mismo grupo ha extendido esta metodología a la hidrogenación de aldehídos α -ariloxy-sustituídos.⁴⁶



Esquema 31

e) Desimetrización de imidas cíclicas

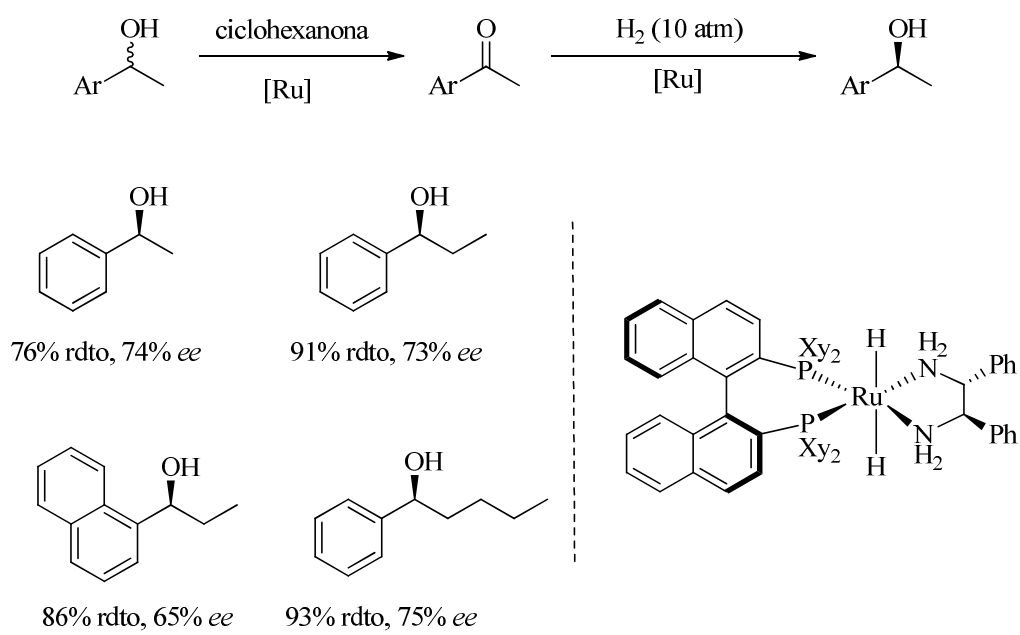
El grupo de Bergens ha descrito el empleo de catalizadores de formulación $\text{RuH}_2((R)\text{-BINAP})(N\text{-}N)$ en la desimetrización de imidas cíclicas mediante reacciones de hidrogenación (Esquema 32).⁴⁷ En particular, el complejo $\text{RuH}_2((R)\text{-BINAP})((R,R)\text{-DPEN})$ proporciona las hidroxilactamas correspondientes con unos niveles de pureza óptica comprendidos entre el 82 y el 97% *ee*.



Esquema 32

f) Desracemización de alcoholes

Adair y Williams han desarrollado un procedimiento para la desracemización de alcoholes consistente en un proceso de tipo tándem mediado por el complejo $\text{RuH}_2((R)\text{-Xyl-BINAP})((R,R)\text{-DPEN})$ (Esquema 33).⁴⁸ En la primera etapa del proceso, se produce la deshidrogenación del alcohol racémico a la cetona correspondiente mediante el empleo de ciclohexanona como aceptor de hidrógeno. En una segunda etapa, la cetona obtenida se hidrogena haciendo uso del mismo catalizador con unos niveles de enantioselectividad en torno al 70% *ee*.

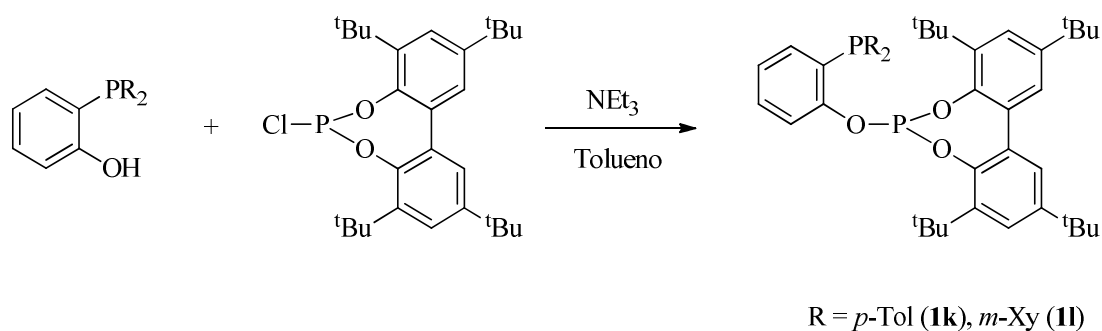
**Esquema 33**

2.2.-RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.2.-RESULTADOS Y DISCUSION

2.2.1.- Síntesis de los ligandos fosfina-fosfito **1k** y **1l**

Durante el transcurso de las investigaciones recogidas en el presente capítulo se ha considerado necesaria la preparación de nuevos ligandos fosfina-fosfito (P-OP) que complementen a los derivados de esta clase sintetizados previamente en nuestro laboratorio. En concreto, se han preparado los ligandos fosfina-fosfito **1k** y **1l**, que se caracterizan por tener un grupo diarilfosfino y otro fosfito basado en un fragmento bifenilo conformacionalmente flexible (Esquema 1). El procedimiento para la síntesis de estos compuestos es análogo al utilizado anteriormente en la preparación de otros ligandos P-OP, que consiste en la condensación, en presencia de NEt_3 , del 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito y la 2-hidroxifenilfosfina correspondiente.⁴⁹



Esquema 1

Los ligandos **1k** y **1l** se han caracterizado mediante las técnicas analíticas y espectroscópicas habituales y los datos obtenidos están de acuerdo con la formulación propuesta. A modo de ejemplo, en la Tabla 1 se recogen los datos para las señales del espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de cada ligando.

Tabla 1. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los ligandos **1k** y **1l**.^a

P-OP	δ_{P} (PO)	δ_{P} (PC)	J_{PP}
1k	134.5	-33.5	47
1l	133.2	-16.7	36

^a Desplazamientos químicos (δ) en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. Espectros registrados en CDCl_3 .

2.2.2.- Síntesis, caracterización y estudios estructurales de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

2.2.2.1.- Síntesis y caracterización de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

Los estudios correspondientes a este apartado se han iniciado con la preparación de una serie de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$, que incorporan a los ligandos P-OP y diamina (N-N) recogidos en la Figura 1.

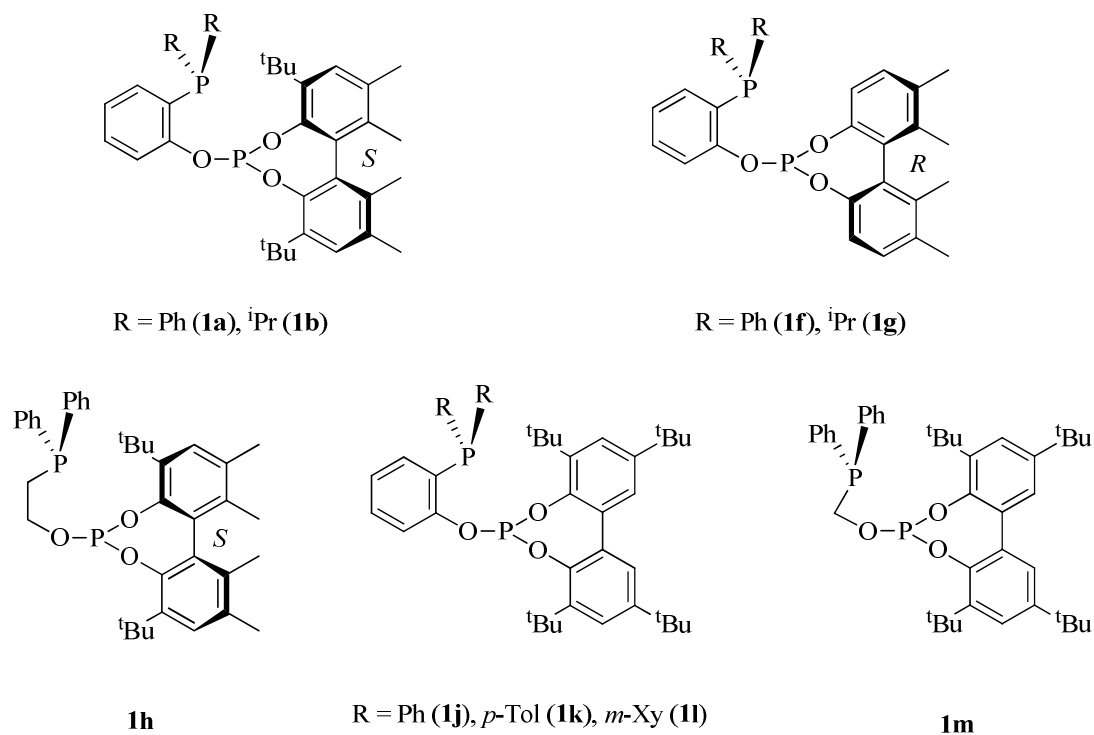
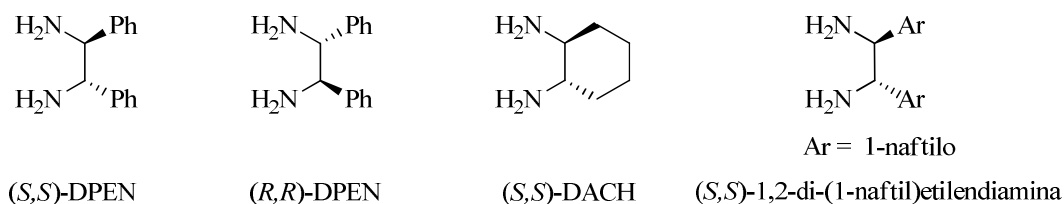
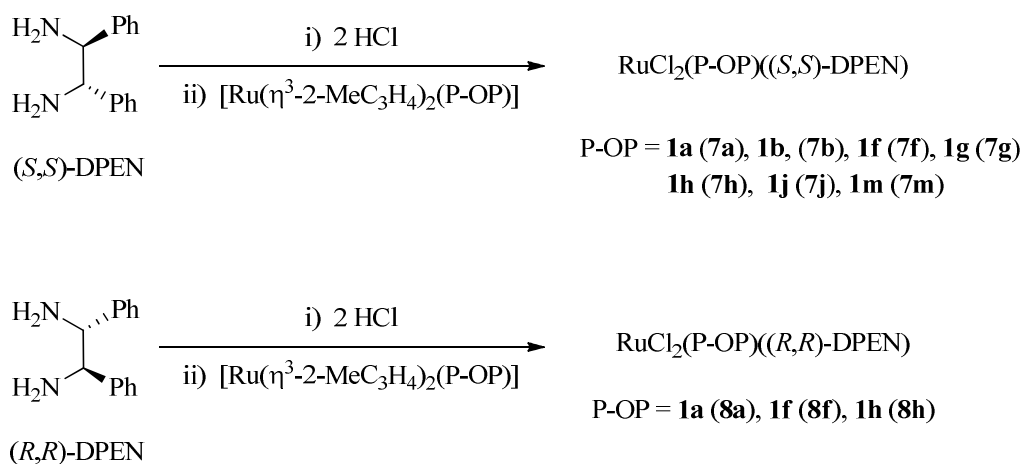
Ligandos fosfina-fosfito**Ligandos diamina**

Figura 1. Ligandos fosfina-fosfito y diamina empleados en la síntesis de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$.

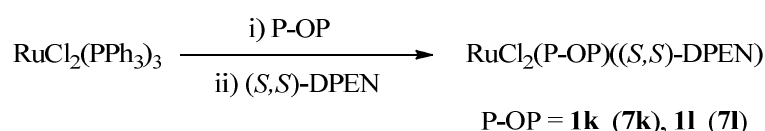
La preparación de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{S,S})\text{-DPEN}$ (**7**) se ha efectuado mediante el tratamiento de un alil-complejo $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-Me-C}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ (**2**) con el bis-hidrocloruro de la diamina (*S,S*)-DPEN (Esquema 2). La reacción resultante

proporciona una mezcla de diferentes isómeros, que se separan por cromatografía en columna de gel de sílice. Mediante este procedimiento se ha sintetizado una serie de compuestos **7** que difieren en la naturaleza del ligando P-OP (P-OP = **1a-j** (**7a-7j**), **1m** (**7m**)). Asimismo, mediante el empleo de esta metodología sintética, se han preparado los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})((R,R)\text{-DPEN})$ (P-OP = **1a** (**8a**), **1f** (**8f**) y **1h** (**8h**)) a partir del bis-hidrocloreto de la diamina (*R,R*)-DPEN.



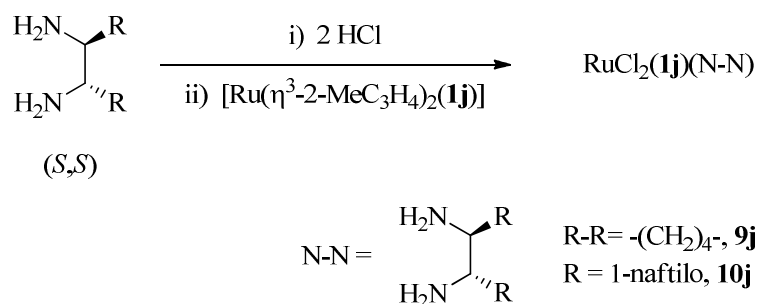
Esquema 2

De manera alternativa, para la síntesis de los complejos **7k** y **7l** se ha seguido un procedimiento diferente, que parte de la reacción entre el complejo $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ y un equivalente del ligando fosfina-fosfito **1k** ó **1l**, seguida del tratamiento de la mezcla resultante con una cantidad estequiométrica de la diamina (*S,S*)-DPEN (Esquema 3).



Esquema 3

Finalmente, con el objeto de disponer de otros derivados del tipo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ basados en ligandos diamina alternativos a la DPEN, se han preparado los complejos **9j** y **10j**, que incorporan a los ligandos (S,S) -1,2-diamino-ciclohexano ((S,S) -DACH) y (S,S) -1,2-di-(1-naftil)etilen-1,2-diamina, respectivamente. Estos derivados se han sintetizado mediante la reacción del alil-complejo **2j** con el bis-clorhidrato de la diamina correspondiente (Esquema 4). En el caso del complejo **9j** la reacción conduce a este complejo como un único isómero, mientras que para el derivado **10j** la reacción produce una mezcla de tres isómeros en proporción relativa 10:1:1.



Esquema 4

Los complejos **7-10** se aíslan como sólidos de color amarillo, y sus datos analíticos y espectroscópicos se ajustan a la formulación propuesta. Así, por ejemplo, el espectro de masas obtenido mediante la técnica de ionización por electrospray (ESI) del complejo **8a** muestra señales a valores $m/z = 1067$ y 1009 , correspondientes a los iones

$[M+Na]^+$ y $[M-Cl]^+$ respectivamente (Figura 2). En el caso del diastereoisómero **7a** se obtiene, lógicamente, un espectro análogo. Para los derivados **7** y **8** restantes se han obtenido espectros de masas con un patrón de señales muy similar.

Los complejos **7-10** han sido asimismo caracterizados mediante técnicas de RMN de 1H , $^{13}C\{^1H\}$ y $^{31}P\{^1H\}$. Respecto a la última, cabe destacar que los derivados **7-10** producen en los espectros de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ dos señales de tipo doblete. De ellas, la que aparece a un valor de campo más alto corresponde al átomo de fósforo del fragmento fosfino y la de mayor valor de desplazamiento químico al grupo fosfito (Figura 3, Tabla 2). Las constantes de acoplamiento $^2J_{PP}$ encontradas para estas señales presentan valores comprendidos entre 65 y 76 Hz, con la excepción del derivado **7m** que contiene un ligando fosfina-fosfito basado en un puente metileno y que presenta un valor de la constante J_{PP} significativamente menor ($^2J_{PP} = 47$ Hz).

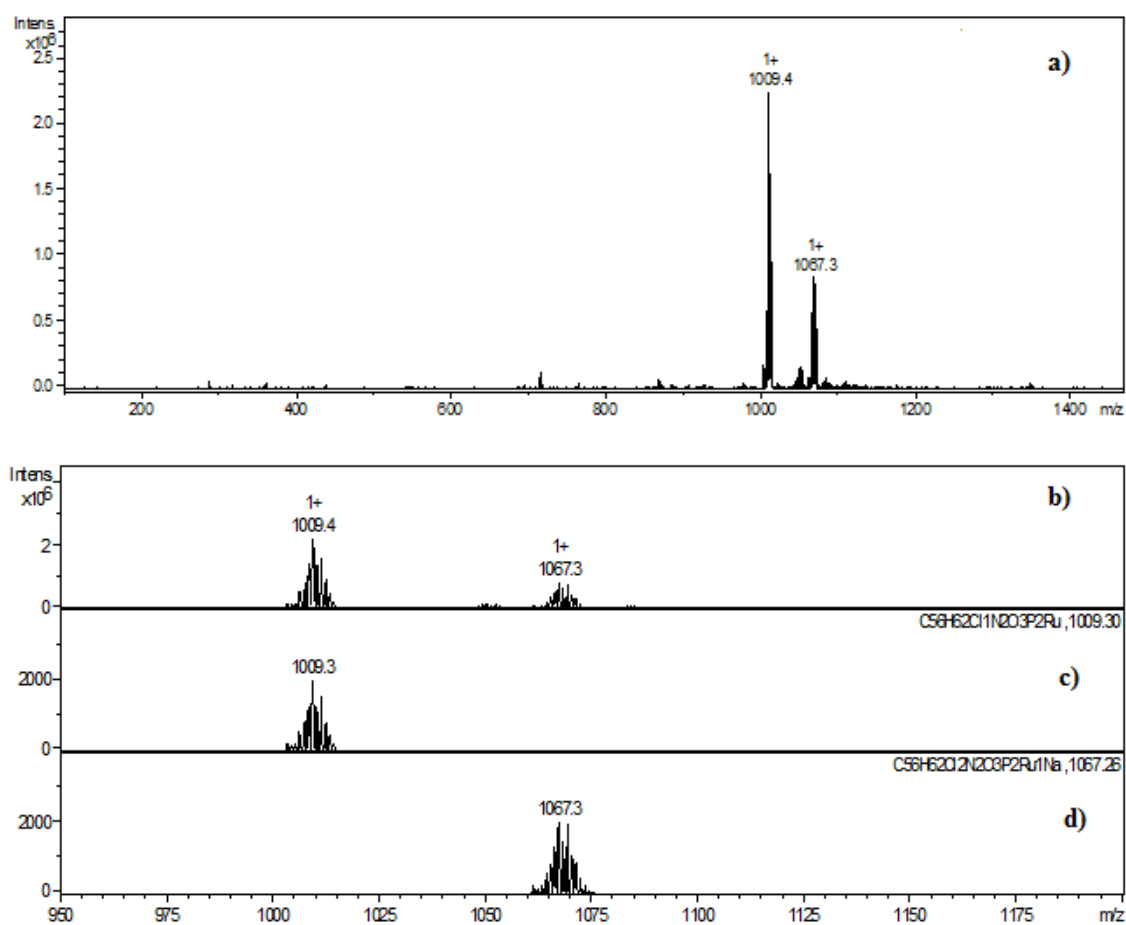


Figura 2. (a) Espectro de masas (ESI) del compuesto 8a, (b) ampliación de la región correspondiente a los iones $m/z = 1067$ y $m/z = 1009$, (c) y (d) espectros simulados de los picos correspondientes a los iones $m/z = 1009$ y $m/z = 1067$.

Tabla 2. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **7-10**.^a

Complejo	δ_{P} (PO)	δ_{P} (PC)	$^2J_{\text{PP}}$
7a	144.7	38.3	73
7b	149.3	46.8	67
7f	156.6	42.5	76
7g	160.5	49.0	72
7h	143.9	31.8	69
7j	145.8	38.8	73
7k	146.1	37.6	72
7l	145.5	37.8	73
7m	171.9	69.7	47
8a	148.1	40.3	72
8f	155.8	42.4	76
8h	143.6	32.7	69
9j	144.5	38.2	73
10j	146.4*	38.9*	72*
	146.4	39.2	73
	144.7	40.2	65

^a Desplazamientos químicos (δ) en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. Espectros registrados en CD_2Cl_2 . El asterisco (*) denota las señales correspondientes al isómero mayoritario.

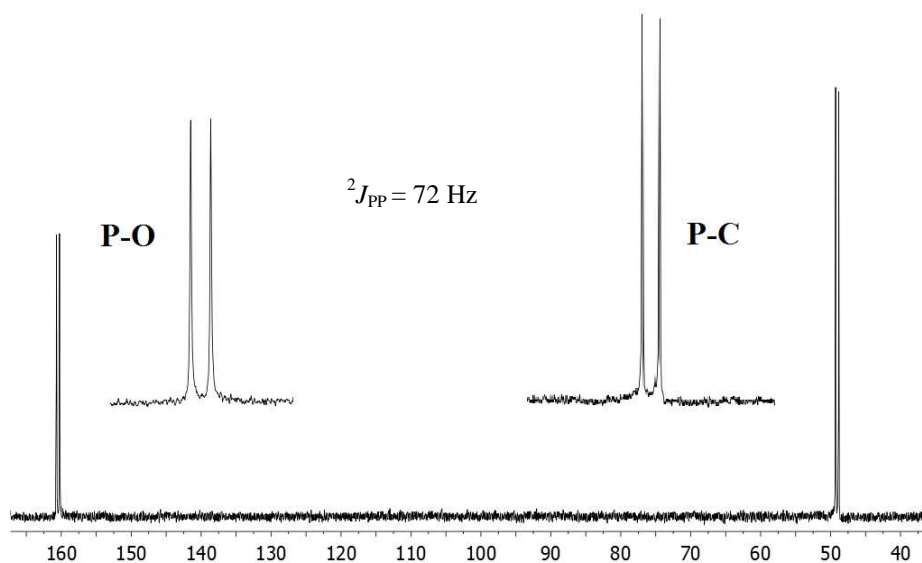


Figura 3. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **7g** en CD_2Cl_2 .

Por otra parte, los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **7-10** presentan las señales esperadas para los ligandos fosfina-fosfito y diamina. Respecto a las señales correspondientes al primero, cabe mencionar que son análogas a las observadas en otros complejos de rodio, iridio y rutenio que incorporan a ligandos fosfina-fosfito, y no merecen mayor comentario.

Tabla 3. Datos de RMN de ^1H de los ligandos diamina de los complejos **7-10**.^a

Complejo	$(\text{CHNH}_2)^{\text{a}}$	$(\text{CHNH}_2)^{\text{b}}$	$(\text{NH}_2)^{\text{a}}$	$(\text{NH}_2)^{\text{b}}$		
7a	4.32 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.7, 7.1, 7.1$	4.11 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.9, 7.9, 7.9$	3.53 (m)	3.20 (m)	3.07 (m)	2.81 (m)
7b	4.40* (m)	3.97 (ddd) $J_{\text{HH}} = 12.1, 4.1, 4.1$	4.40* (m)	3.88 (m)	2.69 (m)	2.55 (m)
7f	4.43 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.5, 5.0, 5.0$	4.31 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.8, 4.6, 4.6$	3.45* (m)	3.45* (m)	3.45* (m)	3.59 (m)
7g	4.07 (ddd) $J_{\text{HH}} = 12.0, 4.9, 4.9$	4.47* (m)	3.05 (m)	3.17 (m)	3.97 (m)	4.47*(m)
7h	4.24 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.7, 4.7, 4.7$	4.15 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.9, 4.3, 4.3$	3.21*(m)	3.43*(m)	3.21*(m)	3.43*(m)
7j	4.31 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.8, 4.4, 4.4$	4.20 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.7, 4.6, 4.6$	3.74 (m)	3.44 (m)	3.07 (m)	2.82 (m)
7k	4.31 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.9, 4.2, 4.2$	4.18 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.7, 4.6, 4.6$	3.78 (m)	3.50 (m)	3.03 (m)	2.76 (m)
7l	4.30 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.9, 5.9, 5.9$	4.21 (ddd) $J_{\text{HH}} = 12.3, 6.1, 6.1$	3.69 (m)	3.53 (m)	3.03 (m)	2.82 (m)
7m	4.40 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.8, 4.3, 4.3$	4.26 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.8, 4.5, 4.5$	4.11 (m)	3.96 (m)	3.16 (m)	2.99 (m)
8a	4.37 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.9, 4.0, 4.0$	4.28 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.6, 4.8, 4.8$	4.05 (m)	3.21 (m)	3.04 (m)	2.34 (m)
8f	4.44* (m)	4.44* (m)	3.34 (m)	3.45 (m)	3.53 (m)	3.84 (m)
8h	4.25 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.6, 4.6, 4.6$	4.18 (ddd) $J_{\text{HH}} = 11.6, 4.3, 4.3$	3.62 (m)	2.98 (m)	3.18 (m)	2.88 (m)
9j	2.59* (m)	2.59* (m)	3.03 (m)	2.59*(m)	2.59*(m)	2.08 (m)
10j	5.64 (ddd) $J_{\text{HH}} = 12, 5.6, 5.6$	5.87 (dd) $J_{\text{HH}} = 11.0, 11.0$	3.07 (m)	3.03 (m)	3.78 (m)	3.65 (m)

^a Desplazamientos químicos (δ) en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz. Espectros registrados en CD_2Cl_2 . El asterisco (*) indica una señal solapada.

Por su parte, las señales correspondientes a los protones metínicos de los ligandos diamina de los complejos **7** y **8** aparecen en los espectros de RMN de ^1H a valores de desplazamiento químico en torno a 4.0 ppm, con una multiplicidad de doblete de doblete de doblete, debida al acoplamiento con los dos hidrógenos del grupo NH_2 y con el otro protón metínico del ligando diamina (Tabla 3, Figura 4). La constante de acoplamiento J_{HH} mayor presenta un valor próximo a 12 Hz, de acuerdo con una disposición *trans* entre los protones, y las otras dos constantes, valores en el rango comprendido entre 4 y 8 Hz. Por otra parte, los hidrógenos de los grupos NH_2 producen señales multiplete centradas a valores de desplazamiento químico comprendidos entre 2.0 y 4.5 ppm.

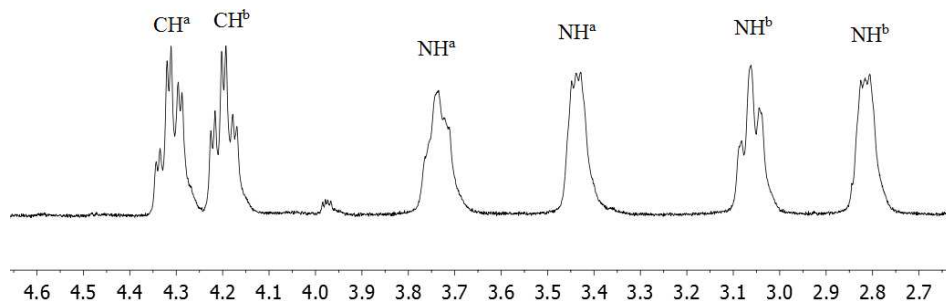


Figura 4. Región de las señales correspondientes a los fragmentos CHNH_2 del ligando DPEN del complejo **7j**.

Finalmente, en los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **7** y **8**, las resonancias debidas a los carbonos metínicos del ligando DPEN aparecen como singletes a valores de desplazamiento químico en torno a 63 ppm, mientras que en el caso de los complejos de las diaminas (*S,S*)-DACH y (*S,S*)-1,2-di-1-naftiletilendiamina estas señales aparecen alrededor de 56 ppm.

Los espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **7j-l**, **7m** y **9j**, que contienen un ligando fosfina-fosfito que posee un fragmento fosfito conformacionalmente flexible, presentan un único conjunto de señales a la temperatura ambiente, de acuerdo con la existencia de una única especie en disolución o una tropoisomerización rápida del fragmento bifenilo. Con la finalidad de distinguir entre ambas posibilidades se ha efectuado un estudio del derivado **7j** mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en el intervalo de temperaturas comprendido entre -90 y 25 °C (Figura 5). A la temperatura ambiente, el espectro muestra dos señales dobletes centradas a 146.1 y 38.7 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 73$ Hz) producidas por los átomos de fósforo de los grupos fosfito y fosfino, respectivamente. El enfriamiento gradual de la muestra produce primero un ensanchamiento de las señales y posteriormente, a temperaturas inferiores a -60 °C, la escisión en dos grupos de señales con intensidad relativa 2:1. A la menor de las temperaturas estudiadas, la especie mayoritaria aparece en el espectro como dos dobletes centrados a 149.5 y 37.3 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 71$ Hz), mientras que la minoritaria se caracteriza por otros dos dobletes centrados a 148.8 y 36.9 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 73$ Hz). Estas observaciones están de acuerdo con un intercambio rápido entre los dos diastereoisómeros resultantes de la tropoisomerización del grupo fosfito (Esquema 5). En buen acuerdo con esta propuesta, la energía de activación calculada a la temperatura de

coalescencia es de aproximadamente 10 kcal/mol.⁵⁰ Este valor es muy cercano al correspondiente a la atropoisomerización del fragmento fosfito de un ligando P-OP similar de un complejo de rodio de formulación $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-OP})]\text{BF}_4$ (11 kcal/mol).⁵¹ Por tanto, la capacidad del ligando diamina para fijar la configuración del bifenilo es relativamente pequeña. Esta observación contrasta con las realizadas en otros complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{DPEN})$ formados por un ligando difosfina conformacionalmente flexible, donde la conformación del ligando fosforado queda determinada por la del ligando diamina.^{31r,52}

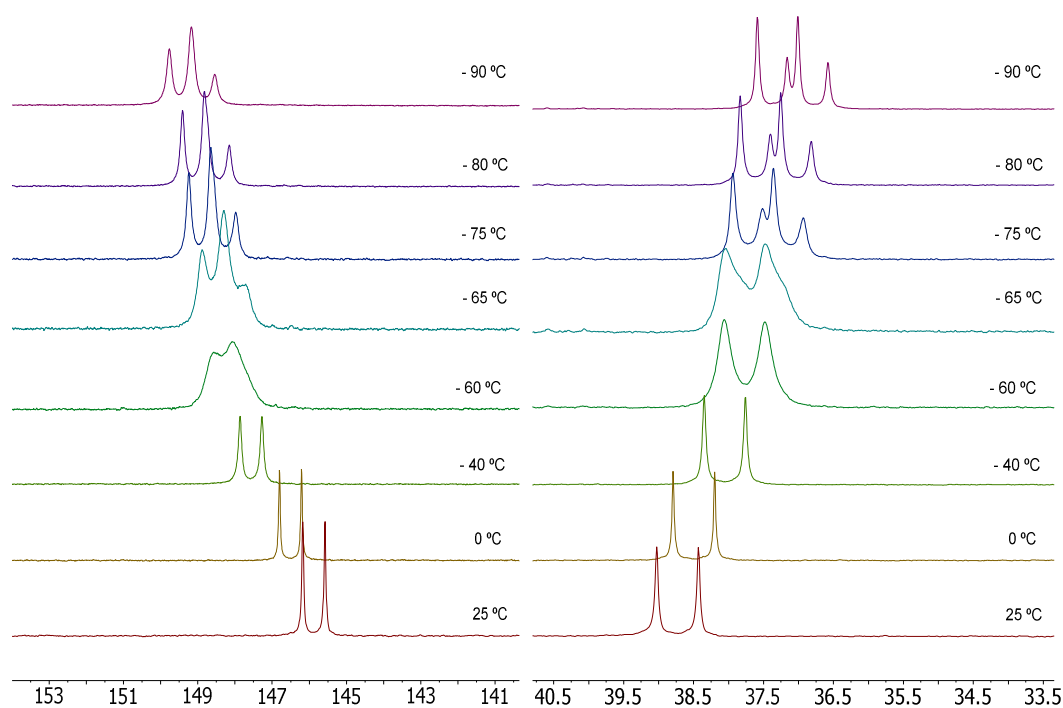
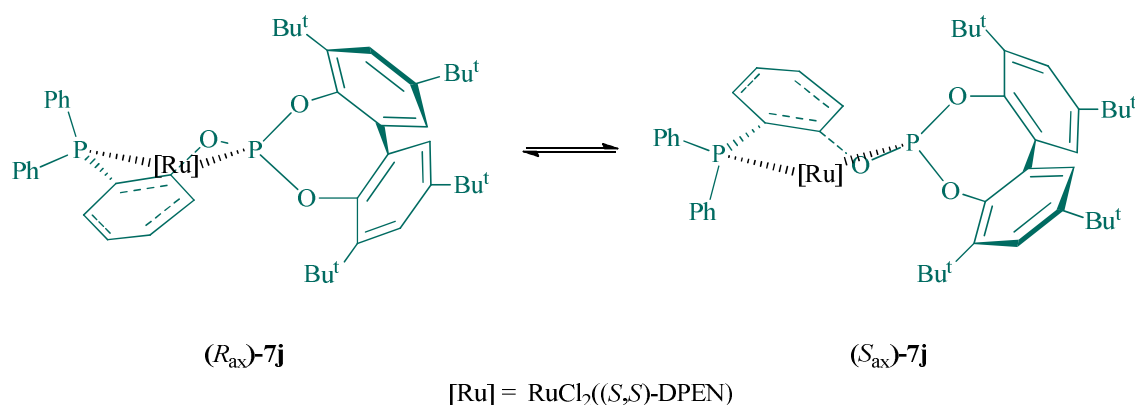


Figura 5. Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **7j** en CD_2Cl_2 registrados entre 25 °C y -90 °C.



Esquema 5. Interconversión entre los diastereoisómeros $(S_{ax})\text{-7j}$ y $(R_{ax})\text{-7j}$.

2.2.2.2.- Características estructurales de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

De acuerdo con los datos estructurales recogidos en la bibliografía para los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ (P-P = difosfina; N-N = diamina),^{38a,32} cabe esperar para los complejos **7-10** una estructura octaédrica en la que los ligandos cloro puedan adoptar tanto una disposición *trans* como *cis* influida por la naturaleza del resto de ligandos del complejo (Figura 6). En el caso de una estereoquímica *trans* sólo hay una estructura posible. Por el contrario, en el caso de una coordinación *cis* de los ligandos cloro, son posibles cuatro isómeros, que se diferencian en la posición relativa de cada fragmento fosforado respecto a la de los ligandos cloro y amino. Así pueden diferenciarse estructuras en las que el fragmento fosfito está coordinado en una posición *trans* respecto al ligando cloro o respecto a uno de los nitrógenos del ligando N-N. Además, los derivados con geometría *cis*, debido a la existencia de un centro estereogénico en el metal, pueden adoptar para éste una configuración Λ o Δ .

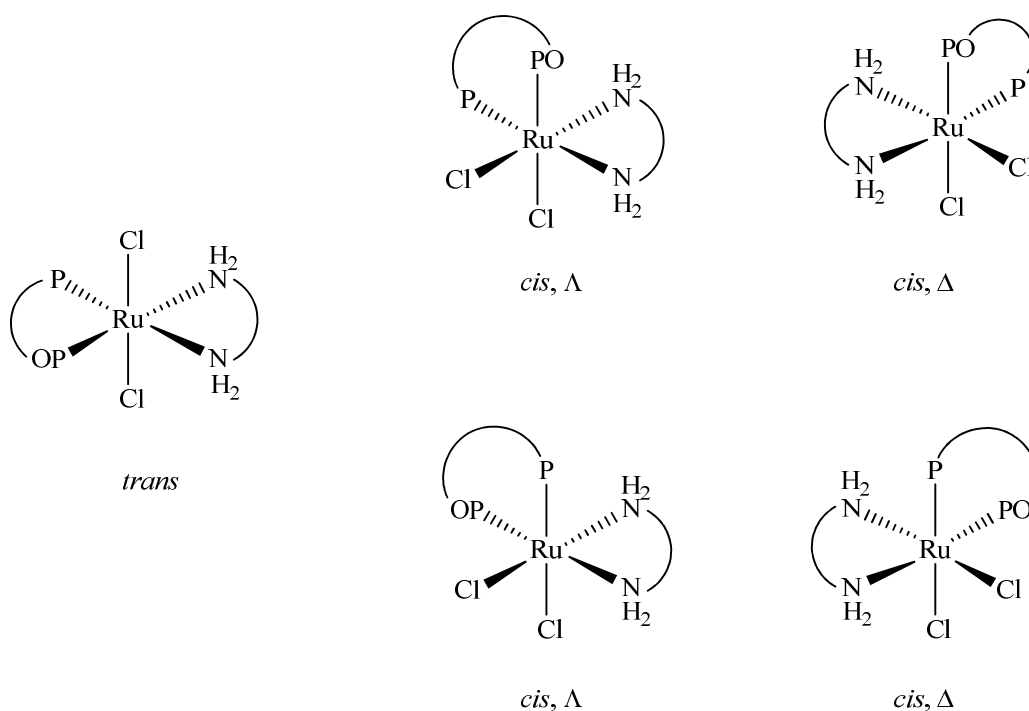


Figura 6. Isómeros geométricos y ópticos de los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$.

A partir de los datos obtenidos en el estudio de los complejos **7-10** mediante técnicas de RMN no se ha podido extraer información concluyente sobre la estereoquímica de éstos compuestos. Por este motivo se ha considerado oportuno investigar la estructura de algunos de los complejos **7** y **8** mediante difracción de rayos X de monocristal. La determinación estructural de estos compuestos ha sido realizada por el Dr. Eleuterio Álvarez, del Instituto de Investigaciones Químicas. En particular, se han determinado las estructuras en el estado sólido de los complejos **7f**, **7h**, **7m** y **8h** (Figuras 8-11). A continuación se discuten los aspectos más relevantes de estas estructuras en relación con esta Tesis Doctoral. La obtención de cristales adecuados

para este estudio se ha llevado a cabo mediante el enfriamiento a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ de disoluciones saturadas en hexano o pentano del complejo correspondiente.

Por otra parte, debe mencionarse que con anterioridad al desarrollo de esta Tesis Doctoral se estudió la estructura en el estado sólido del complejo $\text{RuCl}_2(\mathbf{1j})((S,S)\text{-DPEN})$ (**7j**),⁵³ que tiene un papel fundamental en los estudios catalíticos que se describirán en una sección posterior. A título comparativo, los aspectos más importantes de la estructura de **7j** también se incluirán en la discusión. Un aspecto relevante de la estructura de este complejo es la observación de dos moléculas en la celdilla cristalográfica, que presentan una distribución *trans* de los ligandos cloro y difieren en la configuración (S_{ax} o R_{ax}) del fragmento bifenilo del fosfito, por lo que las dos estructuras, debido a la presencia del ligando diamina quiral, son diastereoisómeras entre sí y se denotarán como (S_{ax})-**7j** y (R_{ax})-**7j**, respectivamente (Figura 7a y 7b).

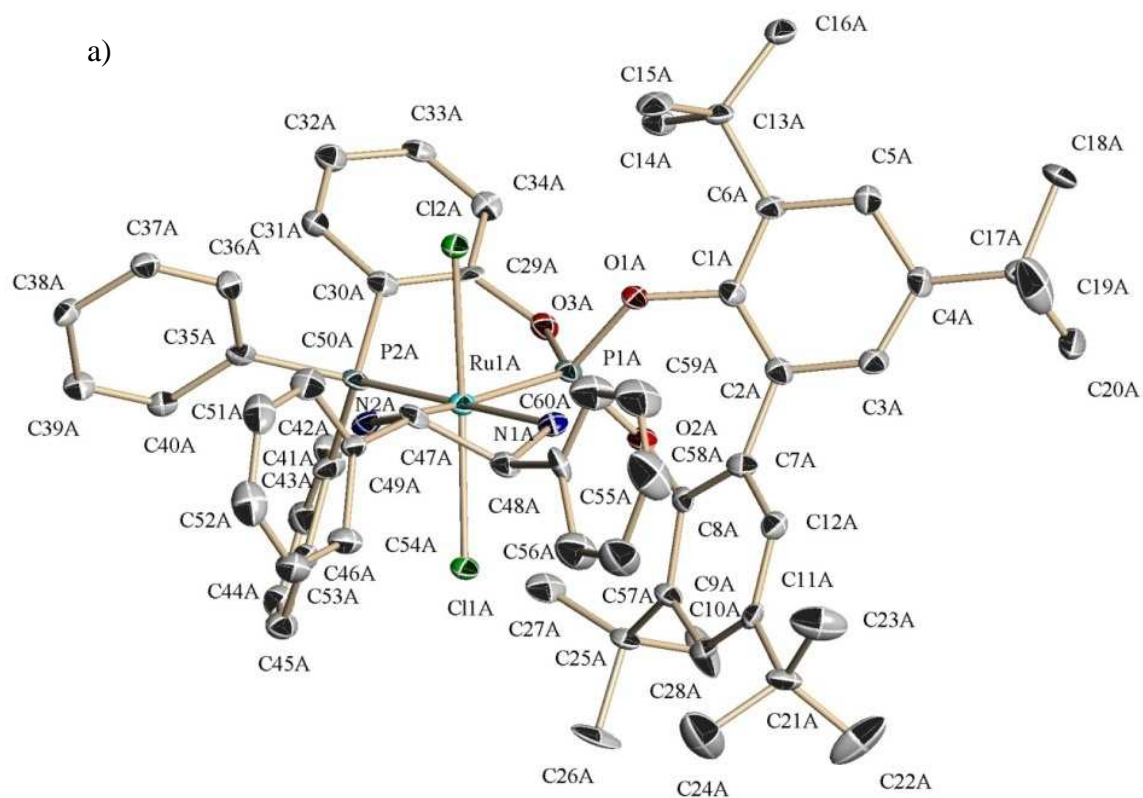


Figura 7a. Perspectivas ORTEP del complejo **7j**: Diastereoisómero de configuración (S_{ax},S,S) [(S_{ax}) -**7j**]; Elipsoides dibujados al 30% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

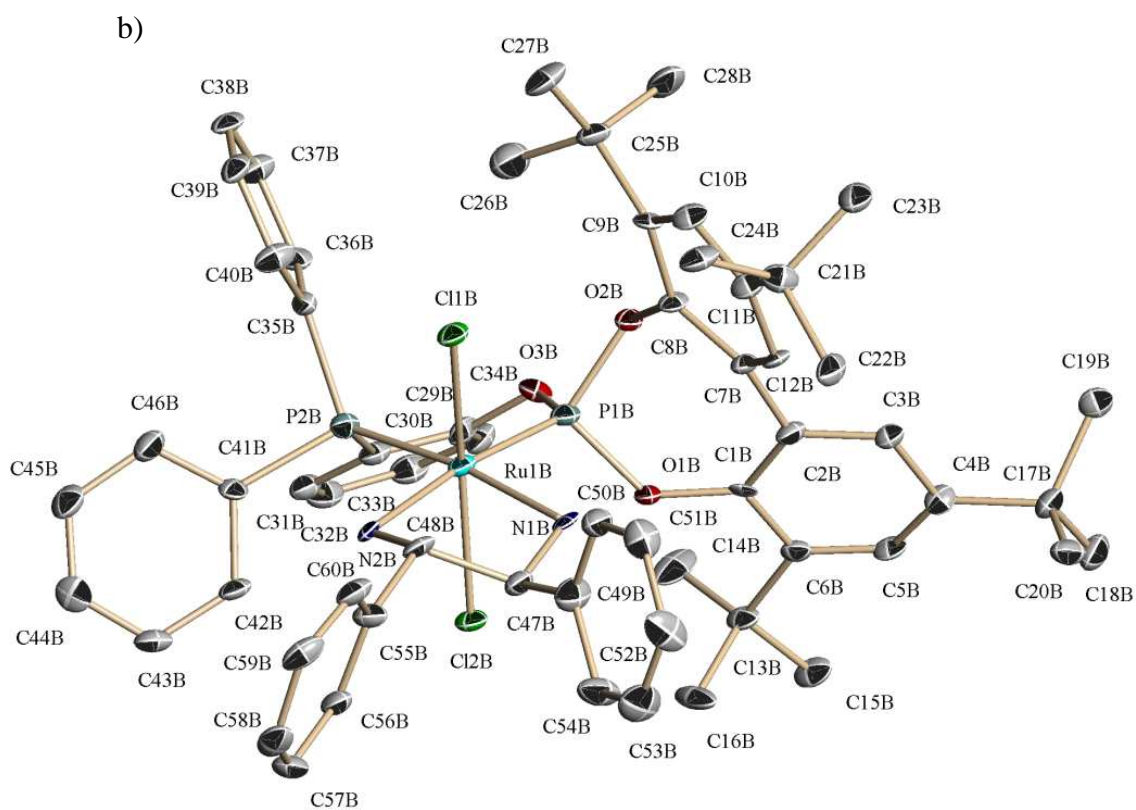


Figura 7b. Perspectivas ORTEP del complejo **7j**: Diastereoisómero de configuración (R_{ax},S,S) [(R_{ax}) -**7j**]. Elipsoides dibujados al 30% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

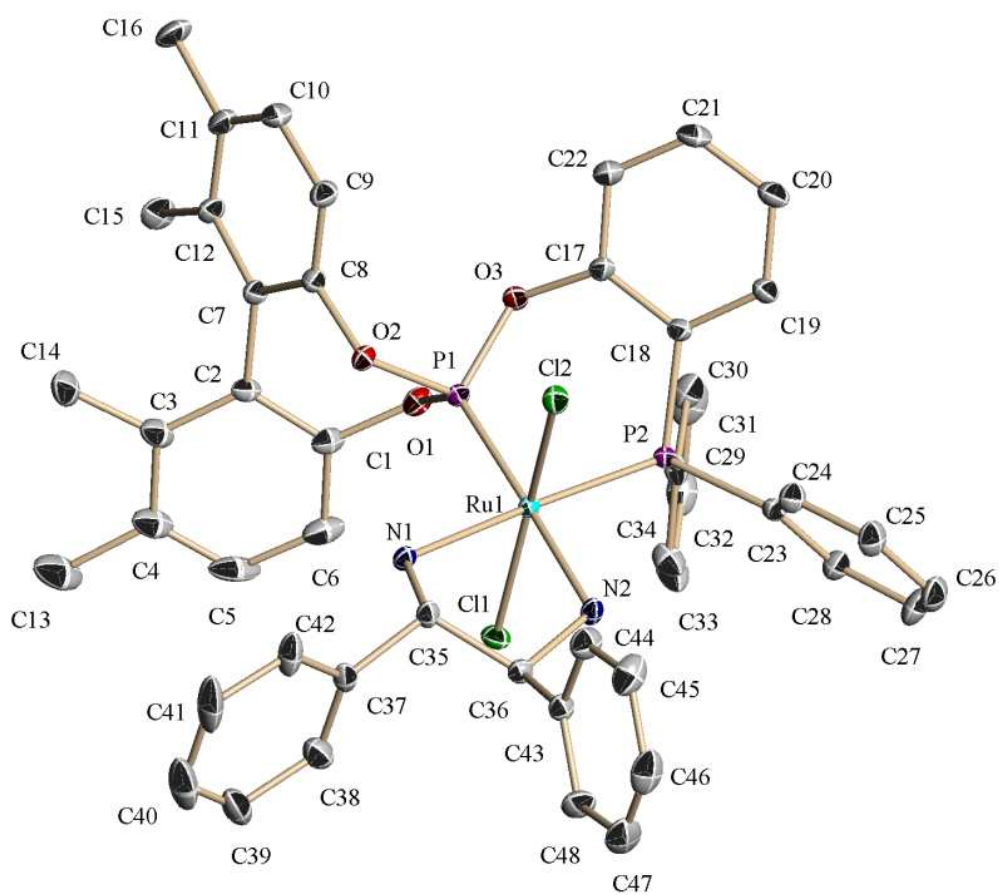


Figura 8. Perspectiva ORTEP del complejo **7f**. Elipsoides dibujados al 30% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

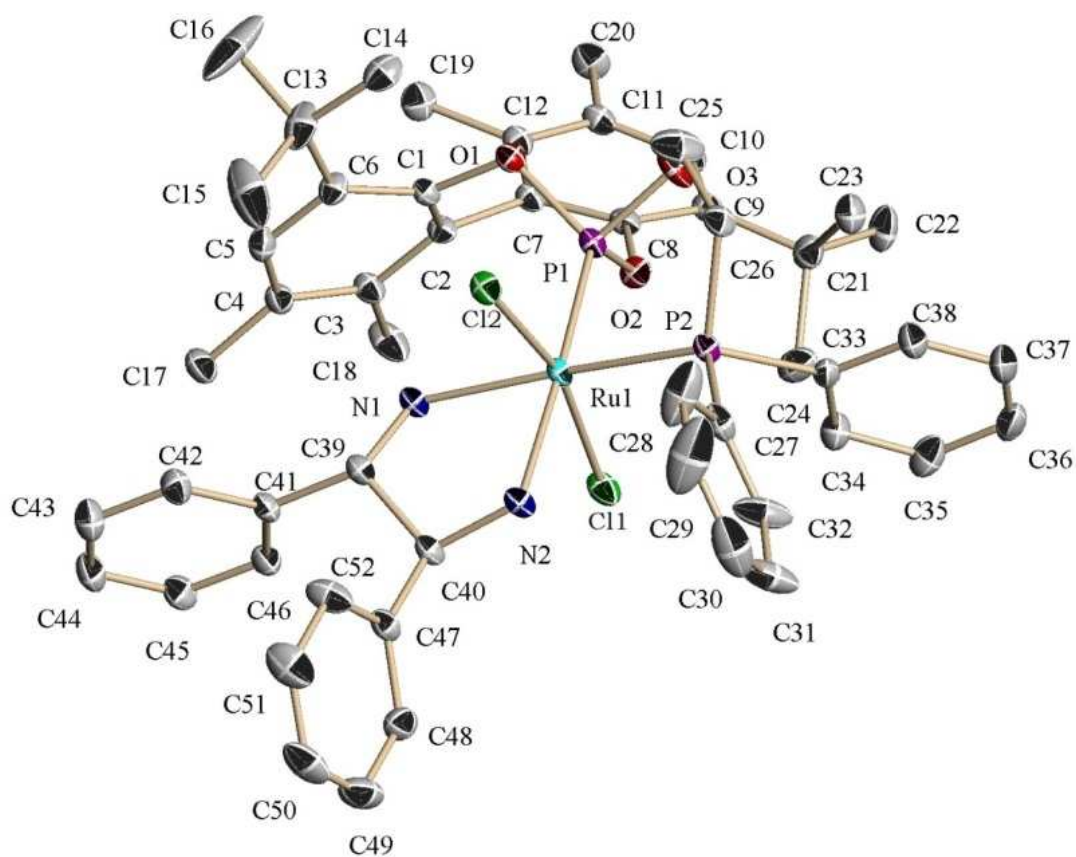


Figura 9. Perspectiva ORTEP del complejo **7h**. Elipsoides dibujados al 30% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

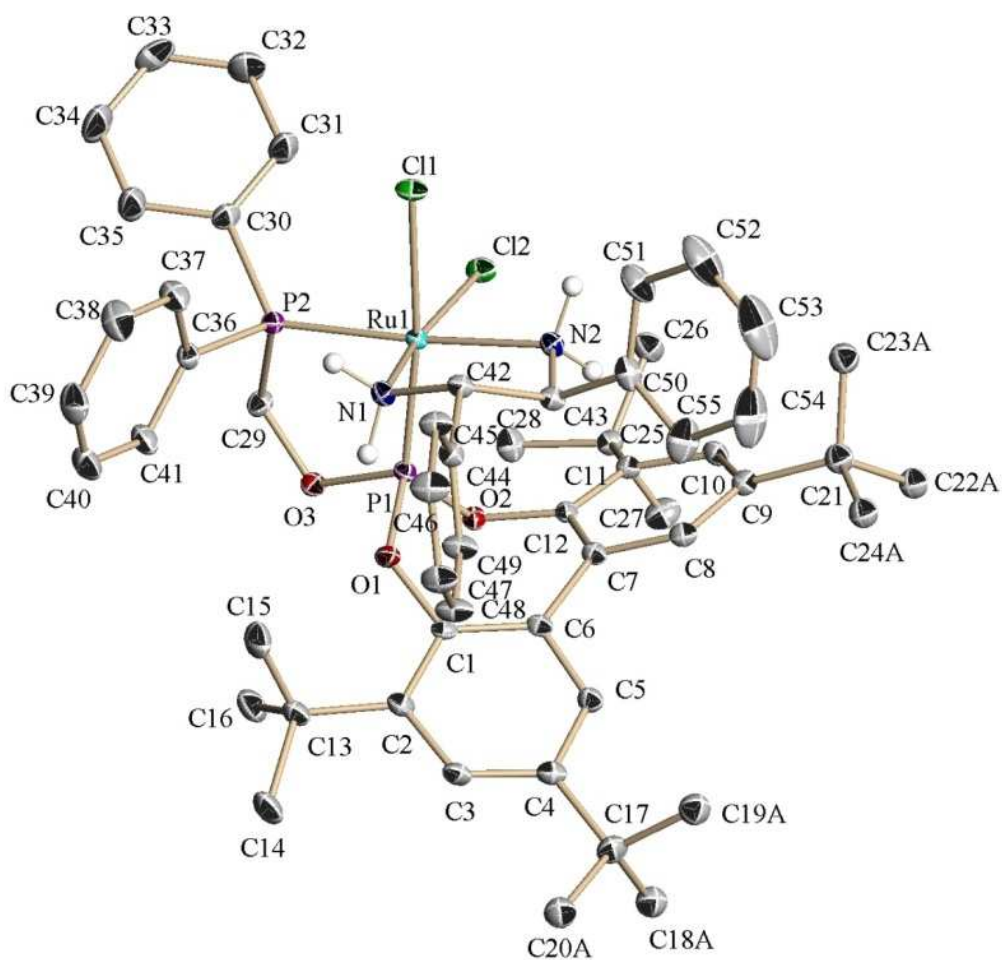


Figura 10. Perspectiva ORTEP del complejo Λ -7m. Elipsoides dibujados al 30% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno, excepto los correspondientes a los grupos NH_2 , se han omitido para simplificar la figura.

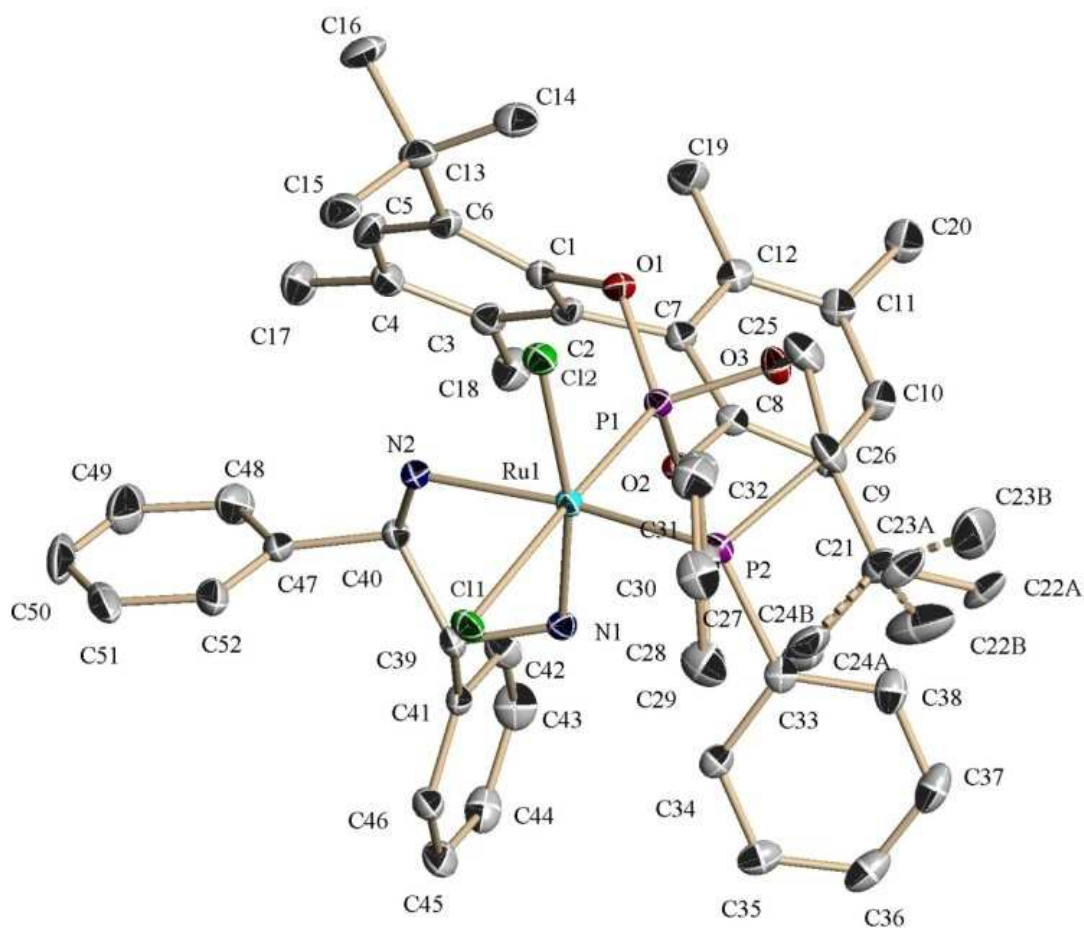


Figura 11. Perspectiva ORTEP del complejo Δ -8h. Elipsoides dibujados al 30% de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

Como se ha observado para el complejo **7j**, los derivados **7f** y **7h** presentan una geometría octaédrica distorsionada en la que los átomos de cloro ocupan posiciones mutuamente *trans*, con valores del ángulo Cl-Ru-Cl comprendidos entre 165 y 167° (Tabla 4). Los valores de los ángulos P-Ru-N entre los átomos de fósforo y nitrógeno coordinados en posiciones mutuamente *cis* se encuentran comprendidos entre 95° y 98°. Además, los valores de los ángulos P-Ru-P (86° (**7f**), 87° (**7h**), 89° ((*S*_{ax})-**7j**) y 90° ((*R*_{ax})-**7j**)) son muy similares entre sí, y dentro del rango encontrado en complejos que contienen ligandos P-OP (86-90°).^{49,54} Por otra parte, como se ha observado anteriormente en la estructura de otros complejos con ligandos P-OP,^{49,54} las distancias de enlace Ru-P(fosfina) son apreciablemente mayores que las distancias Ru-P(fosfito). Por ejemplo, la diferencia entre distancias de enlace es de 0.10 para **7f** y de 0.08 para **7h**. Sin embargo, la mayor influencia *trans* esperada para el fragmento fosfito apenas se manifiesta en las distancias Ru-N, siendo el enlace Ru-N situado *trans* a la fosfina entre 0.02 y 0.04 Å más corto en el caso de los complejos **7f**, **7h** y (*S*_{ax})-**7j**, y 0.05 Å más largo en (*R*_{ax})-**7j**.

Como cabría esperar, una diferencia notable entre las estructuras de los complejos **7f**, **7h**, (*S*_{ax})-**7j** y (*R*_{ax})-**7j** se debe a las características estructurales de los ligandos fosfina-fosfito. Por ejemplo, la comparación de la estructura de los diastereoisómeros (*S*_{ax})-**7j** y (*R*_{ax})-**7j** muestra que estos no sólo se diferencian en la configuración del bifenilo, sino también en la orientación del puente fenileno respecto al plano de coordinación. En estas estructuras el metalaciclo generado por el ligando P-OP adopta un conformación de tipo *bote*. En ambos casos el fenileno del puente se sitúa en una orientación *syn* respecto al anillo aromático más externo (*exo*) del bifenilo (Figura 12). Esta orientación del puente se observa también en la estructura del complejo **7f**, que

como **7j** contiene un ligando P-OP basado en un puente benceno. Es interesante destacar que esta orientación del puente es opuesta a la observada anteriormente en el complejo $\text{IrCl}(\text{CO})(\mathbf{1a})$,^{54c} en la que el puente está situado en una orientación *anti* respecto al anillo *exo*. Alternativamente, el metalaciclo que genera el ligando P-OP en el complejo **7h** adopta una conformación de tipo *bote torcido*. En este caso el puente se sitúa por debajo del plano de coordinación en una orientación *anti* respecto al anillo *exo* del bifenilo.

Por otra parte, aunque los complejos **7f**, **7h** y **7j** contienen ligandos P-OP que tienen fragmentos fosfito y puente de distinta naturaleza, muestran una distribución similar de los sustituyentes fenilo del grupo fosfino. Así, los Ph del PPh_2 ocupan una posición pseudoaxial y otra pseudoecuatorial respecto al plano de coordinación. La posición de estos sustituyentes está determinada por la posición del carbono unido al fósforo que integra el metalaciclo (C_α), que puede estar bajo o sobre el plano de coordinación (estructuras **A** y **B**, respectivamente, Figura 13).

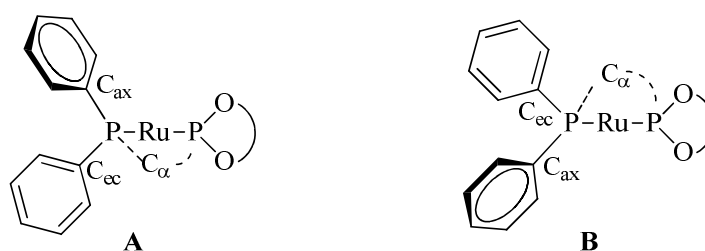


Figura 13. Disposición de los sustituyentes arilo del grupo PPh_2 atendiendo a la posición del C_α .

Tabla 4. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados de los complejos **7f**, **7h**, (R_{ax})-**7j** y (S_{ax})-**7j**.^a

<i>Distancias de enlace (Å)</i>				
	7f	7h	(S_{ax})- 7j	(R_{ax})- 7j
Ru-P(1)	2.1598(9)	2.1931(8)	2.189(4)	2.180(4)
Ru-P(2)	2.2650(9)	2.2749(9)	2.277(4)	2.262(4)
Ru-N(1)	2.155(3)	2.161(3)	2.148(10)	2.208(9)
Ru-N(2)	2.171(3)	2.191(3)	2.190(11)	2.161(11)
Ru-Cl(1)	2.3945(9)	2.3989(8)	2.409(4)	2.399(4)
Ru-Cl(2)	2.4246(9)	2.4229(8)	2.399(4)	2.405(3)
<i>Ángulos (°)</i>				
	7f	7h	(S_{ax})- 7j	(R_{ax})- 7j
P(1)–Ru–P(2)	86.45(3)	87.39(3)	89.18(5)	89.60(16)
Cl(1)-Ru-Cl(2)	167.53(3)	164.89(3)	165.20(13)	164.98(13)
N(1)-Ru-N(2)	78.95(11)	78.48(10)	78.1(4)	79.5(4)
P(1)-Ru-N(1)	96.52(8)	98.45(8)	95.4(3)	95.7(3)
P(2)-Ru-N(2)	98.05(8)	95.71(8)	97.2(3)	94.7(3)

^a P(1): átomo de fósforo del fosfito. P(2): átomo de fósforo de la fosfina. N(1): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* al fosfito. Cl(1): átomo de cloro *anti* al puente del ligando P-OP. Cl(2): átomo de cloro *syn* al puente del ligando P-OP.

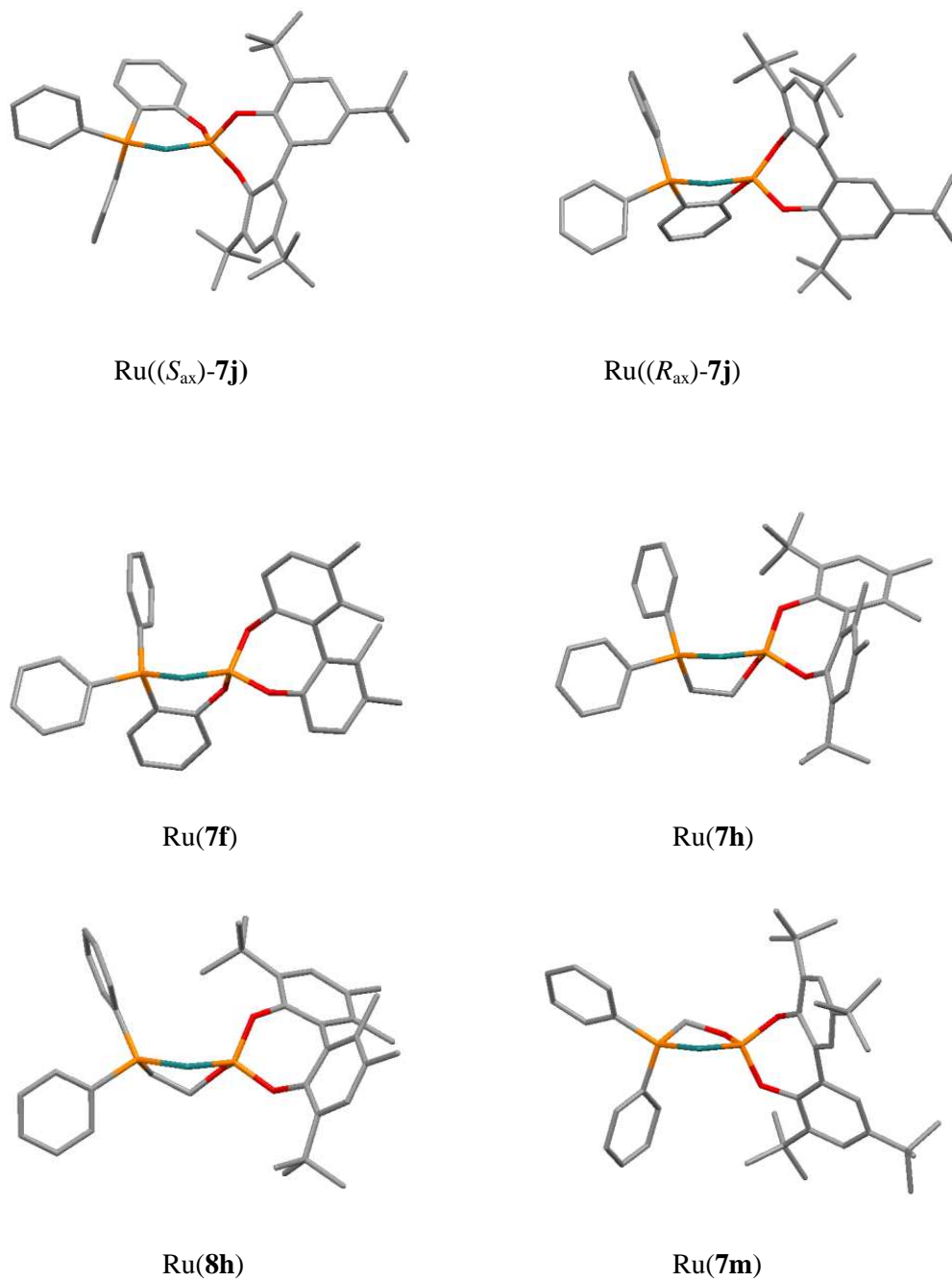


Figura 12. Estructura de los fragmentos Ru(P-OP) de los complejos **7** y **8**.

Así, el grupo fenilo opuesto a C_{α} (con respecto al plano de coordinación) adopta una posición pseudoaxial mientras que el otro fenilo ocupa la posición pseudoecuatorial. Estas observaciones pueden cuantificarse con ayuda de los ángulos de torsión φ_1 y φ_2 [$\varphi_1 = (C_{ax}-P-Ru-P)$; $\varphi_2 = (C_{ec}-P-Ru-P)$, Tabla 5],⁵⁵ tomando como referencia para un sustituyente pseudoaxial y uno pseudoecuatorial valores de 90 y 135°. De este modo, para el fenilo pseudoaxial $|\varphi_1|$ oscila entre 65 y 98° aproximadamente. Por su parte, el fenilo pseudoecuatorial se caracteriza por valores de $|\varphi_2|$ entre 157 y 169°.

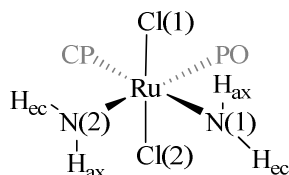
Tabla 5. Valores de los ángulos de torsión (°) de los sustituyentes fenilo del fragmento PPh_2 .

Complejo	Estructura	$\varphi_1 (C_{ax}-P-Ru-P)$	$\varphi_2 (C_{ec}-P-Ru-P)$
7f	A	-64.8	169.4
7h	A	-73.0	167.7
(S_{ax}) - 7j	B	81.0	-158.3
(R_{ax}) - 7j	A	-79.1	156.8
7m	B	93.7	-139.8
8h	A	-97.9	142.3

Una característica destacable de las estructuras de los complejos **7f**, **7h** y **7j** se debe a la estructura del ligando diamina. De manera general, los átomos de hidrógeno de cada grupo NH_2 se sitúan en una posición axial y otra ecuatorial respecto al plano de coordinación del complejo (Tabla 6). De ellos, los H axiales son *synperiplanares* con los átomos de Cl, de manera que los fragmentos $Cl(1)-Ru-N(1)-H_{ax}$ y $Cl(2)-Ru-N(2)-H_{ax}$ tienen una conformación aproximadamente eclipsada, con ángulos de torsión entre

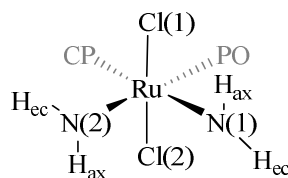
17 y 27°. Además, los valores de las distancias ente los átomos de Cl e H axiales están comprendidos entre 2.7 y 2.8 Å (Tabla 7), inferiores a la suma de sus radios de van der Waals (2.9-3.0 Å),⁵⁶ por lo que estos valores sugieren la existencia de un enlace de hidrógeno entre el Cl y el N-H axial, semejante a la interacción descrita en otros amino complejos de Ru.⁵⁷

Tabla 6. Valores de los ángulos de torsión $\varphi(\text{Cl-Ru-N-H})$ ($^{\circ}$) de los complejos **7f**, **7h**, (S_{ax})-**7j** y (R_{ax})-**7j**.



φ	7f	7h	(S_{ax})- 7j	(R_{ax})- 7j
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ec}	47.01	50.95	51.70	53.56
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ax}	164.13	169.59	-142.54	172.02
Cl(1)-Ru-N(1)-H _{ax}	-18.95	-18.96	-24.09	-27.55
Cl(1)-Ru-N(1)-H _{ec}	-136.29	-136.97	169.62	-146.04
Cl(2)-Ru-N(2)-H _{ec}	-140.26	-136.02	164.26	-135.74
Cl(2)-Ru-N(2)-H _{ax}	-23.14	-17.37	-20.66	-17.28
Cl(2)-Ru-N(1)-H _{ax}	169.64	172.84	-138.59	162.38
Cl(2)-Ru-N(1)-H _{ec}	52.29	54.84	45.81	43.89

^a N(1): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* al fosfito. Cl(1): átomo de cloro *anti* al puente del ligando P-OP. Cl(2): átomo de cloro *syn* al puente del ligando P-OP.

Tabla 7. Distancias H-Cl en los complejos **7f**, **7h**, (S_{ax})-**7j** y (R_{ax})-**7j**.

d(Cl-H)	7f	7h	(S_{ax})-7j	(R_{ax})-7j
$H_{N(1),ax}-Cl(1)$	2.67	2.71	2.85	2.83
$H_{N(1),ec}-Cl(2)$	3.11	2.98	2.88	2.95
$H_{N(2),ax}-Cl(2)$	2.74	2.65	2.77	2.76
$H_{N(2),ec}-Cl(1)$	3.00	3.16	2.94	2.96

^a N(1): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* al fosfito. Cl(1): átomo de cloro *anti* al puente del ligando P-OP. Cl(2): átomo de cloro *syn* al puente del ligando P-OP.

Los complejos **7m** y **8h** presentan, en el estado sólido, una geometría octaédrica distorsionada en la que los átomos de cloro ocupan posiciones mutuamente *cis*, con un valor del ángulo Cl(1)-Ru-Cl(2) de 91° en las dos estructuras (Tabla 8). Los dos complejos muestran una distribución análoga de los ligandos Cl, situándose uno de ellos en una posición *trans* al grupo fosfito, mientras que el otro ocupa una posición *trans* a un átomo de nitrógeno del ligando diamina.

Tabla 8. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados de los complejos Λ -7m y Δ -8h.^a

<i>Distancias de enlace (Å)</i>		
	Δ -8h	Λ -7m
Ru-P(1)	2.1702(7)	2.1636(7)
Ru-P(2)	2.2923(8)	2.2385(7)
Ru-N(1)	2.129(2)	2.115(2)
Ru-N(2)	2.149(2)	2.173(2)
Ru-Cl(1)	2.4756(7)	2.4611(7)
Ru-Cl(2)	2.4089(8)	2.4043(7)
<i>Ángulos (°)</i>		
	Δ -8h	Λ -7m
P(1)-Ru-P(2)	92.28(3)	82.91(3)
Cl(1)-Ru-Cl(2)	91.29(3)	90.93(2)
N(1)-Ru-N(2)	79.02(3)	80.16(8)
P(1)-Ru-N(1)	90.79(7)	92.69(7)
P(1)-Ru-N(2)	96.96(7)	102.97(6)
P(2)-Ru-N(1)	101.77(7)	96.28(7)
P(2)-Ru-N(2)	170.71(7)	173.19(6)
N(1)-Ru-Cl(1)	85.39(7)	85.00(7)
N(2)-Ru-Cl(1)	82.62(7)	82.68(6)

^a P(1): átomo de fósforo del fosfito. P(2): átomo de fósforo de la fosfina. N(1): átomo de nitrógeno *cis* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. Cl(1): átomo de cloro *trans* al fosfito. Cl(2): átomo de cloro *cis* al fosfito.

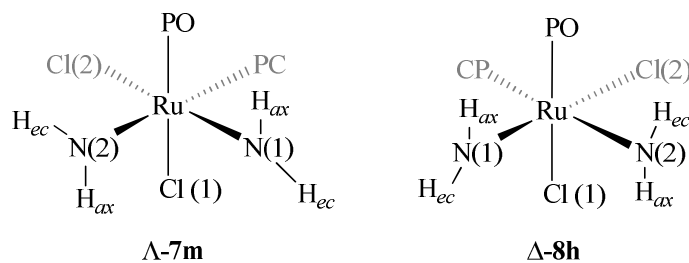
Una característica destacable de estas estructuras, viene dada por la comparación de las distancias de enlace Ru-Cl. La distancia Ru-Cl correspondiente al Cl *trans* al fragmento fosfito es apreciablemente mayor (0.06 Å) que la correspondiente al Cl *trans* al nitrógeno de un ligando amino, y mayores que las observadas en los dicloro complejos con configuración *trans*. Esta observación está en concordancia con la mayor influencia *trans* esperada para el grupo fosfito, y se puede correlacionar con una labilización del enlace Ru-Cl.

Un aspecto de interés en la estructura de **7m** es que debido al menor tamaño del puente del ligando P-OP, el valor del ángulo P-Ru-P del complejo **7m** es de tan sólo 83°. Por su parte, en la estructura del complejo **8h** el valor de este ángulo es de 92°, que es superior al observado en el complejo diastereoisómero **7h** (87°). Por otra parte, apenas se observan diferencias en los ángulos N-Ru-N (80° (**7m**), 79° (**8h**)), que presentan valores similares a los encontrados en los complejos *trans*. Como consecuencia de esta distribución de ligandos, estos compuestos poseen un centro estereogénico situado en el átomo de rutenio. Así, el complejo **7m** tiene una configuración Λ , mientras que la de **8h** es Δ . En la estructura del compuesto **7m** formado por el ligando **1m** que presenta un fragmento bifenilo conformacionalmente flexible, sólo se observa una estructura en la celda cristalina, que corresponde al isómero con una configuración R_{ax} del bifenilo.

Respecto a las características estructurales de los ligandos fosfina-fosfito en los *cis* dicloruros puede mencionarse que el ligando **1m** genera un metalaciclo con conformación de tipo *sobre* en el que el átomo de carbono de éste se encuentra en una posición *syn* respecto al anillo *exo* del bifenilo. Esta orientación es similar a la

observada en la estructura del complejo **8h**, aunque en este último caso el metalaciclo adopta una conformación de tipo *bote torcido*. En ambos complejos se observa, además, la típica distribución *pseudoaxial/pseudoecuatorial* de los sustituyentes fenilo del grupo fosfino, comentada en el caso de los *trans* dicloro complejos. Así, el fenilo situado en *anti* respecto al puente del ligando P-OP ocupa una posición *pseudoaxial* respecto al plano de coordinación ($\varphi_1 = 94-98^\circ$), mientras que el otro ocupa una posición *pseudoecuatorial* ($\varphi_2 = 140-142^\circ$).

Un aspecto especialmente interesante de las estructuras de **8h** y **7m** es la posición de los hidrógenos del ligando amina. Una inspección a los valores de los ángulos de torsión de las agrupaciones Cl-Ru-N-H (Tabla 9) y de las distancias estimadas entre los átomos de hidrogeno de los grupos NH₂ y los átomos de Cl (Tabla 10), indica que sólo uno de los hidrógenos tiene una orientación *synperiplanar* con un átomo de Cl. Este último es el situado en la posición *trans* al grupo fosfito, es decir, el correspondiente a la distancia Ru-Cl más larga. Además, la distancia entre H y Cl, es de 2.71 Å en el caso de **8h** y de 2.74 Å en el caso de **7m**. Como se ha comentado en la discusión estructural de los complejos *trans*, estos valores están de acuerdo con la existencia de un enlace de hidrógeno entre H y Cl. **Error! Marcador no definido.**^b Por el contrario, para el resto de hidrógenos de los grupos NH₂, las distancias con los átomos de Cl oscilan entre 3.0 y 3.3 Å.

Tabla 9. Valores de los ángulos de torsión $\varphi(\text{Cl-Ru-N-H})$ ($^\circ$) de los complejos Λ -7m y Δ -8h.

φ	Δ -8h	Λ -7m
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ax}	22.62	-23.36
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ec}	139.72	-141.32
Cl(1)-Ru-N(1)-H _{ec}	-51.25	50.79
Cl(1)-Ru-N(1)-H _{ax}	-168.56	168.50
Cl(2)-Ru-N(2)-H _{ax}	-68.73	67.60
Cl(2)-Ru-N(2)-H _{ec}	48.36	-50.36

^a N(1): átomo de nitrógeno *cis* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. Cl(1): átomo de cloro *trans* al fosfito. Cl(2): átomo de cloro *cis* al fosfito.

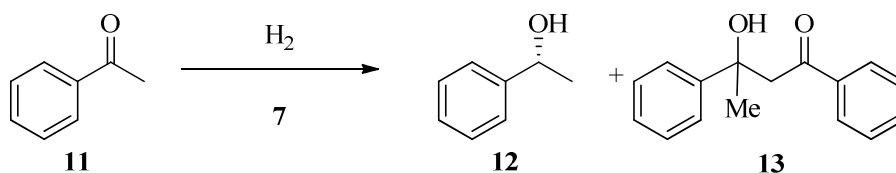
Tabla 10. Distancias H-Cl en los complejos Λ -7m y Δ -8h.^a

d(Cl-H)	Δ -8h	Λ -7m
Cl(1)-H _{N(2),ax}	2.71	2.74
Cl(1)-H _{N(1),ec}	3.02	2.99
Cl(2)-H _{N(2),ax}	3.31	3.32
Cl(2)-H _{N(2),ec}	3.11	3.16

^a N(1): átomo de nitrógeno *cis* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. Cl(1): átomo de cloro *trans* al fosfito. Cl(2): átomo de cloro *cis* al fosfito.

2.2.3.- Reacciones de reducción enantioselectiva de la acetofenona catalizadas por los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

Los estudios correspondientes a la aplicación de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ como catalizadores de hidrogenación asimétrica se han iniciado con el examen del comportamiento del complejo **7j** en la reducción de la acetofenona (Esquema 6, Tabla 11).



Esquema 6

En isopropanol, en presencia del 50 mol% de $^t\text{BuOK}$ y una presión inicial de 20 atm de H_2 , la hidrogenación de la acetofenona catalizada por el complejo **7j** conduce a la formación del alcohol (*R*)-**12** con una conversión del 42% y un exceso enantiomérico del 42% (entrada 1). En estas condiciones se observa además la formación del derivado **13**, resultante de la autocondensación de la acetofenona. Cabe esperar que la formación de **13** sea debida a un proceso catalizado por la base. Esta hipótesis se ha comprobado mediante la realización de un experimento de control, en el que se ha agitado una disolución de la acetofenona en $^i\text{PrOH}$ con un 10 mol% de $^t\text{BuOK}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h, habiéndose observado la formación de **13** con una conversión del 99%.

Tabla 11. Hidrogenación enantioselectiva de la acetofenona catalizada por el complejo **7j**.^a

Entrada	Disolvente	[S] (M)	S/C	^t BuOK (mol%)	P(H ₂) (atm)	Temp (°C)	Rdto. (%)		<i>ee</i> (%) de 12 (conf.)
							12	13	
1	ⁱ PrOH	1.0	1000	50	20	25	42	58	42 (<i>R</i>)
2	ⁱ PrOH	1.0	1000	5	20	25	42	--	60 (<i>R</i>)
3	ⁱ PrOH	0.1	1000	5	20	25	15	22	65 (<i>R</i>)
4	ⁱ PrOH	1.0	1000	5	40	25	34	13	48 (<i>R</i>)
5 ^b	Tolueno	1.0	100	100	4	60	51	--	<i>rac</i>
6 ^c	ⁱ PrOH	0.1	100	100	4	60	90	--	31 (<i>R</i>)
7 ^b	Tolueno	1.0	100	10	4	60	100	--	<i>rac</i>
8 ^b	Tolueno	1.0	500	2	4	60	100	--	31 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en presencia de ^tBuOK a la temperatura y presión indicadas durante 18 h. ^b Tiempo de reacción: 24 h. ^c Tiempo de reacción: 72 h.

En consideración a estos resultados, se ha estudiado la hidrogenación de **11** en presencia de una menor cantidad de base (5 mol%, entrada 2). En estas condiciones se suprime la formación de **13** y, además, el alcohol (*R*)-**12** se obtiene con una conversión del 42% y un nivel moderado de enantioselectividad del 60% *ee*. Respecto a estas condiciones de reacción, la disminución de la concentración del sustrato aumenta ligeramente la enantioselectividad, aunque disminuye el rendimiento del alcohol (entrada 3). Asimismo, se ha estudiado el efecto de un incremento de la presión de H₂ en la actividad catalítica y enantioselectividad de la reacción. Bajo 40 atm de H₂ se observa, sin embargo, la formación de cantidades significativas del derivado **13**. Además, el producto de la hidrogenación se obtiene con una menor pureza óptica (entrada 4).

Los estudios realizados por los grupos de Morris, Baratta y Sandoval han puesto de manifiesto la capacidad de los complejos de formulación RuCl₂(P-P)(N-N) para

catalizar la reducción de cetonas en ⁱPrOH mediante un proceso de transferencia de hidrógeno.^{40,41, 42} Con la finalidad de suprimir la posible participación de este proceso en la reducción de la acetofenona catalizada por **7j**, se ha examinado la eficiencia del catalizador en la reacción en tolueno en presencia de distintas cantidades de base (entradas 5 y 7-8). A 60 °C, empleando un 100 mol% de ^tBuOK, se obtiene el alcohol **12** con una conversión del 51%, aunque en forma racémica (entrada 5). Este resultado contrasta con el obtenido en la reacción en isopropanol en condiciones muy similares, en la que se obtiene el alcohol (*R*)-**12** con una enantioselectividad del 31% *ee* (entrada 6). Este valor de enantioselectividad puede alcanzarse también en tolueno mediante la disminución de la cantidad de base hasta el 2 mol% (entradas 7-8).

Con la finalidad de estudiar la influencia de la reacción de transferencia de hidrógeno en ⁱPrOH en la reducción de **11** catalizada por **7j**, se ha llevado a cabo una serie de reacciones en ausencia de H₂ (Tabla 12).

Tabla 12. Reducción enantioselectiva de la acetofenona catalizada por el complejo **7j** en ⁱPrOH.^a

Entrada	^t BuOK (mol%)	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1 ^b	100	100	34 (<i>R</i>)
2	10	100	42 (<i>R</i>)
3 ^c	1	100	31 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en ⁱPrOH a 60 °C en presencia de ^tBuOK durante 18 h. Relación S/C = 100, [S] = 0.1 M. ^b Tiempo de reacción: 24 h. ^c Relación S/C = 1000, [S] = 1.0 M.

El empleo de una relación S/C/B = 100/1/100 (Tabla 12, entrada 1) produce selectivamente el alcohol **12** con conversión completa y un exceso enantiomérico del 34%. Este resultado es muy similar al obtenido en presencia de H₂ en condiciones de reacción semejantes (Tabla 11, entrada 6). La reducción de la cantidad de base hasta un 10 mol% produce un ligero aumento de la enantioselectividad de la reacción (Tabla 12, entrada 2). Mientras que el empleo de una disolución más concentrada ([S] = 1.0 M) y una menor cantidad de ^tBuOK (1 mol%) produce una disminución de la enantioselectividad hasta un 31% *ee*. En estas condiciones el catalizador muestra una elevada actividad y completa la reacción con una relación S/C de 1000 (entrada 3).

Finalmente, un examen de la reducción catalítica de la acetofenona por diversos complejos del tipo **7** y **8** indica que los catalizadores son activos en general, pero los niveles de exceso enantiomérico obtenidos con estos catalizadores son muy bajos (Tabla 13).

Puede concluirse, a modo de resumen, que los resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona con los precursores catalíticos de formulación RuCl₂(P-OP)(DPEN) indican que se trata de un sistema catalítico muy complejo. Así, se observa una influencia significativa en la actividad catalítica y en la enantioselectividad de un buen número de parámetros, como el disolvente, la presión de hidrógeno o la cantidad de base. Además, en las reacciones llevadas a cabo en disolventes capaces de actuar como donadores de hidrógeno, como el ⁱPrOH, la transferencia de hidrógeno compite con la hidrogenación directa, lo que dificulta notablemente la obtención de valores elevados de enantioselectividad.

Tabla 13. Reducción enantioselectiva de la acetofenona catalizada por los complejos **7** y **8** en ⁱPrOH.^a

Entrada	Complejo	Temp (°C)	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	7a	60	94	<i>rac</i>
2	7b	60	99	9 (<i>R</i>)
3	7f	60	98	33 (<i>S</i>)
4	8f	50	99	16 (<i>S</i>)
5	7h	50	99	7 (<i>R</i>)
6	8h	50	98	2 (<i>S</i>)
7	7m	50	99	<i>rac</i>

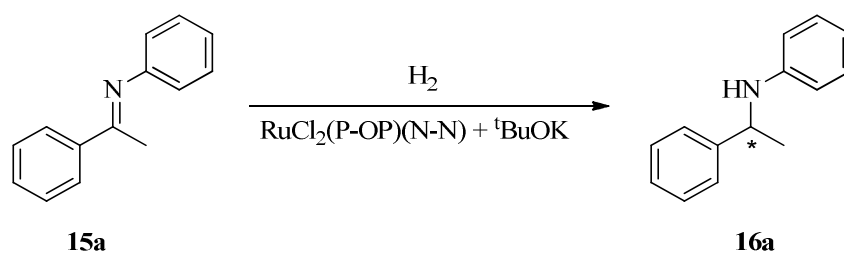
^a Reacciones llevadas a cabo en ⁱPrOH a la temperatura indicada en presencia de ^tBuOK durante 18 h. Relación S/C/B = 100/1/10, [S] = 0.1 M.

2.2.4.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de iminas

2.2.4.1.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de iminas catalizadas por los complejos $RuCl_2(P-OP)(N-N)$

Un estudio preliminar anterior al presente trabajo puso de manifiesto la capacidad del complejo **7j** para catalizar, en presencia de $tBuOK$, la hidrogenación de la *N*-1-(feniletiliden)anilina (**15a**) en $iPrOH$.⁵³ Debido al interés de estos resultados, se ha considerado apropiado incluir un estudio detallado de la aplicación de los complejos **7-10** en la hidrogenación asimétrica de *N*-aril iminas como uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral.

En una primera fase, con la finalidad de encontrar unas condiciones apropiadas de reacción, se ha llevado a cabo una serie de reacciones de hidrogenación de la imina **15a** con el precursor catalítico **7j** en $iPrOH$ en presencia de cantidades variables de base (Esquema 7).



Esquema 7

Por ejemplo, la reacción preparada con un 5 mol% de ^tBuOK a 60 °C y bajo una presión de 20 atm, conduce a una conversión del 71% y una enantioselectividad del 55% *ee*, tras 72 h de reacción (Tabla 14, entrada 1). Un aumento en la cantidad de base hasta el 100 mol% mejora la pureza óptica del producto hasta el 90% *ee*, aunque no conduce a un incremento de la actividad del catalizador (entrada 2). Por otra parte, una reacción preparada en condiciones semejantes, a una presión de H₂ de 40 atm, proporciona la (*R*)-(1-feniletilfenil)amina con una conversión del 95% y una pureza óptica menor (82% *ee*, entrada 3). Finalmente, se ha estudiado el efecto de la concentración del sustrato (entradas 4 y 5). El empleo de disoluciones más concentradas ([S] = 0.5 M) favorece la conversión de la imina y permite emplear relaciones S/C de hasta 500, aunque se observa un deterioro de la enantioselectividad de la reacción.

Tabla 14. Hidrogenación enantioselectiva de la *N*-1-(feniletiliden)anilina (**15a**) catalizada por el complejo **7j**.^a

Entrada	^t BuOK (mol%)	P(H ₂) (atm)	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	5	20	71	55 (<i>R</i>)
2	100	20	67	90 (<i>R</i>)
3	100	40	95	82 (<i>R</i>)
4 ^b	100	20	96	88 (<i>R</i>)
5 ^{b,c}	100	20	100	87 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en ⁱPrOH a 60 °C durante 72 h, con una relación S/C = 100. [S] = 0.1 M. ^b [S] = 0.5 M. ^c Relación S/C = 500.

A continuación, se ha estudiado la influencia de la naturaleza del ligando fosfina-fosfito en la enantioselectividad de la hidrogenación de **15a**. Para ello se han escogido las condiciones de reacción en las que el catalizador **7j** ha proporcionado un valor de exceso enantiomérico más elevado ($S/C/B = 100/1/100$, 20 atm H_2 , 60 °C). En estas condiciones el complejo **7a**, que contiene un ligando P-OP con un fragmento fosfito con configuración *S*, proporciona la amina (*R*)-**16a** con una conversión del 39% y una enantioselectividad del 80% *ee* (Tabla 15, entrada 1). El empleo del catalizador **7b**, que se diferencia de **7a** por tener un grupo iPr_2P en lugar de difenilfosfino, proporciona una enantioselectividad menor (entrada 2). Por otra parte, se ha estudiado el efecto del tamaño del fragmento fosfito con los catalizadores **7f** y **7g**, que carecen de sustituyentes en la posiciones 3 y 3' del bifenilo. Estos precursores conducen a la amina (*R*)-**16a** con un exceso enantiomérico menor que los derivados correspondientes que contienen un ligando con un grupo fosfito más voluminoso **1a** y **1b**, respectivamente (entradas 3 y 4). Además, como se ha comentado al comparar los resultados de **7a** y **7b**, el complejo **7g** que incorpora un ligando con un grupo dialquilfosfino conduce a la amina (*R*)-**16a** con un valor de enantioselectividad sensiblemente menor al proporcionado por el complejo **7f**. Por otra parte, el complejo **7h**, que contiene un ligando fosfina-fosfito basado en un puente oxietileno, proporciona la amina (*R*)-**16a** con un 73% de exceso enantiomérico y un rendimiento sensiblemente mayor al obtenido con el complejo **7a** (entrada 5). Esta mejora de la actividad catalítica puede atribuirse a la mayor flexibilidad del puente alifático del ligando fosfina-fosfito de **7h** respecto a uno de tipo oxifenileno.

Tabla 15. Hidrogenación enantioselectiva de la *N*-1-(feniletiliden)anilina (**15a**) catalizada por los complejos **7-10**.

Entrada	Complejo	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	7a	39	80 (<i>R</i>)
2	7b	47	32 (<i>R</i>)
3	7f	55	58 (<i>R</i>)
4	7g	18	26 (<i>R</i>)
5	7h	72	73 (<i>R</i>)
6	8a	39	90 (<i>S</i>)
7	8f	24	12 (<i>S</i>)
8	8h	70	54 (<i>S</i>)
9	7j	67	90 (<i>R</i>)
10	7k	97	93 (<i>R</i>)
11	7l	78	72 (<i>R</i>)
12	7m	98	83 (<i>R</i>)
13	9j	80	53 (<i>R</i>)
14	10j	46	66 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en ^tPrOH a 60 °C bajo una presión inicial de 20 atm durante 72 h, utilizando ^tBuOK como base. Relación S/C/B = 100/1/100. [S] = 0.1 M.

Con objeto de determinar la influencia de la configuración del ligando DPEN en la reacción se ha examinado el comportamiento del grupo de complejos **8**, que presentan ligandos P-OP quirales y son diastereoisómeros de los correspondientes complejos **7** (entradas 6-8). Los resultados obtenidos indican que los complejos **8** proporcionan preferentemente la amina de configuración *S*. Por tanto, la comparación de estos resultados con los obtenidos con los catalizadores que incorporan al ligando (*S,S*)-

DPEN, muestran que la configuración del producto hidrogenado depende de la configuración de la diamina. Entre estos resultados, cabe destacar el obtenido con el derivado **8a**, que reduce la imina **15a** con una enantioselectividad del 90%.

Un aspecto interesante surge de la comparación de los resultados obtenidos con los complejos que contienen un fragmento fosfito voluminoso, por ejemplo, las parejas de complejos **7a/8a** y **7h/8h**. Los datos obtenidos indican que la quiralidad en el grupo fosfito tiene en estos casos una influencia relativamente pequeña, especialmente en el caso de la pareja **7a/8a**. De este modo, no es extraño que el complejo (**7j**), que contiene un ligando P-OP aquiral, proporcione el catalizador más enantioselectivo (entrada 9). A la vista de estos resultados se ha considerado oportuno estudiar la variación del fragmento diarilfosfino como un modo de mejora del catalizador.⁵⁸ Por ello, se ha extendido el estudio a los complejos que contienen ligandos P-OP aquirales **7k-7m** (entradas 10-12). El empleo de estos derivados resulta muy conveniente puesto que evita la necesidad de utilizar ligandos P-OP quirales. Así, el derivado de *p*-tolilo **7k** proporciona una mejora en los niveles de actividad catalítica y enantioselectividad (93% *ee*) respecto a los que ofrece el complejo **7j**, y da lugar al mejor catalizador de la serie. Alternativamente, el complejo **7l** que incorpora un ligando P-OP con un grupo P(*m*-xilil)₂ conduce a la amina **16a** con una pureza óptica menor. Se ha estudiado además el comportamiento del complejo **7m**, que se caracteriza por tener un puente oximetileno, más corto que el del resto de complejos de la serie. En este caso el catalizador muestra una actividad catalítica elevada y un buen valor de la enantioselectividad (83% *ee*, entrada 12).

Finalmente se ha examinado la influencia de otros ligandos de tipo etilendiamina quirales distintos a la DPEN. Así, los complejos **9j** y **10j** conducen a catalizadores

menos activos y enantioselectivos en la hidrogenación de la imina modelo **15a** que el derivado **7j** (entradas 13 y 14).

En relación con la discusión de estos resultados debe mencionarse un estudio realizado por Copley y Henschke sobre la hidrogenación de *N*-aril iminas catalizadas por complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ en $^i\text{PrOH}$.²² Estos autores han probado la existencia de dos procesos competitivos, uno basado en el H_2 como agente reductor y otro, más lento y menos enantioselectivo, de transferencia de hidrógeno desde el disolvente. Por otra parte, Morris ha descrito reacciones de hidrogenación de iminas en tolueno, en las que no ocurre la reducción competitiva del sustrato por transferencia de hidrógeno.⁵⁹ A partir de estos antecedentes se ha considerado oportuno estudiar también la hidrogenación de *N*-aril iminas en tolueno. Con este propósito, se ha examinado el comportamiento de **7k** en la hidrogenación de **15a** en tolueno bajo diversas condiciones de reacción (Tabla 16).

En primer lugar se ha observado que la reacción llevada a cabo con un 20 mol% de $^t\text{BuOK}$, a 20 atm de H_2 y 60 °C, proporciona la amina (*R*)-**16a** con una conversión del 80% en 72 h y una pureza óptica del 77% *ee* (entrada 1). En estas condiciones, la disminución de la cantidad de base hasta el 2 mol% tiene un efecto positivo y permite completar la reacción y mejorar la enantioselectividad hasta un 89 % *ee* (entrada 2). Por otra parte, en condiciones de reacción análogas a las anteriores, una disminución de la temperatura de reacción hasta 40 °C, produce un descenso significativo de la conversión (entrada 3).

Tabla 16. Hidrogenación enantioselectiva en tolueno de la *N*-1-(feniletiliden)anilina (**15a**) con el complejo **7k**.^a

Entrada	^t BuOK (mol%)	P(H ₂) (atm)	Temp (°C)	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	20	20	60	80	77 (<i>R</i>)
2	2	20	60	100	89 (<i>R</i>)
3	2	20	40	40	88 (<i>R</i>)
4 ^b	2	4	60	48	87 (<i>R</i>)
5 ^b	2	4	25	100	93 (<i>R</i>)
6 ^b	2	10	25	86	93 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en tolueno durante 72 h, a la temperatura y presión de hidrógeno indicadas, utilizando ^tBuOK como base. Relación S/C = 500/1. [S] = 0.5 M.^b Tiempo de reacción: 24 h. [S] = 1.0 M.

Por otra parte, a 60 °C, el empleo de una presión de hidrógeno más baja (4 atm) conduce a la amina (*R*)-**16a** con una conversión del 48 % y un exceso enantiomérico notable del 87% (entrada 4) también disminuye la conversión. Además, de manera sorprendente, el empleo simultáneo de una presión y temperatura más bajas conduce a mejores resultados. Así, a 25 °C y 4 atm de H₂, se completa la hidrogenación de la imina **15a** en 24 h, proporcionando la amina (*R*)-**16a** con un exceso enantiomérico del 93% (entrada 5). Por último, el incremento de la presión a 10 atm produce, respecto a las condiciones anteriores, una disminución de la actividad catalítica sin variación en la enantioselectividad (entrada 6). Estas observaciones parecen indicar la existencia de un proceso de inactivación de la especie catalítica en tolueno que se favorece con el aumento de la presión de hidrógeno y la temperatura.

La notable actividad catalítica y enantioselectividad obtenida con el complejo **7k** en la hidrogenación de la imina **15a** en tolueno, en condiciones de reacción relativamente suaves, justifica el estudio de la generalidad del catalizador

correspondiente en la hidrogenación de una amplio rango de *N*-aril iminas (Figura 14, Tabla 17). Para este estudio se han escogido por defecto las condiciones de reacción en las que el catalizador **7k** ha resultado más enantioselectivo en tolueno (*condiciones A*: tolueno, 25 °C, 4 atm de H₂). De manera alternativa, en los casos en los que no se ha obtenido un nivel de conversión suficiente en estas condiciones, se han empleado aquellas que han dado mejores resultados en isopropanol como disolvente (*condiciones B*: ⁱPrOH, 60 °C, 20 atm de H₂).

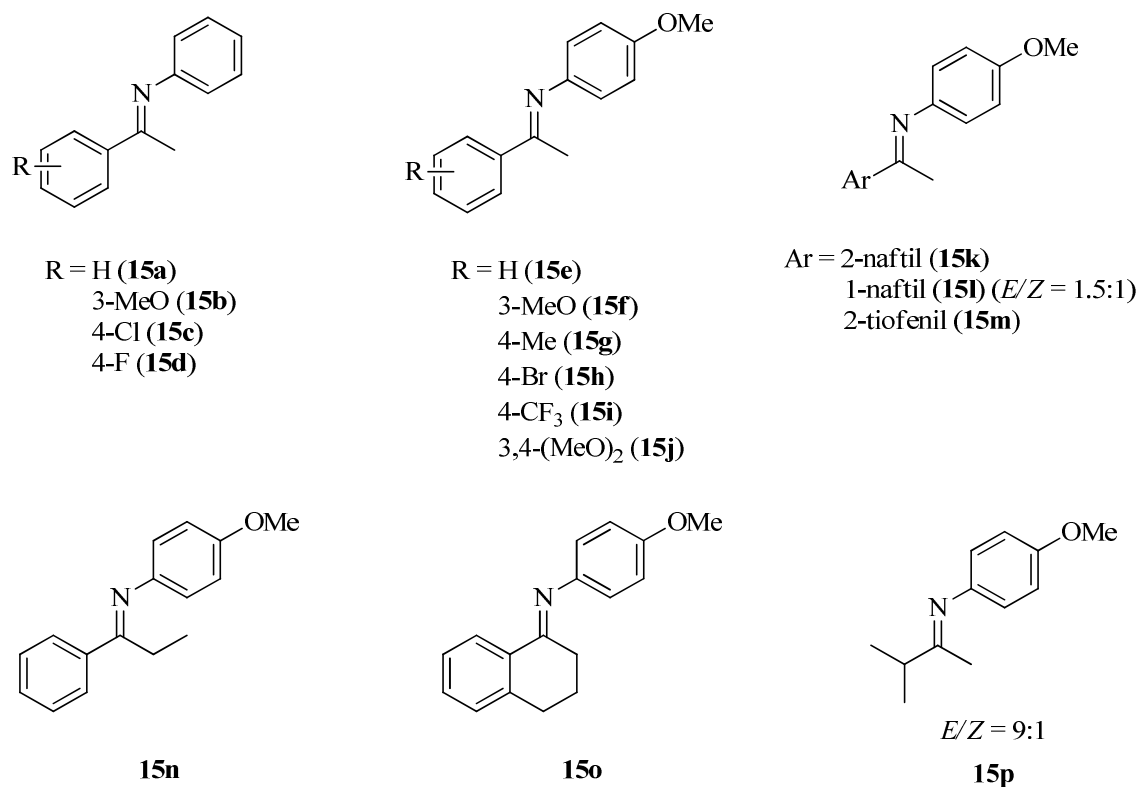


Figura 14. *N*-aril iminas estudiadas en reacciones de hidrogenación catalizadas por el complejo **7k**.

Tabla 17. Hidrogenación enantioselectiva de las iminas **15** con el complejo **7k**.^a

Entrada	Imina	Condiciones	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	15a	A	100	93 (<i>R</i>)
2	15b	A	100	92 (<i>R</i>)
3	15c	A	100	91 (<i>R</i>)
4	15d	A	100	93 (<i>R</i>)
5	15e	A	100	95 (<i>R</i>)
6	15f	A	100	96 (<i>R</i>)
7	15g	A	100	96 (<i>R</i>)
8	15h	A	73	89 (<i>R</i>)
9		A ^b	100	95 (<i>R</i>)
10	15i	A	26	81 (<i>R</i>)
11		B	100	93 (<i>R</i>)
12	15j	A	12	96 (<i>R</i>)
13		B	62	80 (<i>R</i>)
14	15k	A	100	93 (<i>R</i>)

^a *Condiciones A*: Reacciones llevadas a cabo en tolueno a 25 °C, bajo una presión inicial de 4 atm de H₂ durante 24 h, excepto que se indique lo contrario. Relación S/C/B = 500/1/10. [S] = 1.0 M. *Condiciones B*: Reacciones llevadas a cabo en ⁱPrOH a 60 °C, bajo una presión inicial de 20 atm de H₂ durante 24 h. Relación S/C/B = 500/1/10. [S] = 1.0 M. ^b Condiciones A, excepto que P(H₂) = 10 atm.

Tabla 17. Hidrogenación enantioselectiva de las iminas **15** con el complejo **7k** (continuación).^a

Entrada	Imina	Condiciones	Conversión (%)	<i>ee</i> (%) (configuración)
15	15l	A	45	85 (<i>R</i>)
16		A ^b	34	89 (<i>R</i>)
17		B	5	n.d.
18	15m	A	0	--
19		B	54	90 (<i>R</i>)
20	15n	A	100	95 (<i>R</i>)
21	15o	A	0	
22		B	0	
23	15p	A	0	

^a Condiciones A: Reacciones llevadas a cabo en tolueno a 25 °C, bajo una presión inicial de 4 atm de H₂ durante 24 h, excepto que se indique lo contrario. Relación S/C/B = 500/1/10. [S] = 1.0 M. Condiciones B: Reacciones llevadas a cabo en ¹PrOH a 60 °C, bajo una presión inicial de 20 atm de H₂ durante 24 h. Relación S/C/B = 500/1/10. [S] = 1.0 M. ^b Condiciones A, excepto que P(H₂) = 10 atm.

En las condiciones A, el catalizador **7k** completa la hidrogenación de las *N*-fenil iminas **15a-15d** con niveles de enantioselectividad comprendidas entre el 91 y el 93% *ee* (entradas 1-4). Asimismo, se ha examinado la hidrogenación de una serie de *N*-*p*-anisil iminas **15e-15j**. Los datos obtenidos en estas reacciones indican unos valores elevados de enantioselectividad para estos sustratos, entre el 93 y el 96 % *ee* (entradas 5-10 y 12). Además, la comparación de los resultados obtenidos con las anisil iminas **15e** y **15f**, con las correspondientes a las *N*-fenil iminas **15a** y **15b**, respectivamente, indica un nivel de enantioselectividad mejor para el primer tipo de compuestos (entradas 1-2 y 5-6).^{7f,23} Esta observación tiene relevancia sintética, puesto que las *N*-anisil iminas pueden convertirse fácilmente en las correspondientes aminas primarias.^{7f,60} Debe destacarse que algunos sustratos no han mostrado una reactividad suficiente en las

condiciones A, por lo que se han empleado otras alternativas. Así, el aumento de la presión de hidrógeno hasta 10 atm permite completar la hidrogenación de **15h** en 24 h con un valor elevado de exceso enantiomérico (95 % *ee*, entrada 9). De manera alternativa, mediante el empleo de las condiciones B, se consigue completar la hidrogenación de la imina **15i** en 24 h con un nivel de enantioselectividad del 93% (entrada 11). Por otra parte, la hidrogenación de la imina **15j**, que tiene sustituyentes metoxi en las posiciones 3 y 4 del *C*-fenilo, cursa en tolueno con una enantioselectividad excelente del 96%, aunque el nivel de conversión es bajo (entrada 12). De manera alternativa, la hidrogenación de este sustrato en las condiciones B tiene lugar con una conversión moderada, aunque la reacción es menos enantioselectiva (entrada 13).

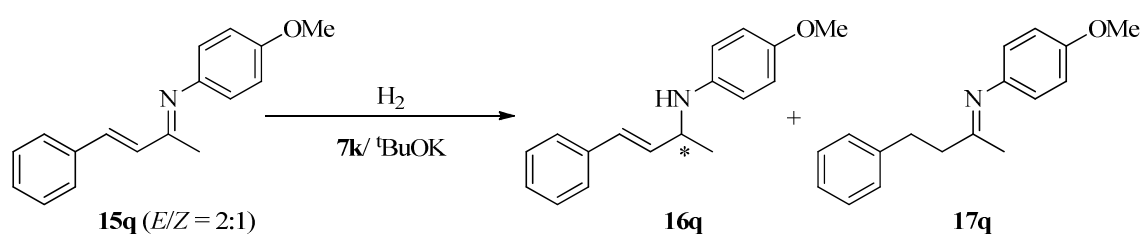
A continuación se ha estudiado el comportamiento del complejo **7k** en la reducción de las *N-p*-anisil iminas en las que el fragmento *C*-fenilo se ha sustituido por un grupo naftilo o tiofenilo. Así, en las condiciones A, la hidrogenación de la imina **15k**, derivada del 2-naftilo, da lugar a la amina correspondiente con una pureza óptica del 93% *ee* (entrada 14). En las mismas condiciones de reacción, la imina **15l**, que se obtiene como una mezcla de los isómeros *E* y *Z* en proporción 1.5:1, se hidrogena más lentamente y la amina correspondiente se obtiene con una pureza óptica menor (85% *ee*, entrada 15). Para este último sustrato, el aumento de la presión a 10 atm conduce a una ligera mejora del exceso enantiomérico, aunque no de la conversión (entrada 16). Mientras que el empleo de las condiciones B tampoco da lugar a resultados satisfactorios (entrada 17). En todas las reacciones se ha observado que la relación *E/Z* de la imina **15l** restante se mantiene constante, de acuerdo con una reducción de los dos isómeros a velocidades similares o con la existencia de un proceso rápido de

isomerización de la imina. En consecuencia, la baja conversión observada en la hidrogenación de la imina **15l**, en comparación con **15k**, puede atribuirse no tanto a la presencia de los isómeros *E* y *Z* del sustrato como a una mayor congestión estérica en torno al enlace C=N causada por el grupo 1-naftilo. Por otra parte, el complejo **7k**, en la hidrogenación del derivado **15m**, que tiene un sustituyente 2-tiofenilo, no muestra actividad en tolueno en las condiciones A, mientras que en las del tipo B en ⁱPrOH la amina correspondiente se obtiene con un 54% de conversión y un exceso enantiomérico del 90% (entradas 18 y 19).

Por otra parte, el efecto de la sustitución del grupo C-Me por otros sustituyentes alquilo se ha estudiado en la hidrogenación de las *N-p*-anisil iminas **15n** y **15o** (entradas 20-22). La reacción de **15n** se completa en las condiciones A con una enantioselectividad del 95% *ee*. Por el contrario, el complejo **7k** no es activo en la hidrogenación de la imina exocíclica **15o**, tanto en las condiciones A como en las B. Finalmente, se ha examinado la reducción de la imina *C*-dialquil-sustituida **15p**, para la que el complejo **7k** tampoco ha conducido a un catalizador activo (entrada 23).

Una ventaja asociada al empleo de los complejos de formulación RuCl₂(P-P)(N-N) en la hidrogenación de cetonas reside en la elevada quimioselectividad que muestran los catalizadores correspondientes hacia la reducción preferente de grupos carbonilo en presencia de enlaces C=C.³⁴ Para explorar la capacidad del complejo **7k** para efectuar selectivamente la reducción del enlace C=N imínico en presencia de un enlace olefínico se ha examinado la hidrogenación de la vinil-imina **15q**, que se obtiene como una mezcla de los isómeros *E* y *Z* en proporción 2:1, respectivamente (Esquema 8). La hidrogenación de este sustrato tanto en las condiciones A como B es incompleta,

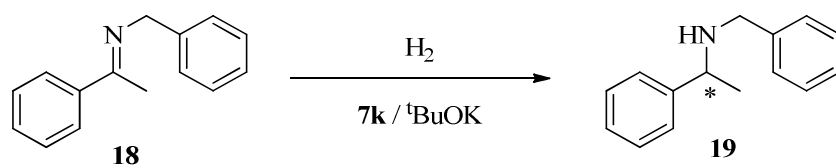
obteniéndose en ambos casos mezclas de la vinil-amina **16q** y la dialquil imina **17q**. Estos resultados indican una complejidad de esta reacción mayor de la esperada, que requerirá un estudio separado que considere otros complejos, sustratos y condiciones de reacción.



	Conversión (%)		
	15q (E/Z)	16q	17q
Condiciones A	47 (2:1)	38	15
Condiciones B	67 (2:1)	20	13

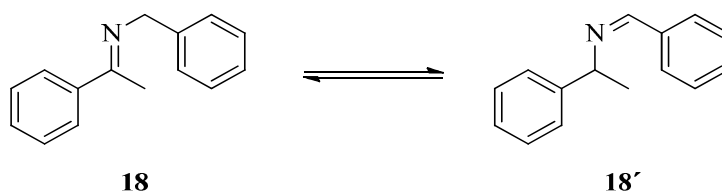
Esquema 8

Por otra parte se ha investigado la hidrogenación de la *N*-bencil imina **18** con el complejo **7k**. En este caso, el empleo de las condiciones de reacción A proporcionan la amina (*R*)-**19** con una conversión completa y un exceso enantiomérico de tan sólo el 14% (Esquema 9). Este sistema catalítico presenta una dificultad adicional debida a la isomerización de la cetimina **18** a la aldiimina **18'** en el medio de reacción.^{22b,61} Esta etapa conduce a la aldimina **18'** como mezcla racémica, que al hidrogenarse daría lugar, de manera previsible, a la amina **19** con una baja enantioselectividad (Esquema 10).



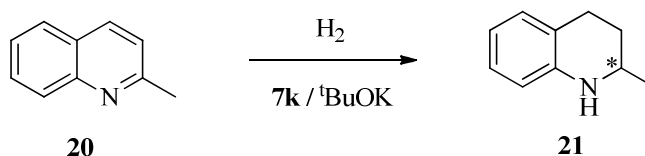
Condiciones A: 100% conv, 14% ee (*R*)

Esquema 9



Esquema 10

Por último se ha incluido en este estudio la hidrogenación de la quinaldina **20** (Esquema 11). En las condiciones A, la reducción de **20** conduce al heterociclo **21**, resultante de la hidrogenación de los enlaces C=N y C=C conjugados, con una conversión del 13% y un exceso enantiomérico del 53% (*R*). En esta reacción, por el contrario, el empleo de las condiciones B no ha mostrado reactividad del catalizador.



Condiciones A: 13% conv., 53% ee (*R*)

Condiciones B: 0% conv.

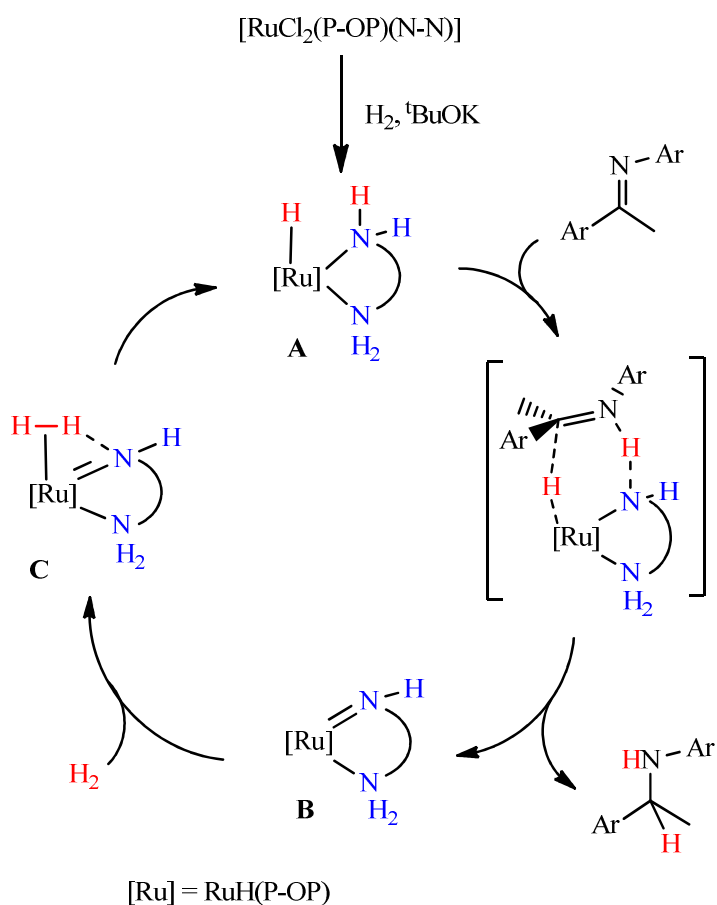
Esquema 11

2.2.4.2.- Consideraciones mecanicistas sobre la hidrogenación de las N-aril iminas catalizada por los complejos $RuCl_2(P-OP)(DPEN)$

La hidrogenación de cetonas con catalizadores del tipo $RuH_2(P-P)(N-N)$ (P-P = difosfina) ha sido estudiada con gran detalle en la bibliografía. En líneas generales, y por su relación con el contenido de esta discusión, merece mencionarse que el mecanismo propuesto postula una adición concertada de un hidruro y un protón, de los fragmentos Ru-H y N-H del dihidruro mencionado, para dar lugar al alcohol y a un amido complejo pentacoordinado. Una característica muy relevante de este derivado es el excepcional carácter básico del N del ligando amido.⁶²

En lo referente a la hidrogenación de iminas, el estudio del mecanismo de la hidrogenación con los complejos del tipo $RuX_2(P-P)(N-N)$ (X = Cl, Br, H) sólo se ha abordado de manera superficial. A falta de información más específica, se propone que la hidrogenación de iminas transcurre mediante una adición concertada a la imina, similar a la descrita para las cetonas (Esquema 12).

Estas consideraciones pueden extenderse para el presente sistema catalítico. Así, la reacción del complejo $RuCl_2(P-OP)(N-N)$ con H_2 en presencia de la base debe formar el correspondiente dihidruro $RuH_2(P-OP)(N-N)$ (**A**). Este complejo puede interaccionar con la imina mediante un mecanismo de esfera externa, a través de un estado de transición de seis miembros, en el que se transferiría un H^- del metal al carbono imínico y un H^+ del fragmento NH_2 al átomo de nitrógeno de la imina. Esta transferencia neta de una molécula de H_2 a la imina debe conducir al amido-complejo **B** que a su vez es capaz de coordinar una nueva molécula de H_2 . Finalmente, la ruptura heterolítica de H_2 asistida por el ligando amido regeneraría el dihidruro **A**, cerrando el ciclo catalítico.



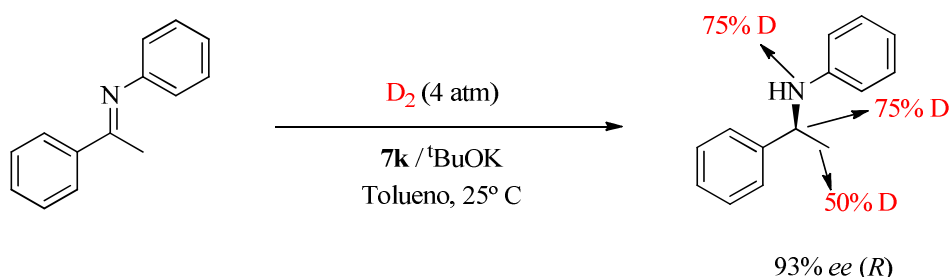
Esquema 12

Una diferencia notable entre las cetonas y las iminas se debe a la menor polaridad del enlace $\text{C}=\text{N}$ frente al $\text{C}=\text{O}$, que debe reflejarse en una menor electrofilia del carbono imínico respecto al carbonílico. Por otra parte, puede esperarse una mayor basicidad de la imina en comparación a una cetona. Para la hidrogenación de cetonas por los dihidruros $\text{RuH}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ se ha propuesto un estado de transición concertado en el que la transferencia del H^- y del H^+ tiene lugar de manera simultánea.

En el caso de la hidrogenación de iminas, debido a la menor electrofilia y mayor basicidad de la imina, cabe esperar que en el estado de transición la transferencia del

hidrógeno del fragmento Ru-NH₂ se encuentre más avanzada que la del hidruro Ru-H, con lo que cabría la posibilidad de un mecanismo de tipo iónico⁶³ similar al propuesto en la reducción de iminas con otros catalizadores bifuncionales.⁶⁴

Con la finalidad de obtener información adicional sobre la hidrogenación de las iminas **15** mediada por los complejos **7**, se ha investigado la reacción de **15a** con D₂ (4 atm) catalizada por el derivado **7k** (S/C/B = 500/1/10) en tolueno a 25 °C (Esquema 13). A las 24 h de reacción, se obtiene la amina (*R*)-**16a** con una conversión del 100% y una pureza óptica del 93%. El análisis del producto de la reacción mediante RMN de ¹H (Figura 15) muestra la incorporación parcial de deuterio a los carbonos α , β y al grupo amino.



Esquema 13

Por otra parte, el espectro de RMN de ¹³C{¹H} muestra los isotopómeros correspondientes a una deuteración sustancial del grupo metilo de la posición β , y muestra señales atribuibles a grupos CH₃, CH₂D, CHD₂ y CD₃, con valores de las constantes J_{CD} comprendidas entre 17 y 19 Hz (Figura 16). Esta observación está de acuerdo con una isomerización rápida imina-enamina del sustrato previa a la hidrogenación. Este proceso ha sido observado antes por Cobley en ⁱPrOH y atribuido a

una reacción catalizada por la presencia de base (a, Figura 17a).²² En nuestro caso, si bien cabe esperar la tautomerización rápida imina-enamina catalizada por la base, la escasa cantidad de disolvente prótico no parece suficiente para explicar el intercambio H/D observado, por lo que puede proponerse un mecanismo alternativo que involucre al amido complejo (Figura 17b). De este modo la reacción entre el amido complejo y la enamina conduciría a un amino complejo que puede intercambiar deuterio. A favor de esta propuesta debe mencionarse que la reacción de un amido complejo con acetofenona para dar el enolato correspondiente ha sido propuesta en la bibliografía, como un proceso competitivo frente a la adición de hidrógeno, en la reducción de esta cetona con catalizadores similares a los tratados en esta discusión.^{40a} Alternativamente, también puede proponerse un mecanismo de intercambio H/D de la posición β en el que el amino complejo favorece la tautomería imina-enamina del sustrato (Figura 17c).⁶⁵

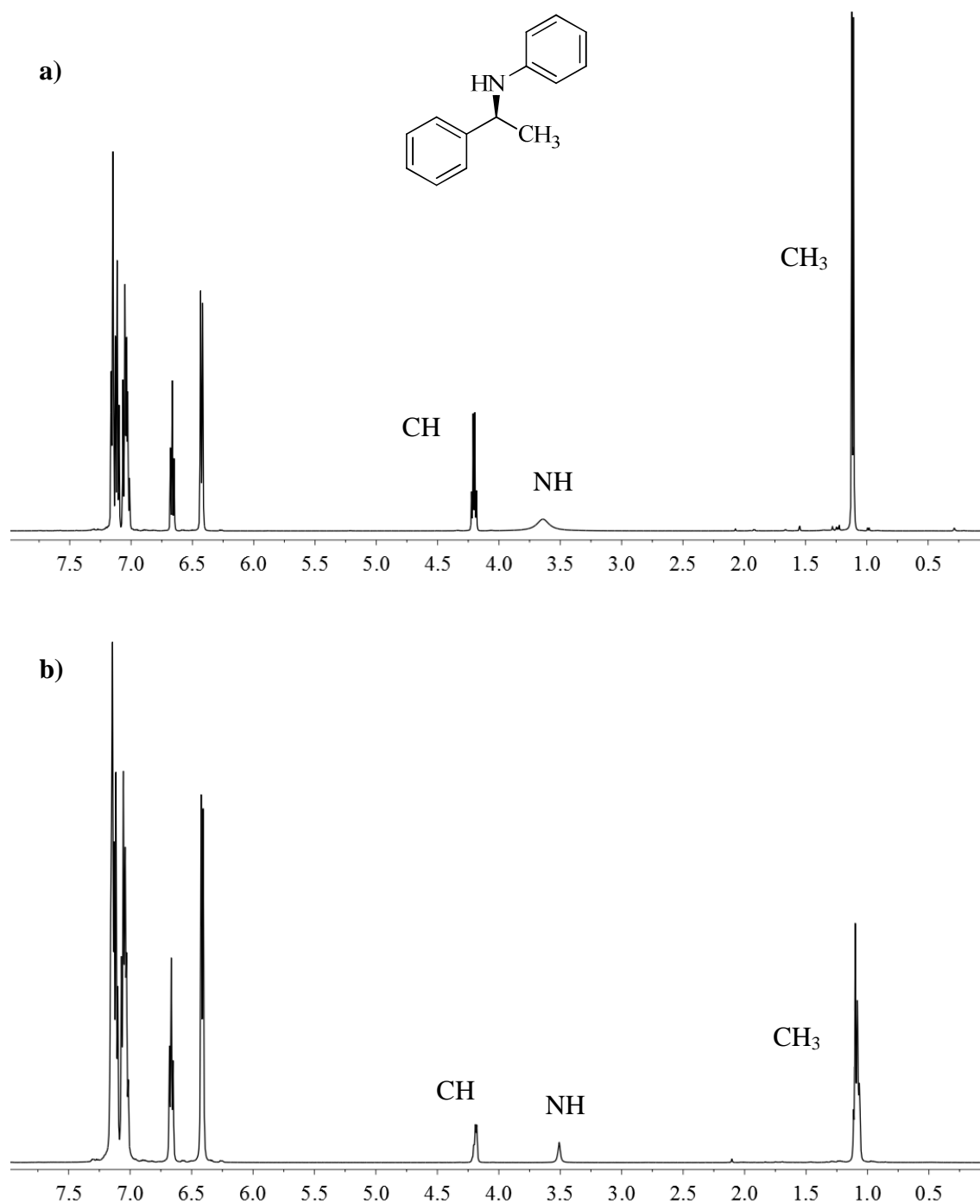


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H de (a) la amina **16a** y (b) la amina **16a** parcialmente deuterada.

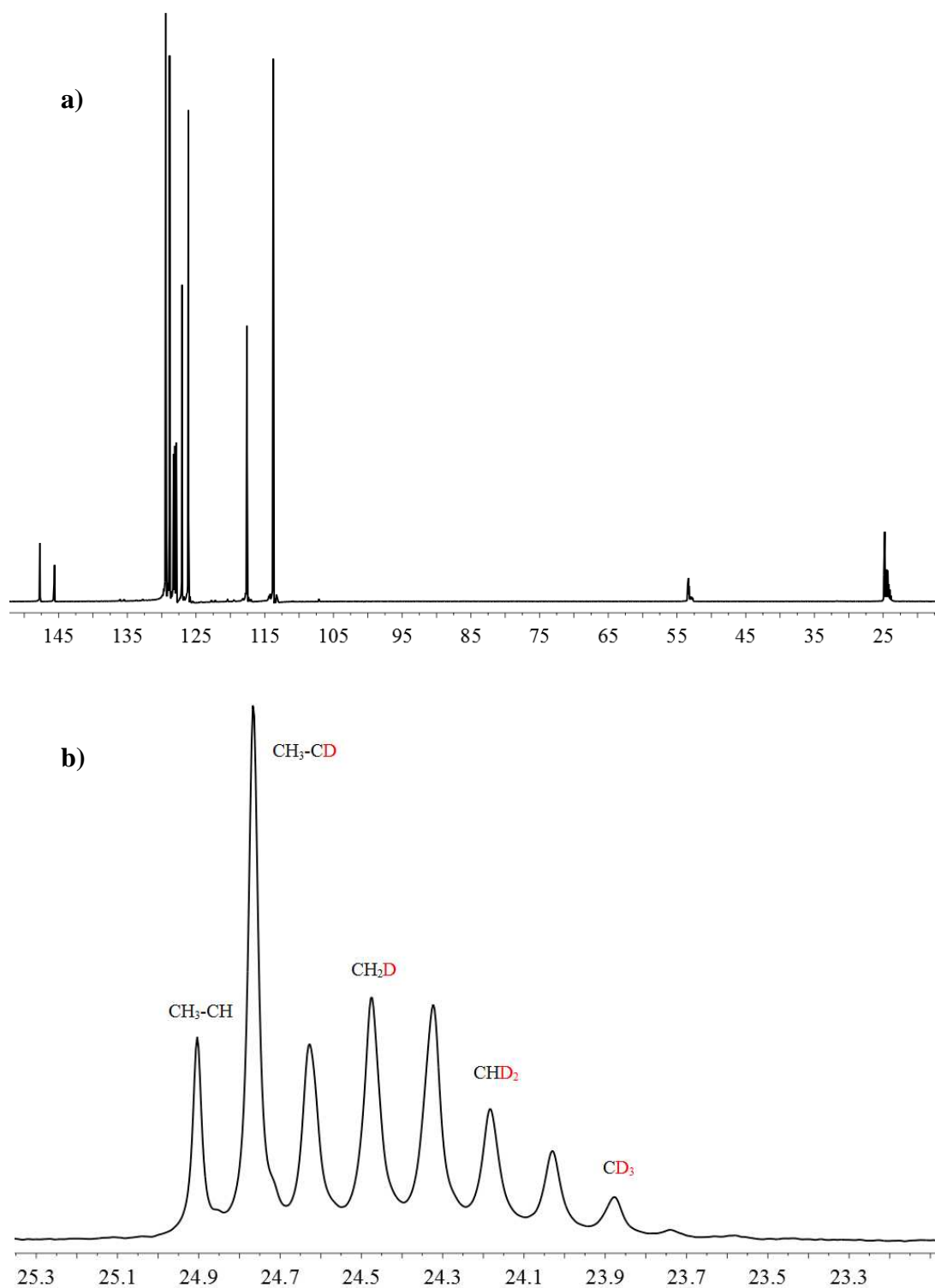


Figura 16. (a) Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la amina **16a** deuterada. (b) Ampliación de la señal del grupo metilo (b). Las asignaciones propuestas se han marcado en la línea central del multiplete correspondiente: CH_2D (1:1:1), CHD_2 (1:2:3:2:1), CD_3 (1:3:6:7:6:3:1).

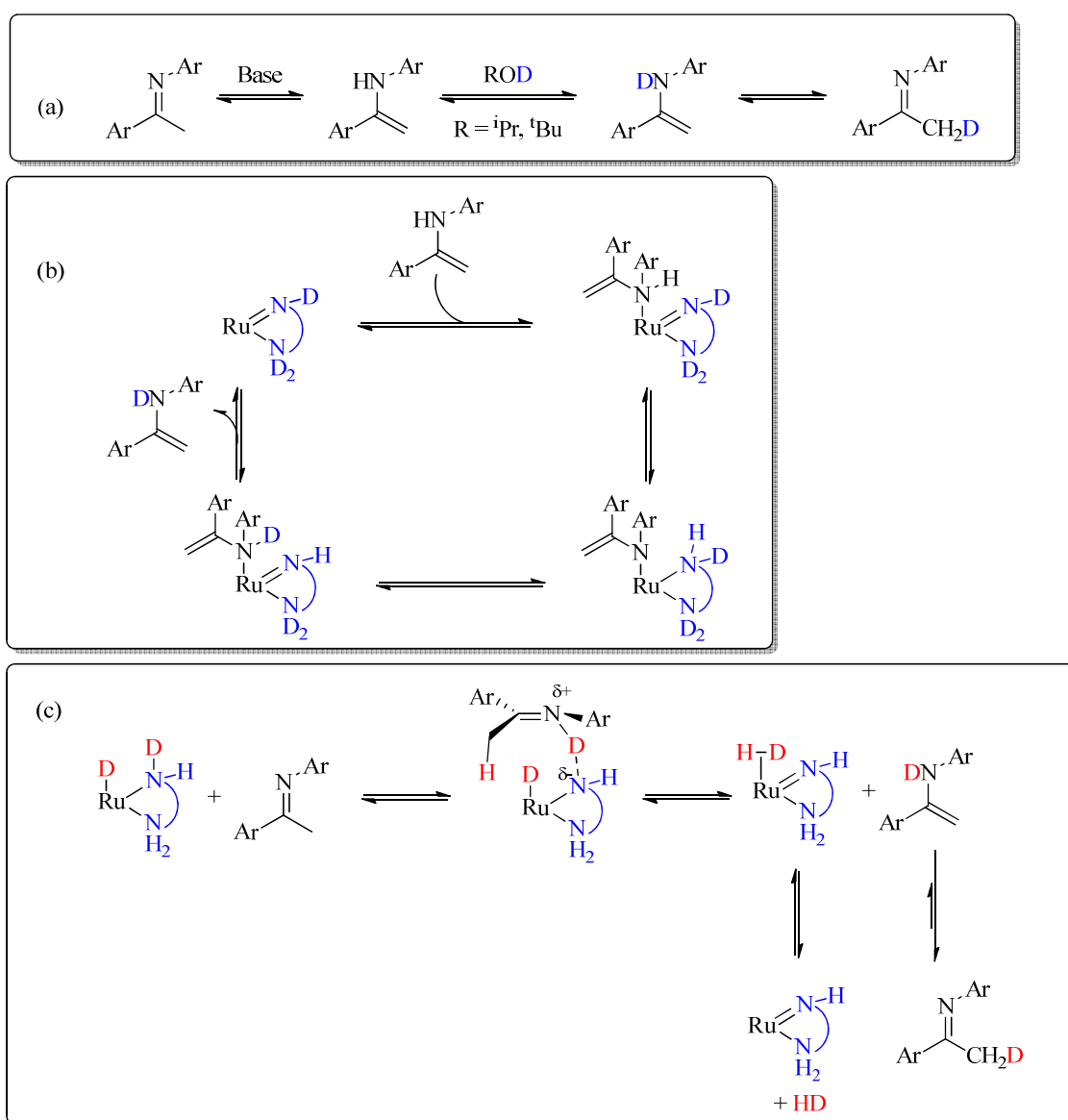


Figura 17. Mecanismo propuesto para la deuteración de la imina; (a) intercambio asistido por disolvente, (b) intercambio asistido por el amido-complejo, (c) intercambio asistido por el amino-complejo.

Por otra parte, dentro de los aspectos mecanicistas debe comentarse brevemente, por su relación con esta discusión, un estudio publicado recientemente por Ohkuma en el cual se propone un mecanismo de hidrogenación de *N*-aril iminas en el que interviene un dihidruro *cis*.²³ Los autores han sustentado esta hipótesis en base a la geometría de

los dicloruros de partida. No obstante, esta hipótesis contrasta con los trabajos de Morris en los que se propone que, en el caso de la hidrogenación de cetonas, el complejo responsable de la catálisis es un complejo de tipo *trans*-dihidruro.⁶² Para los complejos basados en ligandos P-OP, y debido a la naturaleza bifuncional de estos ligandos pueden proponerse una estructura de tipo *trans*-dihidruro (isómero A, Figura 18) y cuatro estructuras *cis*-dihidruro (isómeros B y C). A este respecto, los estudios estructurales recogidos al comienzo de esta sección indican que dependiendo de la estructura del ligando P-OP se favorecen el dihaluro *cis* o el *trans*, aunque en el caso de los primeros sólo se han observado los isómeros que tienen un grupo fosfito *trans* al átomo de cloro.

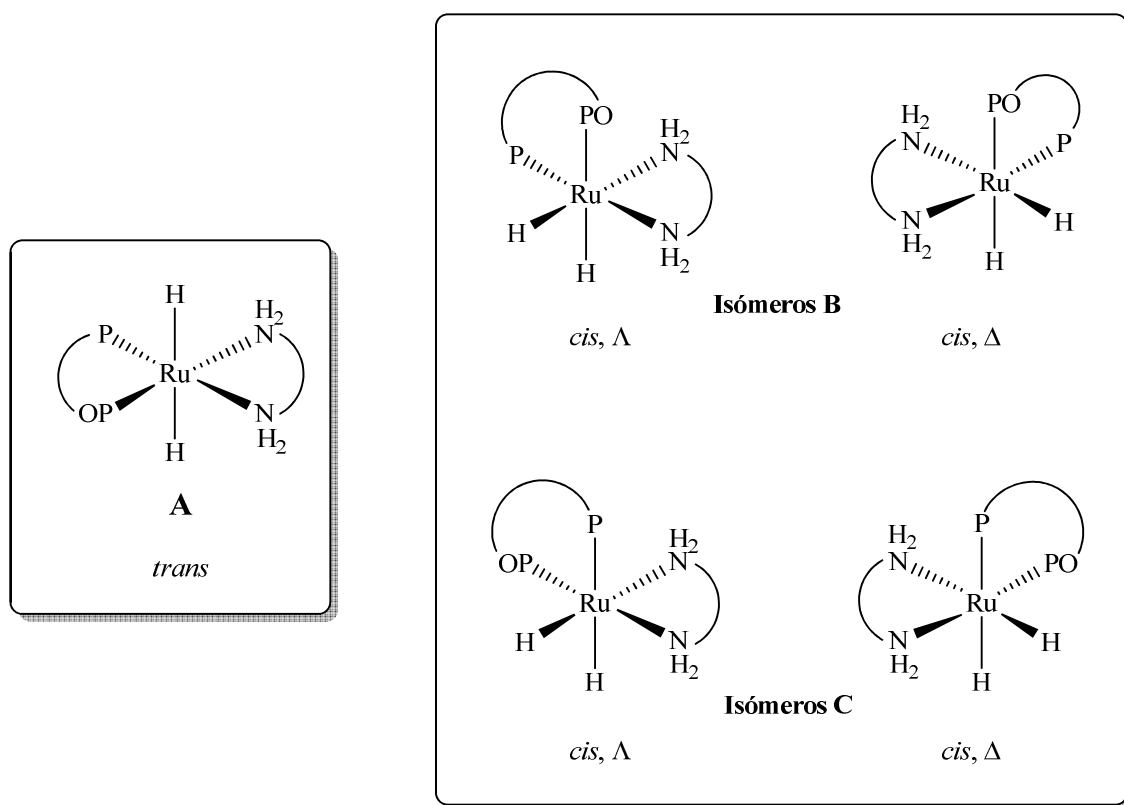


Figura 18. Complejos dihidruro A-C involucrados en la hidrogenación de *N*-aril iminas.

Estudios computacionales, realizados con independencia a la presente Tesis Doctoral por el Dr. Aleix Vidal-Comas (ETH) indican que los complejos de tipo B son más estables que los A. Por otra parte, la obtención de una enantioselectividad elevada con catalizadores que contienen un ligando P-OP aquiral sugieren la participación de especies de tipo B, que presenta una distribución de los ligandos similar a la de los cloro derivados Λ -**7m** y Δ -**8h**. Además, en la estructura de estos complejos se ha comentado la elevada influencia *trans* del grupo fosfito, que puede influir en la activación del hidruro apical.

A partir de las consideraciones anteriores, la aplicación del modelo propuesto por Ohkuma, conduce a dos estados de transición, correspondientes a las aminas con configuración *R* (**TS_{Si}**) y *S* (**TS_{Re}**) (Figura 19). De ellos, el estado de transición que conduce a la amina de configuración *S*, debe encontrarse desfavorecido por la repulsión estérica entre el *C*-fenilo y el sustituyente fenilo ecuatorial del grupo PAr₂, así como por la interacción de no enlace entre el sustituyente *N*-fenilo y uno de los fenilos de la diamina. Alternativamente, el estado de transición que proporciona la amina *R*, que no presenta estas repulsiones, puede estar estabilizado de manera adicional por una interacción NH/ π entre el *C*-fenilo y el átomo de hidrógeno ecuatorial del ligando diamina.^{36b,66}

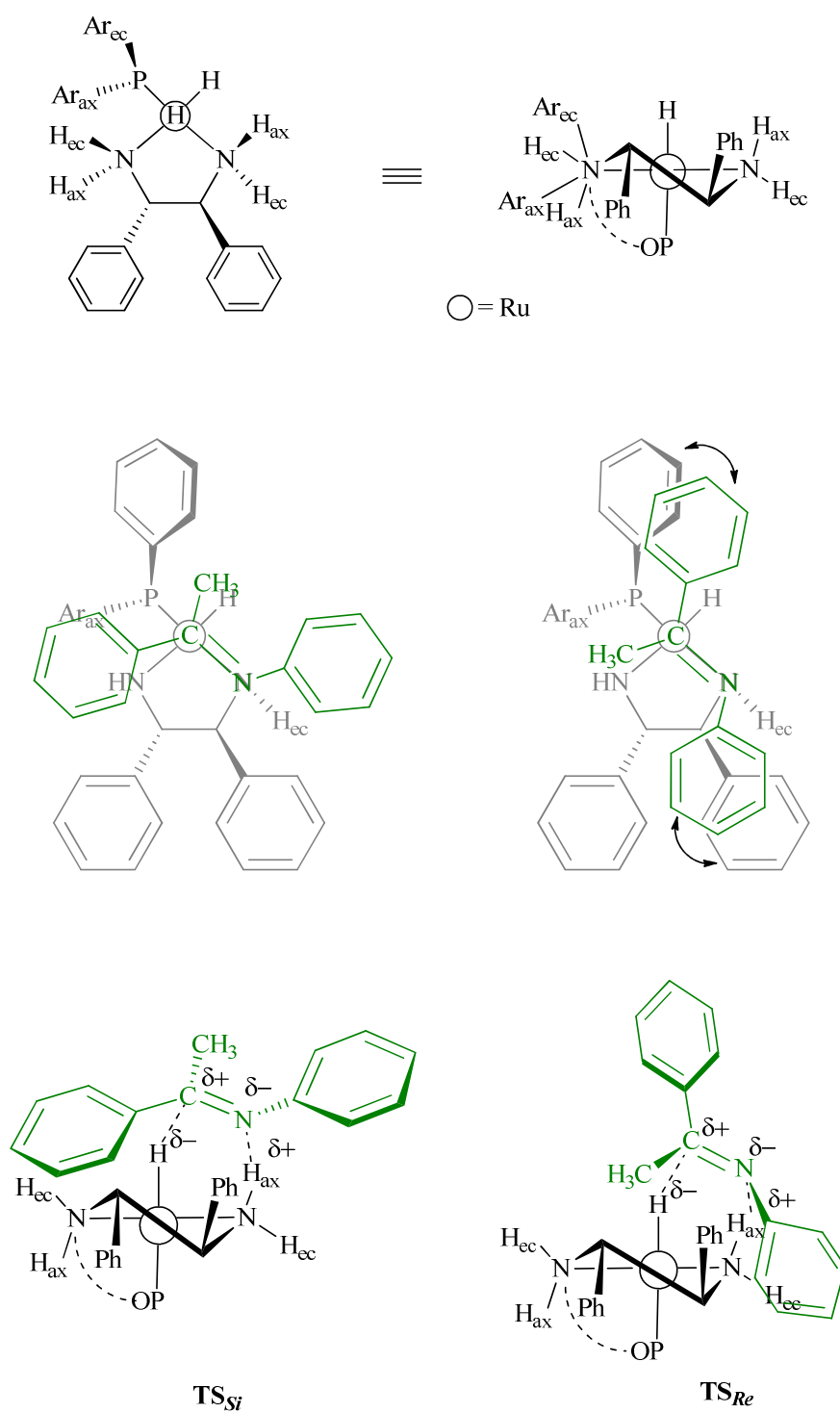
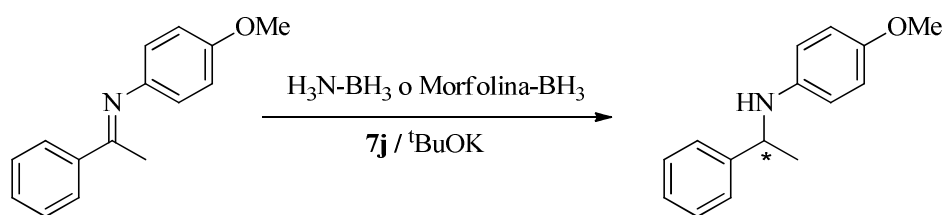


Figura 19. Estructura del catalizador *cis*-RuH₂(P-OP)(N-N) y estados de transición diastereoisómeros **TS_{Si}** y **TS_{Re}**.

2.2.5.- Reacciones de reducción enantioselectiva de *N*-aril iminas con aductos de borano del amoníaco y de aminas

La generación de hidrógeno mediante la descomposición catalítica de aductos de borano de aminas y del amoníaco ($\text{NH}_x\text{R}_{3-x}\cdot\text{BH}_3$, $x = 1-3$) constituye un proceso de notable interés energético.⁶⁷ Entre los catalizadores más eficientes descritos en la bibliografía para esta clase de transformaciones se encuentran los complejos de rutenio que incorporan ligandos susceptibles de ser desprotonados.⁶⁸ Una aplicación de interés práctico de estos procesos consiste en el aprovechamiento del H_2 generado para la reducción de una molécula insaturada mediante un proceso de tipo tándem. Así, hasta la fecha se ha aplicado este procedimiento en la reducción catalítica de diversos tipos de sustratos como alquenos,⁶⁹ alquinos,⁷⁰ cetonas^{68a} e iminas.^{68a} Cabe destacar, sin embargo, que hay pocos precedentes en la bibliografía del empleo de catalizadores quirales para el desarrollo de versiones enantioselectivas de estos procesos.⁴³

En este contexto, y a la vista de los resultados obtenidos con los complejos **7** en la hidrogenación de *N*-aril iminas, se ha considerado oportuno realizar un estudio preliminar sobre el potencial que pueden tener los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ en la reducción de estos derivados con los aductos de borano del amoníaco y de aminas. Con esta finalidad, se han estudiado una serie de reacciones de reducción de la imina **15e** con los aductos de borano del amoníaco y la morfolina mediante el empleo del sistema catalítico formado con el complejo **7j** y $^t\text{BuOK}$ (Esquema 14, Tabla 18).



Esquema 14

Tabla 18. Reacciones de reducción enantioselectiva de la imina **15e** con los aductos de borano del amoníaco y la morfolina catalizadas por el complejo **7j**.^a

Entrada	R ₂ NH·BH ₃ (equiv.)	^t BuOK (mol%)	[S], (M)	Conv. (%) (tiempo, h)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	NH ₃ ·BH ₃ (1.0)	1	0.045	26 (24 h)	5 (<i>R</i>)
2		1	0.09	28 (24 h)	12 (<i>R</i>)
3		1	0.36	28 (24 h)	20 (<i>R</i>)
4	NH ₃ ·BH ₃ (2.0)	1	0.36	50 (24 h)	20 (<i>R</i>)
5	NH ₃ ·BH ₃ (1.0)	1	0.72	34 (24 h)	25 (<i>R</i>)
6		10	0.36	35 (24 h)	20 (<i>R</i>)
7		20	0.36	38 (24 h)	50 (<i>R</i>)
8		50	0.36	29 (24 h)	55 (<i>R</i>)
9	Morfolina·BH ₃ (1.0)	5	0.36	43 (40 h)	31 (<i>R</i>)
10 ^b		5	0.36	21 (16 h)	12 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en un vial cerrado de 2 mL, en tolueno a la temperatura ambiente en presencia de ^tBuOK. Relación S/C = 100. ^b Reacción en THF.

Las reacciones llevadas a cabo en tolueno, utilizando $\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$ (1.0 equiv) como reductor, muestran una influencia significativa de la cantidad de base utilizada así como de la concentración del sustrato. Por ejemplo, si se emplean concentraciones en el rango comprendido entre 0.090 y 0.72 M, en las reacciones llevadas a cabo en presencia de 1 mol% de $^t\text{BuOK}$, apenas se observan diferencias en la actividad del catalizador. Por el contrario, sí se aprecia un incremento significativo en la enantioselectividad al emplear disoluciones más concentradas (entradas 1-5). Por otra parte, el aumento de la cantidad de $\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$, favorece la conversión de la imina sin afectar al exceso enantiomérico del producto (entrada 4). Por otra parte, la cantidad de base también produce un efecto importante en la enantioselectividad de la reacción (entradas 3 y 6-8). Así, mediante el aumento de la cantidad de $^t\text{BuOK}$ se ha obtenido la amina (*R*)-**16** con una pureza óptica del 55%.

Por otra parte, se ha estudiado la influencia del disolvente en la reacción de **15e** con el aducto de borano de la morfolina (entradas 9 y 10). La comparación de las reacciones llevadas a cabo en tolueno y THF indican que el empleo del primero favorece la enantioselectividad de la reacción.

De manera adicional, se ha investigado la reducción de **15e** con el sistema catalítico basado en el complejo **7j** y KBH_4 (Tabla 19). Debido a la baja solubilidad del KBH_4 en tolueno y THF, se ha escogido el MeCN como medio de reacción. Las reacciones llevadas a cabo a dos valores de concentración distintos, 0.18 y 0.36 M, muestran una influencia significativa de este parámetro en la enantioselectividad de la reacción, observándose que el empleo de condiciones de mayor concentración favorece la pureza óptica de la amina. Sin embargo, las reacciones llevadas a cabo en estas

condiciones resultan menos enantioselectivas que las realizadas en tolueno con $t\text{BuOK}$ como agente activante.

Tabla 19. Reacciones de reducción enantioselectiva de la imina **15e** con los aductos de borano del amoníaco y la morfolina catalizadas por el complejo **7j**.^a

Entrada	$\text{R}_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$ (equiv.)	[S], (M)	Conversión (%) (tiempo, h)	<i>ee</i> (%) (configuración)
1	$\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$ (1.0)	0.18	26 (16 h)	8 (<i>R</i>)
2		0.36	50 (40 h)	21 (<i>R</i>)
3	Morfolina $\cdot\text{BH}_3$ (1.0)	0.18	25 (16 h)	4 (<i>R</i>)
4		0.36	52 (40 h)	11 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en un vial cerrado de 2 mL, en MeCN a la temperatura ambiente, en presencia de 5 mol% de KBH_4 . Relación S/C = 100.

En conjunto, los resultados recogidos en las Tablas 18 y 19 muestran la capacidad de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ para efectuar la reducción de iminas mediante el empleo de aductos amina-borano. No obstante, la complejidad del sistema, que implica a dos procesos catalíticos acoplados requerirá de un estudio de mayor extensión al descrito en este trabajo para la obtención de resultados más satisfactorios.

2.3.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

2.3.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

2.3.1.- Consideraciones generales

Los métodos experimentales empleados en el presente capítulo son análogos a los descritos en el Capítulo 1 de esta memoria.

El 3,3',5,5'-tetra-*terc*-butil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito,⁷¹ la 2-hidroxifenildi-(3,5-dimetilfenil)fosfina,^{54c} 2-hidroxifenildi-(4-metilfenil)fosfina⁷² y los ligandos fosfina-fosfito **1a-j**^{49,73} se han sintetizado siguiendo los procedimientos experimentales desarrollados anteriormente en nuestro laboratorio.

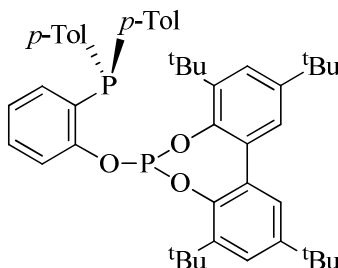
Las aminas (*S,S*)- y (*R,R*)-1,2-difeniletilen-1,2-diamina ((*S,S*)- y (*R,R*)-DPEN), la (*S,S*)-ciclohexil-1,2-diamina ((*S,S*)-DACH), y el dihidrocloruro de la (*S,S*)-1,2-di-(1-naftil)etilen-1,2-diamina necesarios para la preparación de los complejos **7-10** se han adquirido de casas comerciales y utilizado sin purificación previa.

La síntesis de los complejos $\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})$ se ha llevado a cabo de la forma descrita en el Capítulo 1, mientras que el precursor $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ se ha preparado siguiendo el procedimiento descrito por La Placa e Ibers.⁷⁴

Los valores de exceso enantiomérico de las aminas se han determinado con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución Waters modelo 2690, equipado con las columnas quirales adecuadas.

2.3.2.- Síntesis de los ligandos fosfina-fosfito

2-(Di-(4-metilfenil)-fosfino)fenil-1,1'-(3,3',5,5'-tetra-*terc*-butil)bifen-2,2'-diil fosfito (1k)



A una disolución del 3,3',5,5'-tetra-*terc*-butil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito (0.475 g, 1.0 mmol) y NEt_3 (0.07 mL, 1.5 mmol) en tolueno (10 mL) se añade otra de 2-hidroxifenildi-(4-metilfenil)fosfina (0.306 g, 1.0 mmol) en el mismo disolvente (10 mL). La suspensión resultante se agita durante 16 h, se filtra y se lleva a sequedad. El residuo obtenido se suspende en Et_2O (20 mL) y se filtra por un lecho corto de alúmina neutra. El producto se obtiene como un sólido blanco (0.525 g, 71%).

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.38 (s, 18H, 2 CMe_3), 1.57 (s, 18H, 2 CMe_3), 2.54 (s, 6H, 2 PAr-Me), 6.79 (m, 1H, H arom), 7.04 (m, 5H, 5 H arom), 7.17 (m, 6H, 6 H arom), 7.49 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 2H, 2 H arom), 7.69 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.5$ Hz, 2H, 2 H arom).

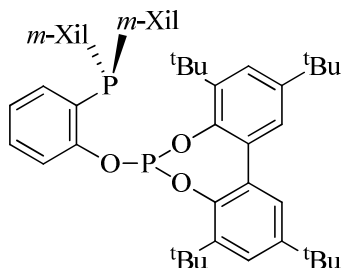
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162 MHz): δ -33.5 (d, P-C), 134.5 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 47$ Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): 21.3 (d, $J_{\text{CP}} = 22$ Hz, 2 PAr-Me), 31.1 (2 CMe_3), 31.7 (2 CMe_3), 34.8 (2 CMe_3), 35.4 (2 CMe_3), 122.1 (d, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, CH arom), 124.4 (2 CH arom), 124.6 (CH arom), 126.1 (2 CH arom), 126.6 (2 CH arom), 128.6 (2 CH

arom), 130.1 (3 CH arom), 133.1 (3 C_q arom), 133.3 (2 CH arom), 134.5 (CH arom), 134.9 (3 C_q arom), 140.6 (2 C_q arom), 142.5 (2 C_q arom), 142.9 (C_q arom), 145.8 (C_q arom), 146.6 (2 C_q arom).

HRMS (CI): m/z 744.3836, [M]⁺ (masa exacta calculada para C₄₈H₅₈O₃P₂: 744.3861).

2-(Di-(3,5-dimetilfenil)-fosfino)fenil-1,1'-(3,3',5,5'-tetra-*terc*-butil)bifen-2,2'-diil fosfito (11)



El compuesto **11** se sintetiza de manera análoga al derivado **1k**. El producto se aísla como un sólido blanco (0.173 g, 68%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.27 (s, 18H, 2 CMe_3), 1.54 (s, 18H, 2 CMe_3), 2.02 (s, 12H, 4 PAr-*Me*), 6.62 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 4.3$ Hz, 1H, H arom), 6.76 (m, 3H, 3 H arom), 6.90 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 1.7$ Hz, 1H, H arom), 7.15 (s, 2H, 2 H arom), 7.19 (m, 1H, H arom), 7.25 (m, 2H, 2 H arom), 7.34 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, 2H, 2 H arom), 7.59 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz, 2H, 2 H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 162 MHz): δ -16.7 (d, P-C), 133.2 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 36$ Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 101 MHz): 21.5 (4 Ar-*Me*), 31.2 (2 CMe_3), 31.7 (2 CMe_3), 34.8 (2 CMe_3), 35.6 (2 CMe_3), 121.9 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH arom), 124.2 (CH arom), 124.4 (2 CH arom), 126.7 (2 CH arom), 129.5 (CH arom), 130.4 (2 CH arom), 131.7 (2 CH arom), 131.9 (2 CH arom), 133.2 (C_q arom), 133.2 (C_q arom), 134.1 (CH arom), 136.6 (C_q arom), 136.7 (C_q arom), 137.6 (3 C_q arom), 137.7 (3 C_q arom), 140.6 (3 C_q arom), 146.1 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_q arom), 146.7 (2 C_q arom).

HRMS (CI): m/z 772.4145, $[\text{M}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{O}_3\text{P}_2$: 772.4174).

2.3.3.- Síntesis de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

$\text{RuCl}_2(\mathbf{1a})((S,S)\text{-DPEN}) (\mathbf{7a})$

A una disolución enfriada a -20°C de $(S,S)\text{-DPEN}$ (0.022 g, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se añade HCl (5 mL, 0.05 M en Et_2O) gota a gota y la mezcla se agita durante 30 min a la temperatura ambiente. A la mezcla obtenida se adiciona una disolución de $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\mathbf{1a})]$ (0.092 g, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), se agita durante 16 h, y se trata con gel de sílice (2.5 g) durante 2 h. La suspensión resultante se filtra, y el residuo se extrae con CH_2Cl_2 (2×5 mL). Se juntan las fracciones orgánicas, se lleva a sequedad, y el residuo se lava con pentano (3×3 mL). El complejo **7a** se obtiene como un sólido de color naranja (0.039 g, 38%).

$^1\text{H RMN}$ (CD_2Cl_2 , 400 MHz): δ 0.98 (s, 9H, CMe_3), 1.36 (s, 9H, CMe_3), 1.50 (s, 6H, 2 *Ar-Me*), 1.81 (s, 3H, *Ar-Me*), 2.20 (s, 3H, *Ar-Me*), 2.81 (m, 1H, *NHH*), 3.07 (m, 1H, *NHH*), 3.20 (m, 1H, *NHH*), 3.53 (m, 1H, *NHH*), 4.11 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz, 1H, *CHNH}_2*), 4.32 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Hz, 1H, *CHNH}_2*), 6.81 (s, 1H, H arom), 7.01 (m, 5H, 5 H arom), 7.11 (m, 6H, 6 H arom), 7.22 (m, 3H, 3 H arom), 7.28 (m, 3H, 3 H arom), 7.41 (m, 4H, 4 H arom), 7.62 (m, 2H, 2 H arom), 7.91 (t, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 2H, 2 H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 121 MHz): δ 38.3 (d, P-C), 144.7 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 73$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 101 MHz): δ 16.6 (*Ar-Me*), 16.7 (*Ar-Me*), 19.0 (*Ar-Me*), 20.7 (*Ar-Me*), 30.9 (CMe_3), 33.0 (CMe_3), 34.6 (CMe_3), 37.4 (CMe_3), 62.0 (*CHNH}_2*), 64.3 (*CHNH}_2*), 122.1 (m, CH arom), 123.6 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH arom), 127.6 (2 CH arom), 127.7 (2 CH arom), 128.4 (CH arom), 128.5 (CH arom), 128.6 (CH arom), 128.6 (2 CH

arom), 128.8 (CH arom), 128.9 (CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.6 (2 CH arom), 130.4 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, CH arom), 130.6 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, CH arom), 130.7 (CH arom), 131.9 (C_q arom), 132.3 (d, $J_{CP} = 5$ Hz, C_q arom), 132.4 (2 C_q arom), 132.9 (CH arom), 133.4 (C_q arom), 133.7 (CH arom), 133.8 (CH arom), 133.9 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_q arom), 134.3 (d, $J_{CP} = 5$ Hz, C_q arom), 135.3 (C_q arom), 136.1 (2 CH arom), 136.2 (CH arom), 138.0 (C_q arom), 138.2 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_q arom), 140.5 (C_q arom), 140.5 (C_q arom), 140.6 (C_q arom), 144.9 (2 C_q arom), 156.0 (d, $J_{CP} = 11$ Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, $CH_2Cl_2:MeOH$): $C_{56}H_{62}Cl_2N_2O_3P_2Ru$: $m/z = 1009.4$ ($[M-Cl]^+$, 62). Fragmentación del ión $m/z = 1009.4$: 973.4 ($[M-2Cl]^+$, 89); 1067.3 ($[M+Na]^+$, 38). Fragmentación del ión $m/z = 1067.3$: 1009.3 ($[M-Cl]^+$, 80).

HRMS (FAB): m/z 1044.2643, $[M]^+$ (masa exacta calculada para $C_{56}H_{62}Cl_2N_2O_3P_2Ru$: 1044.2656).

RuCl₂(1b)((S,S)-DPEN) (7b)

Una disolución de [Ru(COD)(η^3 -2-MeC₃H₄)₂] (0.072 g, 0.20 mmol) y **1b** (0.121 g, 0.20 mmol) en hexano (5 mL) se calienta a reflujo durante 5 h, se lleva a sequedad y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (3 mL). De manera paralela, a una disolución enfriada a -20 °C de (S,S)-DPEN (0.043 g, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL) se añade HCl (8.0 mL, 0.05 M en Et₂O) gota a gota, y la mezcla se agita durante 30 min a la temperatura ambiente. Sobre la mezcla resultante se adiciona la del precursor de Ru, se agita a la temperatura ambiente durante una noche, y se adiciona gel de sílice (2.5 g). La mezcla obtenida se agita una noche, se filtra, y la disolución resultante se lleva a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (hexano/Et₂O, 1:1). Sólido de color amarillo (0.007 g, 3%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.04 (dd, ³J_{HP} = 13.2 Hz, ³J_{HH} = 7.3 Hz, 3H, CHMe₂), 1.27 (s, 9H, CMe₃), 1.39 (s, 3H, Ar-Me), 1.43 (m, 9H, 3 CHMe₂), 1.47 (s, 9H, CMe₃), 1.49 (s, 3H, Ar-Me), 1.71 (s, 3H, Ar-Me), 2.24 (s, 3H, Ar-Me), 2.55 (m, 1H, NHH), 2.69 (m, 1H, NHH), 2.83 (m, 1H, CHMe₂), 2.98 (m, 1H, CHMe₂), 3.88 (m, 1H, NHH), 3.97 (ddd, ³J_{HH} = 12.1 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, ³J_{HH} = 4.1 Hz, 1H, CHNH₂), 4.40 (m, 2H, CHNH₂ + NHH), 6.87 (s, 1H, H arom), 6.97 (s, 1H, H arom), 6.98 (s, 1H, H arom), 7.04 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 1H, H arom), 7.18 (m, 10H, 10 H arom), 7.35 (t, ³J_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H arom), 7.45 (t, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 1H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ 46.8 (d, P-C), 149.3 (d, P-O, J_{PP} = 67 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 16.6 (Ar-Me), 16.7 (Ar-Me), 18.9 (Ar-Me), 19.5 (CHMe₂), 20.2 (CHMe₂), 20.8 (Ar-Me), 21.1 (d, J_{CP} = 4 Hz, CHMe₂), 21.5 (CHMe₂),

25.1 (d, $J_{CP} = 19$ Hz, $CHMe_2$), 30.3 (d, $J_{CP} = 5$ Hz, $CHMe_2$), 31.1 (CMe_3), 32.9 (CMe_3), 35.2 (CMe_3), 37.5 (CMe_3), 62.7 ($CHNH_2$), 62.8 ($CHNH_2$), 122.6 (CH arom), 123.5 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, CH arom), 127.6 (2 CH arom), 127.9 (2 CH arom), 128.1 (C_q arom), 128.6 (2 CH arom), 128.8 (CH arom), 129.4 (2 CH arom), 129.5 (2 CH arom), 130.4 (C_q arom), 130.6 (CH arom), 131.2 (CH arom), 131.4 (CH arom), 131.7 (C_q arom), 131.9 (C_q arom), 133.4 (C_q arom), 135.5 (C_q arom), 135.6 (C_q arom), 137.5 (C_q arom), 138.8 (C_q arom), 140.6 (C_q arom), 140.8 (C_q arom), 144.8 (C_q arom), 149.1 (d, $J_{CP} = 16$ Hz, C_q arom), 155.3 (d, $J_{CP} = 8$ Hz, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 976.3017, $[M]^+$ (masa exacta calculada para $C_{50}H_{66}Cl_2N_2O_3P_2Ru$: 976.2969).

RuCl₂(1f)((S,S)-DPEN) (7f)

El complejo **7f** se sintetiza de manera análoga al derivado **7b**, obteniéndose como un sólido de color amarillo (0.019 g, 9%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.95 (s, 3H, Ar-Me), 2.03 (s, 3H, Ar-Me), 2.12 (s, 3H, Ar-Me), 2.34 (s, 3H, Ar-Me), 3.45 (m, 3H, 3 NHH), 3.59 (m, 1H, NHH), 4.31 (ddd, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, CHNH₂), 4.43 (ddd, ³J_{HH} = 11.5 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, ³J_{HH} = 5.0 Hz, 1H, CHNH₂), 6.89 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H arom), 6.94 (dd, ³J_{HP} = 7.8 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, H arom), 7.01 (m, 5H, 5 H arom), 7.12 (m, 8H, 8 H arom), 7.25 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H arom), 7.39 (m, 7H, 7 H arom), 7.61 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H arom), 7.79 (m, 4H, 4 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 42.5 (d, P-C), 156.6 (d, P-O, J_{PP} = 76 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 101 MHz): δ 17.8 (2 Ar-Me), 20.3 (Ar-Me), 20.6 (Ar-Me), 62.9 (CHNH₂), 64.1 (CHNH₂), 119.5 (CH arom), 121.9 (CH arom), 122.0 (CH arom), 124.0 (d, J_{CP} = 6 Hz, CH arom), 125.4 (d, J_{CP} = 5 Hz, C_q arom), 125.9 (d, J_{CP} = 5 Hz, C_q arom), 127.2 (C_q arom), 127.6 (2 CH arom), 127.7 (2 CH arom), 128.2 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.5 (2 CH arom), 128.9 (CH arom), 129.0 (CH arom), 129.2 (2 CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.6 (CH arom), 130.0 (CH arom), 130.5 (CH arom), 130.6 (CH arom), 131.6 (CH arom), 132.3 (CH arom), 132.8 (C_q arom), 133.3 (C_q arom), 133.9 (CH arom), 134.0 (CH arom), 134.5 (C_q arom), 134.6 (C_q arom), 135.2 (CH arom), 135.3 (CH arom), 137.6 (C_q arom), 137.8 (C_q arom), 140.2 (C_q arom), 140.3 (C_q arom), 147.3 (d, J_{CP} = 4 Hz, C_q arom), 148.6 (d, J_{CP} = 12 Hz, C_q arom), 155.7 (d, J_{CP} = 10 Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₄₈H₄₆Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 955.5$ ([M+Na]⁺, 100). Fragmentación del ión $m/z = 955.5$: 859.6 ([M-2Cl]⁺, 60).

Análisis Elemental: Calculado para C₄₈H₄₆Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 61.8; H, 4.9; N, 3.0.

Obtenido: C, 61.8; H, 4.9; N, 2.7.

RuCl₂(1g)((S,S)-DPEN) (7g)

El complejo **7g** se sintetiza de manera análoga al derivado **7a**, obteniéndose como un sólido de color amarillo (0.016 g, 15%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.96 (dd, ³J_{HP} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3H, CHMe₂), 1.21 (dd, ³J_{HP} = 16.4 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H, CHMe₂), 1.27 (dd, ³J_{HP} = 14.4 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H, CHMe₂), 1.34 (dd, ³J_{HP} = 15.0 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, CHMe₂), 1.87 (s, 3H, Ar-Me), 2.01 (s, 3H, Ar-Me), 2.03 (s, 3H, Ar-Me), 2.35 (s, 3H, Ar-Me), 2.63 (m, 1H, CHMe₂), 2.90 (m, 1H, CHMe₂), 3.05 (m, 1H, NHH), 3.17 (m, 1H, NHH), 3.97 (m, 1H, NHH), 4.07 (ddd, ³J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ³J_{HH} = 4.9 Hz, 1H, CHNH₂), 4.47 (m, 2H, NHH + CHNH₂), 6.89 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H arom), 6.91 (dd, ³J_{HP} = 7.2 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H, H arom), 6.92 (d, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H arom), 7.01 (dd, ³J_{HH} = 7.9 Hz, ³J_{HH} = 3.7 Hz, 1H, H arom), 7.19 (m, 10H, 10 H arom), 7.27 (d, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H, H arom), 7.37 (t, ³J_{HH} = 6.5 Hz, 1H, H arom), 7.47 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H arom), 7.87 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ 49.0 (d, P-C), 160.5 (d, P-O, J_{PP} = 72 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 101 MHz): δ 16.9 (d, J_{CP} = 6 Hz, CHMe₂), 17.7 (2 Ar-Me), 18.3 (d, J_{CP} = 6 Hz, CHMe₂), 20.2 (Ar-Me), 20.3 (CHMe₂), 20.4 (CHMe₂), 20.6 (Ar-Me), 23.7 (d, J_{CP} = 21 Hz, CHMe₂), 25.4 (d, J_{CP} = 28 Hz, CHMe₂), 62.3 (CHNH₂), 64.1 (CHNH₂), 119.3 (CH arom), 120.1 (dd, J_{CP} = 36 Hz, J_{CP} = 6 Hz, C_q arom), 122.6 (2 CH arom), 123.9 (d, J_{CP} = 4 Hz, CH arom), 125.8 (C_q arom), 127.5 (2 CH arom), 127.8 (2 CH arom), 128.3 (CH arom), 128.7 (CH arom), 129.1 (2 CH arom), 129.5 (2 CH arom), 129.6 (CH arom), 130.2 (CH arom), 130.5 (C_q arom), 131.9 (CH arom), 132.1 (CH

arom), 134.5 (C_q arom), 134.9 (C_q arom), 137.6 (2 C_q arom), 140.2 (C_q arom), 140.6 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, C_q arom), 147.0 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_q arom), 148.5 (d, $J_{CP} = 12$ Hz, C_q arom), 156.7 (d, $J_{CP} = 8$ Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₄₂H₅₀Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 864.7$ ([M-Cl]⁺, 100). Fragmentación del ión $m/z = 864.7$: 829.3 ([M-2Cl]⁺, 100).

Análisis Elemental: Calculado para C₄₂H₅₀Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 58.3; H, 5.8; N, 3.2.

Obtenido: C, 58.2; H, 5.8; N, 3.1.

RuCl₂(1h)((S,S)-DPEN) (7h)

El complejo **7h** se prepara de manera análoga al derivado **7b**. Sólido de color amarillo (0.057 g, 25%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.35 (s, 9H, CMe₃), 1.39 (s, 9H, CMe₃), 1.49 (s, 3H, Ar-Me), 1.73 (s, 3H, Ar-Me), 1.77 (s, 3H, Ar-Me), 2.20 (s, 3H, Ar-Me), 2.88 (m, 1H, PCHH), 3.06 (m, 1H, PCHH), 3.21 (m, 2H, 2 NHH), 3.43 (m, 2H, 2 NHH), 4.15 (ddd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, CHNH₂), 4.24 (ddd, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, ³J_{HH} = 4.7 Hz, 1H, CHNH₂), 4.56 (m, 1H, OCHH), 4.71 (m, 1H, OCHH), 6.89 (m, 1H, H arom), 6.92 (m, 2H, 2 H arom), 6.96 (s, 1H, H arom), 6.98 (d, ³J_{HH} = 1.7 Hz, 1H, H arom), 7.10 (m, 3H, 3 H arom), 7.13 (s, 1H, H arom), 7.17 (m, 3H, 3 H arom), 7.33 (m, 6H, 6 H arom), 7.68 (m, 2H, 2 H arom), 7.90 (m, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ 31.8 (d, P-C), 143.9 (d, P-O, J_{PP} = 69 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 16.4 (Ar-Me), 16.6 (Ar-Me), 19.5 (Ar-Me), 20.7 (Ar-Me), 28.4 (d, J_{CP} = 35 Hz, CH₂P), 31.5 (CMe₃), 33.0 (CMe₃), 35.2 (CMe₃), 37.1 (CMe₃), 62.6 (CHNH₂), 64.0 (CHNH₂ + CH₂O), 127.6 (2 CH arom), 127.7 (2 CH arom), 128.2 (2 CH arom), 128.3 (3 CH arom), 128.4 (2 CH arom), 129.2 (2 CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.7 (CH arom), 129.9 (CH arom), 130.4 (CH arom), 131.2 (C_q arom), 132.1 (C_q arom), 132.5 (C_q arom), 133.1 (CH arom), 133.2 (CH arom), 134.4 (CH arom), 133.5 (CH arom), 134.9 (C_q arom), 135.3 (C_q arom), 136.7 (C_q arom), 137.1 (C_q arom), 137.5 (C_q arom), 137.8 (2 C_q arom), 138.0 (C_q arom), 140.6 (d, J_{CP} = 6 Hz, C_q arom), 145.5 (d, J_{CP} = 3 Hz, C_q arom), 148.1 (d, J_{CP} = 16 Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₅₂H₆₂Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 961.5$ ([M-Cl]⁺, 100).

Análisis Elemental: Calculado para C₅₂H₆₂Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 62.6; H, 6.2; N, 2.8.

Obtenido: C, 62.7; H, 6.3; N, 2.7.

[RuCl₂(1k**)((*S,S*)-DPEN)] (**7k**)**

A una disolución de RuCl₂(PPh₃)₃ (0.096 g, 0.10 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) se adiciona otra de **1k** (0.074 g, 0.10 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL), y se agita durante 3 h. A la disolución resultante se adiciona (*S,S*)-DPEN (0.021 g, 0.10 mmol), se agita durante 4 h y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (hexano/Et₂O, 9:1). El complejo **7k** se aísla como un sólido de color amarillo (0.094 g, 83%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.05 (s, 9H, CMe₃), 1.09 (s, 9H, CMe₃), 1.19 (s, 9H, CMe₃), 1.23 (s, 9H, CMe₃), 2.33 (m, 6H, 2 PAr-Me), 2.76 (m, 1H, NHH), 3.03 (m 1H, NHH), 3.50 (m, 1H, NHH), 3.78 (m, 1H, NHH), 4.18 (ddd, ³J_{HH} = 11.7 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, CHNH₂), 4.31 (ddd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, ³J_{HH} = 4.2 Hz, 1H, CHNH₂), 6.83 (t, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 1H, H arom), 6.90 (m, 2H, 2 H arom), 6.97 (m, 2H, 2 H arom), 7.06 (m, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, 2H, 2 H arom), 7.10 (m, 8H, 8 H arom), 7.16 (m, 6H, 6 H arom), 7.27 (dd, ⁴J_{HP} = 4.6 Hz, ⁴J_{HH} = 2.2 Hz, 2H, 2 H arom), 7.45 (t, ³J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, H arom), 7.55 (t, ³J_{HH} = 8.8 Hz, 2H, 2 H arom), 7.62 (t, ³J_{HH} = 8.5 Hz, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 37.6 (d, P-C), 146.1 (d, P-O, J_{PP} = 72 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 21.6 (2 PAr-Me), 30.2 (CMe₃), 31.4 (CMe₃), 31.5 (CMe₃), 31.9 (CMe₃), 32.2 (CMe₃), 34.6 (CMe₃), 36.5 (CMe₃), 36.8 (CMe₃), 62.9 (CHNH₂), 64.2 (CHNH₂), 121.9 (CH arom), 123.6 (d, J_{CP} = 6 Hz, CH arom), 126.2 (CH arom), 126.3 (CH arom), 127.6 (2 CH arom), 127.8 (4 CH arom), 128.0 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.7 (CH arom), 129.1 (2 CH arom), 129.4 (m, 5 CH arom + C_q

arom), 129.6 (CH arom + C_q arom), 129.7 (CH arom), 129.8 (C_q arom), 131.7 (C_q arom), 132.0 (C_q arom), 132.3 (CH arom), 132.8 (CH arom), 134.7 (m, 4 CH arom + C_q arom), 140.3 (C_q arom), 140.5 (3 C_q arom), 140.7 (C_q arom), 140.8 (C_q arom), 146.4 (C_q arom), 146.7 (C_q arom), 146.8 (C_q arom), 155.7 (d, $J_{CP} = 11$ Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₅₂H₆₂Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 1153.2$ ([M+Na]⁺, 57), 1093.3 ([M-Cl]⁺, 43). Fragmentación del ión $m/z = 1153.2$: 1093.2 ([M-Cl]⁺, 62). Fragmentación del ión $m/z = 1093.3$: 1057.3 ([M-2Cl]⁺, 58).

Análisis Elemental: Calculado para C₆₂H₇₄Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 65.9; H, 6.6; N, 2.5.

Obtenido: C, 65.8; H, 6.4; N, 2.5.

RuCl₂(11)((S,S)-DPEN) (7l)

El complejo **7l** se ha sintetizado siguiendo el procedimiento descrito para el derivado **7k**. Sólido de color amarillo (0.065 g, 72%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.05 (s, 9H, CMe₃), 1.11 (s, 9H, CMe₃), 1.17 (s, 9H, CMe₃), 1.24 (s, 9H, CMe₃), 2.22 (m, 6H, 2 PAr-Me), 2.23 (m, 6H, 2 PAr-Me), 2.82 (m, 1H, NHH), 3.03 (m, 1H, NHH), 3.53 (m, 1H, NHH), 3.69 (m, 1H, NHH), 4.21 (ddd, ³J_{HH} = 12.3 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, ³J_{HH} = 6.1 Hz, 1H, CHNH₂), 4.30 (ddd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, ³J_{HH} = 5.9 Hz, 1H, CHNH₂), 6.92 (m, 3H, 3 H arom), 6.98 (m, 3H, 3 H arom), 7.03 (s, 1H, H arom), 7.10 (m, 10H, 10 H arom), 7.27 (dd, ³J_{HH} = 8.7 Hz, ⁴J_{HH} = 2.6 Hz, 4H, 4 H arom), 7.135 (m, 2H, 2 H arom), 7.48 (t, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 37.8 (d, P-C), 145.5 (d, P-O, J_{PP} = 73 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 21.7 (2 PAr-Me), 21.8 (2 PAr-Me), 31.4 (CMe₃), 31.5 (CMe₃), 31.7 (CMe₃), 32.2 (CMe₃), 34.6 (CMe₃), 34.7 (CMe₃), 36.5 (CMe₃), 36.9 (CMe₃), 62.7 (CHNH₂), 64.2 (CHNH₂), 121.7 (CH arom), 123.5 (d, J_{CP} = 7 Hz, CH arom), 124.6 (d, J_{CP} = 4 Hz, C_q arom), 125.0 (d, J_{CP} = 4 Hz, C_q arom), 125.9 (CH arom), 126.4 (CH arom), 127.5 (2 CH arom), 127.7 (CH arom), 127.8 (2 CH arom), 128.0 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.7 (CH arom), 129.2 (2 CH arom), 129.5 (2 CH arom), 131.6 (C_q arom), 132.1 (CH arom), 132.2 (3 CH arom), 132.3 (CH arom), 132.3 (CH arom), 132.7 (CH arom), 132.7 (CH arom), 133.2 (3 C_q arom), 138.2 (m, 4 C_q arom), 140.1 (C_q arom), 140.3 (2 C_q arom), 140.8 (C_q arom), 146.3 (C_q arom), 146.6 (C_q arom), 146.9 (C_q arom), 156.0 (d, J_{CP} = 10 Hz, C_q arom).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{64}H_{78}Cl_2N_2O_3P_2Ru$ (%): C, 66.4; H, 6.8; N, 2.4.

Obtenido: C, 65.9; H, 7.0; N, 2.1.

RuCl₂(1m)((S,S)-DPEN) (7m)

El complejo **7m** se sintetiza de manera análoga al derivado **7b**. La purificación de este derivado se realiza mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/Et₂O, 1:1). Sólido de color amarillo (0.057 g, 25%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.07 (s, 9H, CMe₃), 1.12 (s, 9H, CMe₃), 1.30 (s, 9H, CMe₃), 1.37 (s, 9H, CMe₃), 2.99 (m, 1H, NHH), 3.16 (m, 1H, NHH), 3.96 (m, 1H, NHH), 4.11 (m, 1H, NHH), 4.26 (ddd, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, ³J_{HH} = 4.5 Hz, 1H, CHNH₂), 4.40 (ddd, ³J_{HH} = 11.8 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, CHNH₂), 4.93 (m, 2H, CH₂P), 6.95 (m, 3H, 3 H arom), 7.07 (m, 4H, 4 H arom), 7.13 (m, 6H, 6 H arom), 7.31 (m, 3H, 3 H arom), 7.36 (m, 4H, 4 H arom), 7.72 (m, 4H, 4 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 69.7 (d, P-C), 171.9 (d, P-O, J_{PP} = 47 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 30.3 (CMe₃), 31.4 (CMe₃), 31.5 (CMe₃), 31.8 (CMe₃), 32.2 (CMe₃), 34.7 (d, J_{CP} = 4 Hz, CMe₃), 36.6 (CMe₃), 36.8 (CMe₃), 63.3 (2 CHNH₂), 67.8 (dd, J_{CP} = 34 Hz, J_{CP} = 14 Hz, CH₂P), 125.9 (CH arom), 126.2 (CH arom), 127.4 (CH arom), 127.7 (CH arom), 127.8 (2 CH arom), 127.9 (2 CH arom), 128.5 (2 CH arom), 128.6 (CH arom), 128.6 (CH arom), 128.7 (2 CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.5 (2 CH arom), 130.3 (2 CH arom), 131.1 (C_q arom), 131.8 (d, J_{CP} = 3 Hz, C_q arom), 133.6 (CH arom), 133.7 (2 CH arom), 133.8 (CH arom), 134.7 (C_q arom), 134.8 (C_q arom), 135.0 (C_q arom), 135.1 (C_q arom), 140.1 (C_q arom), 140.2 (2 C_q arom), 140.5 (C_q arom), 146.6 (d, J_{CP} = 38 Hz, C_q arom), 146.7 (d, J_{CP} = 33 Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₅₅H₆₈Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 1003.6$
([M-Cl]⁺, 71), 1062.6 ([M+Na]⁺, 29). Fragmentación del ión $m/z = 1003.6$: 968.6
([M-2Cl]⁺, 23).

Análisis Elemental: Calculado para C₅₅H₆₈Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 63.6; H, 6.6; N, 2.7.

Obtenido: C, 63.5; H, 6.8; N, 2.7.

RuCl₂(1a)((*R,R*)-DPEN) (8a)

El complejo **8a** se sintetiza de manera análoga al derivado **7b**, utilizando la diamina (*R,R*)-DPEN. Sólido de color amarillo (0.072 g, 31%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.99 (s, 9H, CMe₃), 1.37 (s, 9H, CMe₃), 1.46 (s, 3H, Ar-Me), 1.49 (s, 3H, Ar-Me), 1.81 (s, 3H, Ar-Me), 2.20 (s, 3H, Ar-Me), 2.34 (m, 1H, NHH), 3.04 (m, 1H, NHH), 3.21 (m, 1H, NHH), 4.05 (m, 1H, NHH), 4.28 (ddd, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1H, CHNH₂), 4.37 (ddd, ³J_{HH} = 11.9 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, ³J_{HH} = 4.0 Hz, 1H, CHNH₂), 6.81 (s, 1H, H arom), 6.87 (t, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H arom), 6.99 (m, 2H, 2 H arom), 7.06 (m, 2H, 2 H arom), 7.12 (m, 6H, 6 H arom), 7.24 (m, 3H, 3 H arom), 7.32 (m, 3H, 3 H arom), 7.41 (m, 4H, 4 H arom), 7.68 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H, 2 H arom), 7.81 (t, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 121 MHz): δ 40.3 (d, P-C), 148.1 (d, P-O, J_{PP} = 72 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 16.6 (2 Ar-Me), 18.9 (Ar-Me), 20.7 (Ar-Me), 30.9 (CMe₃), 32.9 (CMe₃), 34.6 (CMe₃), 37.5 (CMe₃), 62.7 (CHNH₂), 63.6 (CHNH₂), 122.2 (CH arom), 123.8 (d, J_{CP} = 6 Hz, CH arom), 125.8 (C_q arom), 126.3 (d, J_{CP} = 5 Hz, C_q arom), 127.7 (2 CH arom), 127.9 (2 CH arom), 128.3 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.5 (CH arom), 128.6 (CH arom), 129.1 (CH arom), 129.2 (CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.4 (2 CH arom), 130.1 (C_q arom), 130.5 (2 CH arom), 131.2 (CH arom), 131.8 (C_q arom), 131.9 (d, J_{CP} = 4 Hz, C_q arom), 132.2 (CH arom), 132.6 (CH arom), 133.2 (C_q arom), 133.5 (C_q arom), 133.9 (CH arom), 134.0 (CH arom), 135.3 (C_q arom), 135.4 (C_q arom), 135.8 (CH arom), 136.0 (CH arom), 137.9 (C_q

arom), 138.2 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, C_q arom), 140.3 (C_q arom), 140.5 (C_q arom), 144.7 (C_q arom), 148.8 (d, $J_{CP} = 17$ Hz, C_q arom), 155.5 (d, $J_{CP} = 10$ Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, $CH_2Cl_2:MeOH$): $C_{56}H_{62}Cl_2N_2O_3P_2Ru$: $m/z = 1009.3$ ($[M-Cl]^+$, 73), 1067.3 ($[M+Na]^+$, 27). Fragmentación del ión $m/z = 1067.3$: 1009.3 ($[M-Cl]^+$, 84), 972.4 ($[M-2Cl]^+$, 15). Fragmentación del ión $m/z = 1009.3$: 973.3 ($[M-2Cl]^+$, 93).

Análisis Elemental: Calculado para $C_{56}H_{62}Cl_2N_2O_3P_2Ru$ (%): C, 64.4; H, 5.9; N, 2.7.
Obtenido: C, 64.3; H, 5.9; N, 2.8.

[RuCl₂(1f)((R,R)-DPEN) (8f)

El procedimiento de síntesis del complejo **8f** es análogo al del derivado **7b**, aislándose como un sólido de color amarillo tras una recristalización en hexano (0.026 g, 12%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.96 (s, 3H, Ar-Me), 2.03 (s, 3H, Ar-Me), 2.14 (s, 3H, Ar-Me), 2.34 (s, 3H, Ar-Me), 3.34 (m, 1H, NHH), 3.45 (m 1H, NHH), 3.53 (m, 1H, NHH), 3.84 (m, 1H, NHH), 4.44 (m, 2H, 2 CHNH₂), 6.93 (m, 3H, 3 H arom), 7.08 (m, 7H, 7 H arom), 7.15 (m, 5H, 5 H arom), 7.25 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H arom), 7.39 (m, 7H, 7 H arom), 7.52 (d, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 1H, H arom), 7.74 (m, 2H, 2 H arom), 7.83 (m, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 121 MHz): δ 42.4 (d, P-C), 155.8 (d, P-O, J_{PP} = 76 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 17.8 (Ar-Me), 17.9 (Ar-Me), 20.3 (Ar-Me), 20.6 (Ar-Me), 62.2 (CHNH₂), 63.8 (CHNH₂), 119.6 (CH arom), 121.7 (d, J_{CP} = 4 Hz, CH arom), 121.9 (t, J_{CP} = 4 Hz, CH arom), 123.9 (d, J_{CP} = 6 Hz, CH arom), 127.7 (2 CH arom), 127.8 (2 CH arom), 128.1 (CH arom), 128.2 (CH arom), 128.6 (2 CH arom), 129.1 (CH arom), 129.2 (CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.4 (2 CH arom), 129.6 (CH arom), 130.0 (CH arom), 130.5 (CH arom), 130.7 (CH arom), 131.7 (CH arom), 132.1 (C_q arom), 132.4 (CH arom), 132.5 (C_q arom), 133.0 (C_q arom), 133.3 (C_q arom), 134.0 (CH arom), 134.1 (CH arom), 134.5 (C_q arom), 134.6 (C_q arom), 135.1 (CH arom), 135.2 (CH arom), 137.7 (C_q arom), 137.8 (C_q arom), 140.3 (C_q arom), 140.4 (2 C_q arom), 147.4 (d, J_{CP} = 5 Hz, C_q arom), 148.6 (d, J_{CP} = 13 Hz, C_q arom), 155.8 (d, J_{CP} = 10 Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₄₈H₄₆Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 955.4$ ([M+Na]⁺, 100). Fragmentación del ión $m/z = 955.4$: 860.5 ([M-2Cl]⁺, 60).

Análisis Elemental: Calculado para C₄₈H₄₆Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 61.8; H, 4.9; N, 3.0.

Obtenido: C, 61.8; H, 4.9; N, 3.2.

RuCl₂(1h)((R,R)-DPEN) (8h)

La preparación del complejo **8h** es análoga a la del derivado **7b**, aislándose como un sólido de color amarillo (0.043 g, 23%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.40 (s, 9H, CMe₃), 1.42 (s, 9H, CMe₃), 1.45 (s, 3H, Ar-Me), 1.69 (s, 3H, Ar-Me), 1.72 (s, 3H, Ar-Me), 2.18 (s, 3H, Ar-Me), 2.77 (m, 1H, PCHH), 2.88 (m, 1H, NHH), 2.98 (m, 1H, NHH), 3.08 (m, 1H, PCHH), 3.18 (m, 1H, NHH), 3.62 (m, 1H, NHH), 4.18 (ddd, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, ³J_{HH} = 4.3 Hz, 1H, CHNH₂), 4.25 (ddd, ³J_{HH} = 11.6 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz, 1H, CHNH₂), 4.44 (m, 1H, OCHH), 4.67 (m, 1H, OCHH), 6.89 (s, 1H, H arom), 6.93 (m, 4H, 4 H arom), 7.08 (m, 3H, 3 H arom), 7.13 (s, 1H, H arom), 7.19 (m, 3H, 3 H arom), 7.34 (m, 6H, 6 H arom), 7.64 (m, 2H, 2 H arom), 7.91 (t, ³J_{HH} = 8.2 Hz, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ 32.7 (d, P-C), 143.6 (d, P-O, J_{PP} = 69 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 16.3 (Ar-Me), 16.5 (Ar-Me), 19.4 (Ar-Me), 20.6 (Ar-Me), 28.3 (d, J_{CP} = 35 Hz, PCH₂), 31.5 (CMe₃), 33.1 (CMe₃), 35.3 (CMe₃), 37.3 (CMe₃), 62.8 (CHNH₂), 63.7 (CHNH₂), 63.9 (CH₂O), 127.6 (2 CH arom), 127.8 (2 CH arom), 128.2 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.4 (2 CH arom), 128.4 (CH arom), 128.5 (2 CH arom), 129.2 (2 CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.8 (CH arom), 130.0 (CH arom), 130.7 (CH arom), 131.2 (C_q arom), 131.9 (C_q arom), 132.5 (C_q arom), 133.0 (CH arom), 133.1 (CH arom), 134.6 (C_q arom), 134.8 (CH arom), 134.9 (CH arom), 135.4 (C_q arom), 136.7 (C_q arom), 136.9 (C_q arom), 137.1 (C_q arom), 137.2 (C_q arom), 137.7 (C_q arom), 138.2 (d, J_{CP} = 2 Hz, C_q arom), 140.5 (d, J_{CP} = 16 Hz, C_q arom), 145.3 (d, J_{CP} = 2 Hz, C_q arom), 148.2 (d, J_{CP} = 16 Hz, C_q arom).

Espectro de masas (ESI, CH₂Cl₂:MeOH): C₅₂H₆₂Cl₂N₂O₃P₂Ru: $m/z = 961.3$ ([M-Cl]⁺, 100). Fragmentación del ión $m/z = 961.3$: 923.3 ([M-2Cl]⁺, 80).

Análisis Elemental: Calculado para C₅₂H₆₂Cl₂N₂O₃P₂Ru (%): C, 62.6; H, 6.3; N, 2.8.

Obtenido: C, 62.7; H, 6.3; N, 2.8.

RuCl₂(1j)((S,S)-DACH) (9j)

El complejo **9j** se sintetiza de manera análoga al derivado **7a** a partir de la diamina (S,S)-DACH. Sólido de color amarillo (0.013 g, 10%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ 1.11 (s, 9H, CMe₃), 1.26 (s, 9H, CMe₃), 1.30 (m, 4H, 4 CHH), 1.34 (s, 9H, CMe₃), 1.36 (s, 9H, CMe₃), 1.60 (m, 2H, 2 CHH), 1.73 (m, 1H, CHH), 1.85 (m, 1H, CHH), 2.08 (m, 1H, NHH), 2.59 (m, 4H, 2 CHNH₂ + 2 NHH), 3.03 (m, 1H, NHH), 6.90 (ddd, ³J_{HP} = 9.3 Hz, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ⁴J_{HH} = 1.7 Hz, 1H, H arom), 7.08 (t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H arom), 7.12 (m, 2H, 2 H arom), 7.24 (d, ³J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H arom), 7.41 (m, 9H, 9 H arom), 7.63 (t, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2H, 2 H arom), 7.74 (t, ³J_{HH} = 9.0 Hz, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ 38.2 (d, P-C), 144.5 (d, P-O, J_{PP} = 73 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 101 MHz): δ 25.0 (d, J_{CP} = 7 Hz, CH₂), 30.3 (CH₂), 31.6 (CMe₃), 31.8 (CMe₃), 31.9 (CMe₃), 32.2 (CMe₃), 34.9 (CMe₃), 35.0 (CMe₃), 36.2 (d, J_{CP} = 4 Hz, CH₂), 36.3 (CMe₃), 36.5 (d, J_{CP} = 2 Hz, CH₂), 36.9 (CMe₃), 56.4 (CHNH₂), 56.7 (CHNH₂), 121.8 (CH arom), 123.5 (d, J_{CP} = 6 Hz, CH arom), 126.1 (CH arom), 126.7 (CH arom), 127.7 (CH arom), 128.0 (CH arom), 128.6 (m, 4 CH arom), 130.2 (CH arom), 130.3 (CH arom), 131.5 (d, J_{CP} = 3 Hz, C_q arom), 132.4 (CH arom), 132.5 (m, 2 C_q arom), 133.1 (CH arom), 133.4 (2 C_q arom), 133.8 (C_q arom), 134.4 (CH arom), 134.5 (CH arom), 135.1 (CH arom), 135.2 (CH arom), 140.3 (C_q arom), 140.4 (C_q arom), 146.5 (C_q arom), 147.1 (C_q arom), 156.1 (d, J_{CP} = 10 Hz, C_q arom).

HRMS (FAB): *m/z* 967.3455, [M-Cl]⁺ (masa exacta calculada para C₅₂H₆₈ClN₂O₃P₂Ru: 967.3437).

RuCl₂(1j)((S,S)-1,2-di-(1-naftil)etilen-1,2-diamina) (10j)

Una disolución de [Ru(COD)(η^3 -2-MeC₃H₄)₂] (0.049 g, 0.13 mmol) y **1j** (0.100 g, 0.13 mmol) en hexano (3 mL) se calienta a reflujo durante 5 h, se lleva a sequedad y el residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (3 mL). Sobre la mezcla resultante se adiciona una disolución del dihidrocloruro de la (S,S)-1,2-di-(1-naftil)etilen-1,2-diamina en una mezcla CH₂Cl₂/Et₂O (3:1), se agita a 40 °C durante una noche, y se adiciona gel de sílice (2.0 g). La mezcla obtenida se agita durante 6 h, se filtra, y la disolución resultante se lleva a sequedad. El residuo se purifica mediante recristalización de pentano -20 °C. El complejo **10j** se obtiene como un sólido de color marrón (0.012 g, 7%), mezcla de tres isómeros en relación 10:1:1 (CD₂Cl₂). Debido a la escasa intensidad de las señales de los isómeros minoritarios en los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H}, únicamente se indican las correspondientes al mayoritario.

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.85 (s, 9H, CMe₃), 0.86 (s, 9H, CMe₃), 1.21 (s, 9H, CMe₃), 1.26 (s, 9H, CMe₃), 3.03 (m, 1H, NHH), 3.07 (m, 1H, NHH), 3.65 (m, 1H, NHH), 3.78 (m, 1H, NHH), 5.64 (ddd, ³J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 12.0 Hz, ³J_{HH} = 5.6 Hz, 1H, CHNH₂), 5.87 (dd, ³J_{HH} = 11.0 Hz, ³J_{HH} = 11.0 Hz, 1H, CHNH₂), 6.89 (t, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H arom), 6.99 (s, 1H, H arom), 7.06 (m, 1H, H arom), 7.18 (m, 7H, 7 H arom), 7.32 (m, 5H, 5 H arom), 7.41 (m, 4H, 4 H arom), 7.51 (m, 6H, 6 H arom), 7.69 (m, 3H, 3 H arom), 7.79 (m, 2H, 2 H arom), 8.06 (d, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H, H arom), 8.14 (d, ³J_{HH} = 8.7 Hz, 1H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 202 MHz): mayoritario: δ 38.9 (d, P-C), 146.4 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 72$ Hz); minoritario: δ 39.2 (d, P-C), 146.4 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 73$ Hz); minoritario: δ 40.2 (d, P-C), 144.7 (d, P-O, $J_{\text{PP}} = 65$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 101 MHz): δ 31.2 (CMe_3), 31.2 (CMe_3), 32.0 (CMe_3), 32.1 (CMe_3), 33.2 (CMe_3), 33.4 (CMe_3), 36.7 (CMe_3), 36.8 (CMe_3), 55.9 (CHNH_2), 56.3 (CHNH_2), 122.2 (CH arom), 122.7 (CH arom), 122.7 (CH arom), 123.7 (CH arom), 123.8 (CH arom), 124.3 (CH arom), 125.6 (CH arom), 125.9 (CH arom), 126.1 (2 CH arom), 126.3 (CH arom), 126.4 (CH arom), 126.5 (CH arom), 126.5 (CH arom), 127.4 (CH arom), 127.5 (CH arom), 127.7 (CH arom), 128.0 (CH arom), 128.7 (CH arom), 128.8 (CH arom), 128.9 (2 CH arom), 129.0 (CH arom), 129.2 (2 CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.5 (CH arom), 130.5 (2 C_q arom), 130.6 (2 C_q arom), 131.2 (C_q arom), 131.3 (C_q arom), 131.8 (C_q arom), 132.4 (2 C_q arom), 132.7 (2 C_q arom), 134.2 (C_q arom), 134.5 (C_q arom), 134.8 (4 CH arom), 136.4 (C_q arom), 136.5 (C_q arom), 140.2 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, C_q arom), 146.8 (d, $J_{\text{CP}} = 17$ Hz, C_q arom), 155.6 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 1165.3907, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{68}\text{H}_{74}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$: 1165.3862).

2.3.4.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de la acetofenona

En una cámara seca, un reactor tipo Parr (20 mL) se carga con una disolución en Pr^iOH (2 mL) de acetofenona (0.210 g, 1.81 mmol), $^t\text{BuOK}$ (0.002 g, 0.09 mmol) y el complejo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ apropiado (1.8 μmol). El sistema se purga mediante tres ciclos de H_2 /vacío, se presuriza a la presión de H_2 deseada y se calienta a la temperatura adecuada. Transcurrido el tiempo de reacción, el reactor se deja enfriar a la temperatura ambiente y se despresuriza. La mezcla de reacción se lleva a sequedad, y la conversión se determina mediante RMN de ^1H del residuo resultante. Para la determinación del exceso enantiomérico, el residuo se disuelve en Et_2O y se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice, y se analiza mediante cromatografía de gases: columna Lipodex-A, 80 °C, isoterma; 22.0 psi He; $t_1 = 11.4$ min (*S*), $t_2 = 12.1$ min (*R*).

2.3.5.- Reducción de la acetofenona mediante reacciones de transferencia de hidrógeno

A una disolución del complejo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ apropiado (1.8 μmol) en $^i\text{PrOH}$ (2.0 mL) se añade $^t\text{BuOK}$ (1.2 mL, 0.018 mmol, disolución 0.015 M en $^i\text{PrOH}$) y acetofenona (0.020 g, 0.181 mmol). La mezcla de reacción se calienta a la temperatura deseada durante 24 h. Pasado este tiempo la disolución se lleva a sequedad y la conversión se determina mediante análisis del residuo por RMN de ^1H . El exceso enantiomérico del alcohol se determina mediante CG quiral: columna Lipodex-A, 80 °C, isoterma; 22.0 psi He; $t_1 = 11.4$ min (*S*), $t_2 = 12.1$ min (*R*).

2.3.6.- Síntesis de las iminas **15** y **18**

Procedimiento de síntesis de las iminas 15a-h y 18

A una disolución de la cetona (83.0 mmol) y la amina (83.0 mmol) correspondientes en hexano (180 mL) se añade tamiz molecular en polvo (activado, 4 Å) (90.0 g). La suspensión resultante se agita a 50 °C (**15a-e** y **15f**) o a 85 °C (**15g-h** y **18**) durante 24 h. La mezcla obtenida se filtra por un lecho corto de celita, se lleva a sequedad y el residuo resultante se lava con pentano (3 × 50 mL). Los productos obtenidos se aíslan con las características físicas y rendimientos que se recogen en la Tabla 1, y sus datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.^{11,13a,14,61a,75}

N-1-(3-Metoxifeniletíden)anilina (15b):

Punto de fusión: 58 °C

¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 1.84 (s, 3H, =CMe), 3.33 (s, 3H, OMe), 6.74 (m, 2H, 2 H arom), 6.98 (m, 2H, 2 H arom), 7.10 (m, 1H, H arom), 7.16 (m, 2H, 2 H arom), 7.42 (m, 1H, H arom), 7.82 (m, 1H, H arom).

¹³C{¹H} RMN (C₆D₆, 101 MHz): δ 16.9 (=CMe), 54.9 (OMe), 112.3 (CH arom), 117.3 (CH arom), 119.3 (2 CH arom), 120.3 (CH arom), 123.4 (CH arom), 129.3 (2 CH arom), 129.5 (CH arom), 141.3 (C_q arom), 152.5 (C_q arom), 160.3 (C_q arom), 164.5 (C=N).

HRMS (IE): *m/z* 225.1154, [M]⁺ (masa exacta calculada para C₁₅H₁₅NO: 225.1154).

Tabla 1. Características físicas, rendimientos y referencias bibliográficas de las iminas **15-18**.

Imina	Aspecto Físico	Rendimiento (%)	Ref.
15a	Sólido cristalino blanco	95	61a
15b	Sólido cristalino amarillo	90	--
15c	Sólido cristalino amarillo	92	13a
15d	Sólido cristalino amarillo	90	61a
15e	Sólido cristalino amarillo	98	75b
15f	Sólido cristalino amarillo	80	14
15g	Sólido cristalino amarillo	30	75c
15h	Sólido cristalino amarillo	60	75d
15i	Sólido cristalino amarillo	16	76b
15j	Sólido cristalino amarillo	56	--
15k	Sólido cristalino amarillo	86	14
15l (E/Z = 1.2:1)	Sólido cristalino amarillo	40	14
15m	Sólido cristalino amarillo	71	76c
15n	Sólido cristalino amarillo	73	76b
15o	Sólido cristalino marrón	40	14
15p	Aceite amarillo	11	76a
15q	Sólido cristalino amarillo	60	76c
18	Sólido cristalino amarillo	80	11

Procedimiento de síntesis de las iminas 15i-k, 15m-n y 15p-q.

Una suspensión de la cetona (58.0 mmol) y la amina (58.0 mmol) correspondientes, NaHCO_3 (24.7 g, 293 mmol) y tamiz molecular en polvo (activado, 4 Å) (60.0 g) en hexano (120 mL) se calienta a 85 °C durante 24 h, y se filtra por un lecho corto de celita. La disolución obtenida se lleva a sequedad, y el residuo se lava con pentano (3×50 mL). Los datos espectroscópicos de las iminas resultantes coinciden con los descritos en la bibliografía.^{14,76} Las características físicas y rendimientos obtenidos se recogen en las Tabla 1 de esta sección.

N-1-(3,4-Dimetoxifeniletiliden)-4-metoxianilina (15j):

Punto de fusión: 135 °C

^1H RMN (C_6D_6 , 500 MHz): δ 2.04 (s, 3H, =CMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 6.61 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, 1H, H arom), 6.83 (m, 4H, 4 H arom), 7.39 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H arom), 8.05 (d, $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Hz, 1H, H arom).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 126 MHz): δ 16.6 (=CMe), 55.1 (OMe), 55.4 (OMe), 55.5 (OMe), 110.7 (CH arom), 110.8 (CH arom), 114.7 (2 CH arom), 121.1 (CH arom), 121.2 (2 CH arom), 133.1 (C_q arom), 145.9 (C_q arom), 150.1 (C_q arom), 152.3 (C_q arom), 156.4 (C_q arom), 163.9 (C=N).

HRMS (IE): m/z 285.1365, $[\text{M}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 285.1365).

Procedimiento de síntesis de la imina 15l

A una disolución de (1-naftil)etanona (10 g, 58.0 mmol) y *p*-anisidina (7.23 g, 58.0 mmol) en tolueno (120 mL) se añade tamiz molecular en polvo (activado, 4 Å) (60.0 g). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 18 h, y se filtra por un lecho corto de celita. La disolución obtenida se lleva a sequedad, y el residuo se lava con pentano (3 × 40 mL). El compuesto **15l** se aísla como un sólido de color amarillo mezcla de dos isómeros (*E/Z* = 1.2:1) (5.9 g, 40%). Los datos espectroscópicos para **15l** coinciden con los recogidos en la bibliografía.¹⁴

Procedimiento de síntesis de la imina 15o

Una disolución de α -tetralona (10.0 g, 68.0 mmol), *p*-anisidina (8.4 g, 68.0 mmol) y *p*-TsOH (1.3 g, 6.0 mmol) en tolueno (54 mL) se calienta a reflujo durante 18 h en un sistema Dean-Stark. La mezcla de reacción se lleva a sequedad, se redisuelve en AcOEt (50 mL), y la suspensión resultante se trata con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). Se separan las fases, y la orgánica se extrae con AcOEt (3 × 25 mL). Las fracciones orgánicas se juntan, se secan con Na₂SO₄, y se filtran. La disolución resultante se lleva a sequedad y el residuo se lava con pentano (3 × 30 mL). Sólido de color marrón (7.1 g, 40%). Los datos espectroscópicos para este derivado coinciden con los recogidos en la bibliografía.¹⁴

2.3.7.- Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de *N*-aril iminas

Las reacciones de hidrogenación de *N*-aril iminas se han llevado a cabo según se expone a continuación:

Condiciones A

En el interior de una cámara seca, un reactor de tipo Fischer-Porter (80 mL) se carga con el complejo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ apropiado (1.8 μmol), la imina (0.88 mmol), $^t\text{BuOK}$ (0.002 g, 0.018 mmol) y tolueno (0.88 mL). El sistema se purga mediante tres ciclos de $\text{H}_2/\text{vacío}$, y se presuriza con 4 atm de H_2 . Después de 24 h de agitación, se despresuriza lentamente el reactor.

Condiciones B

En el interior de una cámara seca, un reactor de tipo Parr (20 mL) se carga con una suspensión en $^i\text{PrOH}$ (2 mL) del complejo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ apropiado (1.8 μmol), la imina (0.18 mmol) y $^t\text{BuOK}$ (0.022 g, 0.18 mmol). El sistema se purga mediante tres ciclos de $\text{H}_2/\text{vacío}$, se presuriza con 20 atm de H_2 y se calienta a 60 °C. Después de 24 h de agitación, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente y se despresuriza el reactor lentamente.

En ambos casos, una vez terminada la reacción, se lleva a sequedad, y la conversión se determina mediante el análisis por RMN de ^1H del residuo resultante. Para la determinación del exceso enantiomérico del producto, la mezcla de reacción se disuelve en CH_2Cl_2 (2 mL), y la disolución se trata con una disolución acuosa 2.0 M de HCl (2 mL) durante 20 minutos. La mezcla resultante se neutraliza con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 mL). Se separan las fases, y la orgánica se seca sobre

MgSO₄ y se lleva a sequedad. Los excesos enantioméricos se determinan mediante HPLC quirral:

N-Fenil-1-feniletilamina (16a):¹¹ Chiralcel OJ-H, 30 °C, hexano/2-propanol (93:7), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 23.0$ min (*R*), $t_2 = 26.6$ min (*S*).

N-Fenil-1-(*m*-metoxifenil)etilamina (16b):

Aceite incoloro. 92% *ee*, $[\alpha]_D^{20} = -10$ (*c* 0.23, CHCl₃).

¹H RMN (C₆D₆, 400 MHz): δ 1.21 (d, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 3H, CHMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.61 (sa, 1H, NH), 4.28 (c, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 1H, CHMe), 6.52 (s, 2H, 2 H arom), 6.54 (s, 1H, H arom), 6.73 (m, 1H, H arom), 6.90 (d, ³*J*_{HH} = 7.6 Hz, 1H, H arom), 7.02 (m, 1H, H arom), 7.15 (m, 2H, 2 H arom), 7.23 (m, 1H, H arom).

¹³C{¹H} RMN (C₆D₆, 101 MHz): δ 24.9 (CHMe), 53.6 (CHMe), 54.7 (OMe), 112.1 (CH arom), 112.3 (CH arom), 113.8 (2 CH arom), 117.7 (CH arom), 118.4 (CH arom), 129.4 (2 CH arom), 129.9 (CH arom), 147.6 (C_q arom), 147.7 (C_q arom), 160.6 (C_q arom).

HRMS (IE): *m/z* 227.1310, [M]⁺ (masa exacta calculada para C₁₅H₁₇NO: 227.1310).

Determinación del *ee*: Chiralpak AD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 13.4$ min (-), $t_2 = 15.9$ min (+).

N-Fenil-1-(*p*-clorofenil)etilamina (16c):^{54c} Chiralcel OJ-H, 30 °C, hexano/2-propanol (93:7), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 241.4$ nm; $t_1 = 16.8$ min (*R*), $t_2 = 18.9$ min (*S*).

N-Fenil-1-(*p*-fluorofenil)etilamina (16d):^{61a} Chiralcel OJ-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 241.4$ nm; $t_1 = 41.6$ min (+), $t_2 = 46.3$ min (-).

N-(*p*-Metoxifenil)-1-feniletilamina (16e):⁷⁷ Chiralpak AD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 15.8$ min (*R*), $t_2 = 17.4$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(*m*-metoxifenil)etilamina (16f):**⁷⁸ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (97:3), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 18.3$ min (-), $t_2 = 21.5$ min (+).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(*p*-metilfenil)etilamina (16g):**²⁸ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 15.2$ min (*R*), $t_2 = 17.2$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(*p*-bromofenil)etilamina (16h):**⁷⁸ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 29.8$ min (*R*), $t_2 = 34.8$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(*p*-trifluorometilfenil)etilamina (16i):**⁷⁹ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 37.8$ min (*R*), $t_2 = 44.2$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(*m,p*-dimetoxifenil)etilamina (16j):**⁷⁸ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (90:10), flujo 0.5 mL/min, $\lambda = 236.7$ nm; $t_1 = 38.0$ min (*R*), $t_2 = 43.2$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(2'-naftil)etilamina (16k):**¹⁴ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 225.0$ nm; $t_1 = 36.9$ min (*S*), $t_2 = 44.2$ min (*R*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-(1'-naftil)etilamina (16l):**¹⁴ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 223.8$ nm; $t_1 = 32.0$ min (*R*), $t_2 = 43.2$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1(1'-tiofenil)etilamina (16m):**^{76c} Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 240.3$ nm; $t_1 = 21.5$ min (*R*), $t_2 = 24.1$ min (*S*).

***N*-(*p*-Metoxifenil)-1-fenilpropilamina (16n):**²⁸ Chiralcel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 14.6$ min (*R*), $t_2 = 16.6$ min (*S*).

N-Bencil-1-feniletilamina (19):¹¹ Chiracel OD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 16.0$ min (*R*), $t_2 = 18.4$ min (*S*).

2.3.8.- Reacción de hidrogenación de la imina **15a** con **D₂**

En una cámara seca, un reactor de tipo Parr (20 mL) se carga con el complejo **7k** (0.004 g, 3.5 μ mol), la imina **15a** (0.346 g, 1.7 mmol), ^tBuOK (0.004 g, 0.035 mmol) y tolueno (1.8 mL). El sistema se purga mediante tres ciclos de D₂/vacío, y se presuriza con 4 atm de D₂. Después de 24 h de agitación, se despresuriza lentamente el reactor. La mezcla de reacción se lleva a sequedad, y el residuo se analiza mediante RMN de ¹H y ¹³C{¹H}. La determinación del exceso enantiomérico de la reacción se lleva a cabo como se indica en el apartado 2.3.7.

2.3.9.- Reacciones de reducción de la imina **15e** con **NH₃·BH₃** y **morfolina·BH₃**

A continuación se describe un procedimiento representativo para las reacciones de reducción de la imina **15e** con NH₃·BH₃ (Tabla 18, entrada 8): En el interior de una cámara seca, un vial (2 mL) se carga con la imina **15e** (0.020 g, 0.09 mmol), el complejo **7j** (1.0 mg, 0.9 μ mol), ^tBuOK (0.005 g, 0.04 mmol) y tolueno (0.25 mL). La mezcla resultante se agita durante 10 min, se añade NH₃·BH₃ (0.003 g, 0.09 mmol) e inmediatamente el vial se cierra herméticamente. Después de 24 h de agitación, la mezcla se lleva a sequedad, y el residuo se analiza mediante RMN de ¹H. Para la determinación del exceso enantiomérico del producto, el residuo se suspende en AcOEt, se filtra por un lecho corto de gel de sílice y se lleva a sequedad. El residuo resultante se

analiza mediante HPLC quiral: Chiralpak AD-H, 30 °C, hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 15.8$ min (*R*), $t_2 = 17.4$ min (*S*).

2.4.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2.4.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- ² (a) Fleury-Brégeot, N.; de la Fuente, V.; Castellón, S.; Claver, C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346 (b) Xie, J-H.; Zhu, S-F.; Zhou, Q-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- ³ (a) Blaser, H-U.; Spindler, F. *Top. Catal.* **1997**, *4*, 275. (b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N., Pfaltz, A. y Yamamoto, H. Eds. Springer, **1999**, Vol 3, Cap. 41.1. (c) Blaser, H-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 17.
- ⁴ Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijanit, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062.
- ⁵ Blaser, H-U.; Buser, H-P.; Häusel, R.; Jalett, H-P.; Spindler, F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 34.
- ⁶ (a) Tani, K.; Onouchi, J-I.; Yamagata, T.; Kataoka, Y. *Chem. Lett.* **1995**, *24*, 955 (b) Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2415.
- ⁷ (a) Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425 (b) Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *113*, 3533. (c) Dervisi, A.; Carcedo, C.; Ooi, L-L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 175. (d) Imamoto, T.; Iwate, N.; Yoshida, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289. (e) Hou, C-J.; Wang, Y-H.; Zheng, Z.; Xu, J.; Hu, X-P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3554. (f) Mršić, N.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8358.
- ⁸ Hou, G.; Gosselin, F.; Li, W.; McWilliams, J. C.; Sun, Y.; Weisel, M.; O'Shea, P. D.; Chen, C-Y.; Davies, I. W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882.

- ⁹ Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124.
- ¹⁰ (a) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205.
(b) Crabtree, R. H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.
- ¹¹ Schnider, P.; Koch, G.; Prétôt, R.; Wang, G.; Bohnen, F.M.; Kriiger, C.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887.
- ¹² Baeza, A.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4003.
- ¹³ (a) Zhu, S-F.; Xie, J-B.; Zhang, Y-Z.; Li, S.; Zhou, Q-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886. (b) Han, H.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345.
- ¹⁴ Moessner, C.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7564.
- ¹⁵ Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3089.
- ¹⁶ Li, C.; Wang, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450.
- ¹⁷ Shirai, S-Y.; Nara, H.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2009**, *28*, 802.
- ¹⁸ Shang, G.; Yang, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360.
- ¹⁹ Li, C.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208.
- ²⁰ Kutlescha, K.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3126.
- ²¹ Abdur-Rashid, K.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics* **2001**, *20*, 1047.
- ²² Coble, C. J.; Henschke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195.

- ²³ Arai, N.; Utsumi, N.; Matsumoto, Y.; Murata, K.; Tsutsumi, K.; Ohkuma, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2089.
- ²⁴ (a) Chen, F.; Wang, T.; He, Y.; Ding, Z.; Li, Z.; Xu, L.; Fan, Q-F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1109. (b) Chen, F.; Ding, Z.; Qin, J.; Wang, T.; He, Y.; Fan, Q-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4348.
- ²⁵ (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7563. (b) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7628 (b) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.
- ²⁶ González-Arellano, C.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *Chem. Commun.* **2005**, 3451.
- ²⁷ Zhou, S.; Fleischer, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120.
- ²⁸ Zhou, X. Y.; Bao, M.; Zhou, Y-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 84.
- ²⁹ Stephan, D. W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5740.
- ³⁰ (a) Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9475. (b) Ghattas, G.; Chen, D.; Panb, F.; Klankermayer, J. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9026.
- ³¹ (a) Cao, P.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2127. (b) Burk, M. K.; Hems, W.; Herzberg, D.; Malan, C.; Zanotti-Gerosa, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4173. (c) Wu, J.; Chen, H.; Kwok, W.; Guo, R.; Zhou, Z.; Yeung, C.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7908. (d) Wu, J.; Ji, J-X.; Guo, R.; Yeung, C-Y.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2963. (e) Xie, J-H.; Wang, L-X.; Fu, Y.; Zhu, S-F.; Fan, B-M.; Duan, H-F.; Zhou, Q-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404. (f) Xie, J-H.; Liu, S.; Huo, X-H.; Cheng, X.; Duan,

H-F.; Fan, B-M.; Wang, L-X.; Zhou, Q-L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2967. (g) Li, W.; Sun, X.; Zhou, L.; Hou, G.; Yu, S.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1397. (h) Hu, A.; Ngo, H. L.; Lin, W. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2937. (i) Burk, S.; Franciò, G.; Leitner, W. *Chem. Commun.* **2005**, 3460. (j) Xu, Y.; Alcock, N. W.; Clarkson, G. J.; Docherty, G.; Woodward, G.; Wills, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4105. (k) Stegink, B.; van Boxtel, L.; Lefort, L.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2621. (l) Mikami, K.; Korenaga, T.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3707. (m) Li, Y.; Zhou, Y.; Shi, Q.; Ding, K.; Noyori, R.; Sandoval, C. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 495. (n) Zhu, Q.; Shi, D.; Xia, C.; Huang, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7760. (o) Subongkoj, S.; Lange, S.; Chen, W.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 125. (p) Jing, Q.; Zhang, X.; Sun, J.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1193. (q) Xia, Y-Q.; Tang, Y-Y.; Liang, Z-M.; Yu, C-B.; Zhou, Z-G.; Li, R-X.; Li, X-J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 132. (r) Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Ohkuma, T.; Pham, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495. (s) Mikami, K.; Wakabayashi, K.; Aikawa, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1517. (s) Ohkuma, T.; Sandoval, C. A.; Srinivasan, R.; Lin, Q.; Wei, Y.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8288.

³² Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703.

³³ Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

- ³⁴ Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529.
- ³⁵ (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417. (b) Ohkuma, T.; Ikehira, H.; Ikayira, T.; Noyori, R. *Synlett* **1997**, 467. (c) Ohkuma, T.; Doucet, H.; Pham, T.; Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1086. (d) Arai, N.; Suzuki, K.; Sugizaki, S.; Sorimachi, H.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1770.
- ³⁶ (a) Clapham, S. E.; Hadzovic, A. Morris, R. H. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2201. (b) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490. (c) Abdur-Rashid, K.; Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Harvey, J. N.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15104. (d) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931.
- ³⁷ (a) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Yoshida, M.; Noyori, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749. (b) Chen, C-Y.; Reamer, R. A.; Chilenski, J. R.; McWilliams, C. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5039.
- ³⁸ (a) Tsutsumi, K.; Katayama, T.; Utsumi, N.; Murata, K.; Arai, N.; Kurono, N.; Ohkuma, T. *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 625. (b) Arai, N.; Akashi, M.; Sugizaki, S.; Ooka, H.; Inoue, T.; Ohkuma, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3380. (c) Ohkuma, T.; Ishii, D.; Takeno, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510. (d) Geng, H.; Zhang, X.; Chang, M.; Zhou, L.; Wu, W.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3039.

- ³⁹ (a) Akashi, M.; Arai, N.; Inoue, T.; Ohkuma, T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1955. (b) Xie, J-H.; Liu, S.; Kong, W-L.; Bai, W-J.; Wang, X-C.; Wang, L-X.; Zhou, Q-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4222. (c) Liu, S.; Xie, J-H.; Wang, L-X.; Zhou, Q-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7506. (d) Bai, W-J.; Xie, J-H.; Li, Y-L.; Liu, S.; Zhou, Q-L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 81. (e) Liu, S.; Xie, J-H.; Li, W.; Kong, W-L.; Wang, L-X.; Zhou, Q-L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4994.
- ⁴⁰ (a) Rautenstrauch, V.; Hoang-Cong, X.; Churlaud, R.; Abdur-Rashid, K.; Morris, R. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4954. (b) Sandoval, C. A.; Li, Y.; Ding, K.; Noyori, R. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1801. (c) Baratta, W.; Herdtweck, E.; Siega, K.; Toniutti, M.; Rigo, P. *Organometallics* **2005**, 24, 1660.
- ⁴¹ (a) Guo, R.; Elpelt, C.; Chen, X.; Song, D.; Morris, R. H. *Chem. Commun.*, **2005**, 3050. (b) Guo, R.; Chen, X.; Elpelt, C.; Song, D.; Morris, R. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1757.
- ⁴² Baratta, W.; Chelucci, G.; Herdtweck, E.; Magnolia, S.; Siega, K.; Rigo, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7651.
- ⁴³ Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6652.
- ⁴⁴ Cogley, C. J.; Foucher, E.; Lecouve, J-P.; Lennon, I. C.; Ramsden, J. A.; Thominet, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3431.
- ⁴⁵ Xie, J-H.; Zhou, Z-T.; Kong, W-L.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1868.
- ⁴⁶ Zhou, Z-T.; Xie, J-H.; Zhou, Q-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 363.

- ⁴⁷ Takebayashi, S.; John, J. M.; Bergens, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12832.
- ⁴⁸ Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2005**, 5578.
- ⁴⁹ Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611.
- ⁵⁰ Sandström, J. *Dynamic NMR Spectroscopy*. Academic Press, 1982, Cap. 6.
- ⁵¹ a) Buisman, G. J. H.; Martin, M. E.; Vos, E. J.; Klootwijk, A.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 719. b) Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Galindo, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 547.
- ⁵² Korenaga, T.; Aikawa, K.; Terada, M.; Kawauchi, S.; Mikami, K. *Adv. Synt. Catal.* **2001**, *343*, 284.
- ⁵³ S. Vargas Rodríguez, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2008.
- ⁵⁴ (a) Vaquero, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; García- Garrido, S. E.; Álvarez, E.; Mancera, M.; Pizzano, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 3551. (b) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821. (c) Vargas, S.; Rubio, M.; Suarez, A.; del Rio, D.; Alvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (d) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Bianchini, C.; Oberhauser, W.; Peruzzini, M.; Pizzano, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 6428.
- ⁵⁵ Giovannetti, J. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4040.
- ⁵⁶ (a) Rowland, R. S.; Taylor, R. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 7384. (b) Reedijk, J. *Chem.Soc.Rev.* **2013**, *42*, 1776.

- ⁵⁷ (a) Crochet, P.; Gimeno, J.; García-Granda, S.; Borge, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 4369. (b) Fryzuk, M. D.; Montgomery, C. D.; Rettig, S. J. *Organometallics* **1991**, *10*, 467.
- ⁵⁸ Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508.
- ⁵⁹ (a) Abdur-Rashid, K.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics* **2000**, *19*, 2655. (b) Abdur-Rashid, K.; Guo, R.; Lough, A. J.; Morris, R. H.; Song, D. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 571.
- ⁶⁰ Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2002**, *114*, 394.
- ⁶¹ (a) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J-E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2955. (b) Casey, C. P.; Johnson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1883.
- ⁶² Abbel, R.; Abdur-Rashid, K.; Faatz, M.; Hadzovic, A.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1870.
- ⁶³ Bullock, R. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2366.
- ⁶⁴ Comas-Vives, A.; Ujaque, G.; Lledós, A. *Organometallics* **2008**, *27*, 4854.
- ⁶⁵ Guan, H.; Iimura, M.; Magee, M. P.; Norton, J. R.; Zhu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7805.
- ⁶⁶ Sandoval, C. A.; Yamaguchi, Y.; Ohkuma, T.; Kato, K.; Noyori, R. *Magn. Res. Chem.* **2006**, *47*, 1770.
- ⁶⁷ Huang, Z.; Autrey, T. *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 9257.

⁶⁸ Para ejemplos: (a) Blaquiere, N.; Diallo-Garcia, S.; Gorelsky, S. I.; Black, D. A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14034. (b) Conley, B. L.; J. Williams, T. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4815. (c) Käß, M.; Friedrich, A.; Drees, M.; Schneider, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 905.

⁶⁹ (a) Jiang, Y.; Berke, H. *Chem. Commun.* **2007**, 3571 (b) Jaska, C. A.; Manners, I. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2698.

⁷⁰ (a) Hartmann, C. E.; Jurčík, V.; Songis, O.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1005 (b) Barrios-Francisco, R.; Juventino J. García, J. J. *Appl. Catal. A-General* **2010**, *385*, 108.

⁷¹ Buisman, G. J. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1625.

⁷² Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3674.

⁷³ (a) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Commun.* **2005**, 628. (b) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2049.

⁷⁴ La Placa, S. J.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 778.

⁷⁵ (a) Milart, P.; Cioslowski, J. *Synthesis* **1984**, *4*, 328. (b) Barluenga, J.; Fernandez, M. A.; Aznar, F.; Valdes, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 494. (c) Kumaran, E.; Leong, W. K. *Organometallics* **2012**, *31*, 1068. (d) Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925.

- ⁷⁶ (a) Malkov, A. V.; Figlus, M; Stoncius, S; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1315. (b) Gautier, F-M.; Jones, S.; Martin, S. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 229. (c) Malkov, A. V.; Vranková, K.; Stončius, S.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839.
- ⁷⁷ Chi, Y.; Zhou, Y-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120.
- ⁷⁸ Li, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967.
- ⁷⁹ Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781.

CONCLUSIONES

3.1.-CONCLUSIONES

1.- Los alil complejos de formulación $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ reaccionan fácilmente con reactivos próticos. En particular, la reacción con el pentaclorofenol produce la abstracción de un ligando alilo y la formación del alil-complejo $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O,Cl-OC}_6\text{Cl}_5)(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)(\mathbf{2j})]$ (**3j**). Por el contrario, la reacción con el ácido tíglico permite desplazar los dos ligandos alilo, y da lugar a los correspondientes tiglatos $[\text{Ru}(\kappa^2\text{-O}_2\text{CC(Me)=CHMe})_2(\text{P-OP})]$ (**4a** y **4j**).

2.- Los alil complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ conducen a catalizadores activos en la hidrogenación enantioselectiva de ácidos α,β -insaturados. Para esta transformación se ha observado una influencia significativa de la temperatura y el disolvente en la actividad catalítica y en la enantioselectividad del catalizador. En el caso del ácido tíglico, la optimización de la estructura del ligando fosfina-fosfito ha conducido a un catalizador que produce un exceso enantiomérico del 87%. Este valor aumenta hasta el 89% de exceso enantiomérico en el caso del ácido 2-metil-1-pentenoico.

3.- Los alil-complejos $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})]$ catalizan la polimerización del 2-norborneno mediante un proceso de metátesis con apertura del anillo (ROMP) con rendimientos de hasta el 74%, para un valor de 100 de la relación sustrato/catalizador. El análisis de los pesos moleculares y de las polidispersidades de los polímeros obtenidos muestra que el proceso de activación del catalizador es considerablemente más lento que el de crecimiento de la cadena.

4.- Se ha llevado a cabo la síntesis de una familia de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$. Las estructuras de estos derivados se han estudiado en profundidad

mediante técnicas de RMN y de difracción de rayos X. En particular, los derivados de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{DPEN})$ muestran configuraciones en las que los átomos de cloro se encuentran dispuestos en posiciones mutuamente *cis* o *trans* según la naturaleza del ligando fosfina-fosfito y la configuración de la diamina.

5.- Los estudios sobre la aplicación de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ en la hidrogenación enantioselectiva de la acetofenona revelan que estos complejos conducen, en presencia de $^t\text{BuOK}$, a catalizadores que operan con valores bajos o moderados de actividad catalítica y enantioselectividad. En las reacciones llevadas a cabo en $^i\text{PrOH}$, se ha observado que la reducción de la cetona mediante un proceso de transferencia de hidrógeno desde el disolvente es un proceso competitivo con la hidrogenación directa. La presencia de ambos procesos dificulta notablemente la consecución de valores elevados de enantioselectividad.

6.- Los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ en presencia de $^t\text{BuOK}$ conducen a catalizadores eficientes en la hidrogenación enantioselectiva de *N*-aril iminas, que operan en condiciones suaves de reacción (temperatura ambiente y 4 atm de H_2) y con niveles de enantioselectividad elevados. El curso estereoquímico de la reacción puede explicarse mediante la participación de un dihidruro de formulación *cis*- $\text{RuH}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$.

7. La optimización del ligando P-OP en las reacciones de hidrogenación de iminas con los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ ha permitido localizar un catalizador basado en un ligando P-OP aquiral (**7k**). Este catalizador tiene un rango de aplicación amplio que permite preparar una amplia variedad de *N*-aril aminas con niveles elevados de exceso enantiomérico.

8.- Los estudios preliminares realizados con el complejo **7j** indican que los complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ son capaces de efectuar la reducción de iminas mediante el empleo de aductos amina-borano. Sin embargo, debido a la complejidad del sistema, el desarrollo de un proceso catalítico que curse con valores de enantioselectividad y conversiones satisfactorios requerirá estudios adicionales a los realizados que contemplen diferentes condiciones de reacción y catalizadores alternativos.

ABREVIATURAS

A. Abreviaturas generales.

[α]	rotación específica
δ	desplazamiento químico en partes por millón
η	indicador de la hapticidad de un ligando
CG	cromatografía de gases
COD	1,5-ciclooctadieno
DACH	1,2-diaminociclohexano
DPEN	1,2-difeniletildiamina
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
ESI	ionización por electrospray
IR	infrarrojo
M_n	peso molecular promedio en número
MTBE	metil-tert-butil-éter
M_w	peso molecular promedio en peso
<i>m/z</i>	relación masa/carga
N-N	ligando diamina quelatante
PDI	índice de polidispersidad
P-P	ligando difosfina quelatante
P-OP	ligando fosfina-fosfito
Rdto	Rendimiento
S/C	relación sustrato/catalizador
S/C/B	relación sustrato/catalizador/base
THF	tetrahidrofurano
t_r	tiempo de retención

B. Abreviaturas para RMN.

J_{AB}^n	constante de acoplamiento (en Hz) entre los núcleos A y B separados por n enlaces
a	ancho
c	cuartete
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doble doblete de doblete
dt	doblete de triplete
h	heptete
m	multiplete
ma	multiplete ancho
ppm	partes por millón
s	singlete
sa	singlete ancho
t	triplete
td	triplete de doblete
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear
C _q	carbono cuaternario
EXSY	espectroscopía de intercambio (<i>Exchange Spectroscopy</i>)
HETCOR	espectroscopía de correlación heteronuclear
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
RMN	resonancia magnética nuclear